

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА НА ГЕМОСТАЗ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих, П. Г. Пилипенко,
А. В. Глущенко, Т. В. Притыкина

Омская государственная медицинская академия,
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Омск

Impact of Iron Metabolic Disturbances on Hemostasis in Critical Conditions

Yu. P. Orlov, V. T. Dolgikh, P. G. Pilipenko,
A. V. Glushchenko, T. V. Pritykina

Omsk State Medical Academy
City Emergency Care Hospital, Omsk

Цель исследования определить закономерности в нарушении метаболизма железа и влияния этих нарушений на систему гемостаза у пациентов, находящихся в критических состояниях, обусловленных тяжелым течением разлитого гнойного перитонита, острого панкреатита и термических поражений кожи. **Материалы и методы.** У 36 пациентов с оценкой тяжести общего состояния по шкале АРАСНЕ II в $22,6 \pm 3,4$ балла оценивался метаболизм эндогенного железа по уровню сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, насыщению трансферрина железом, концентрации ферритина и содержанию свободного гемоглобина в крови, состояние системы антиоксидантной защиты, активность процессов ПОЛ, показатели гемостаза. **Результаты.** Выявлено, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии, обусловленным распространенным перитонитом, острым панкреатитом, термическими поражениями кожи, отмечаются общие закономерности влияния высоких концентраций свободного гемоглобина и продуктов свободнорадикального окисления на систему гемостаза. Обмен железа у пациентов, находящихся в критическом состоянии, происходит с перегрузкой транспортных белков, таких как трансферрин и ферритин. **Заключение.** Нарушения в системе микроциркуляции, в виде внутрисосудистого гемолиза и метаболизм гемоглобина до ионизированного железа, активируют процессы липопероксидации на фоне избытка Fe^{2+} , что способствует напряжению системы гемостаза, определяя склонность к гипо- или гиперкоагуляции путем снижения активности тромбоцитов, зависимых от состояния свободнорадикальных процессов. **Ключевые слова:** ионизированное железо, трансферрин, ферритин, перекисное окисление липидов, внутрисосудистый гемолиз, гемостаз.

Objective: To determine the regularities of iron metabolic disturbances and their impact on the hemostatic system in critically ill patients due to the severe course of generalized purulent peritonitis, acute pancreatitis, and thermal skin injuries. **Materials and methods.** In 36 patients with an APACHE II of 22.6 ± 3.4 scores, endogenous iron metabolism was assessed by the level of serum iron, total serum syderopexy power, transferrin iron accumulation, ferritin concentrations, and free hemoglobin levels in blood; the antioxidative protective system, lipid peroxidation activity, and hemostatic parameters are studied. **Results.** There are general regularities in the hemostatic influence of the high concentrations of free hemoglobin and free radical oxidation products in critically ill patients due to generalized peritonitis, acute pancreatitis, or thermal skin injuries. In these patients, iron metabolism occurs with the overload of transporter proteins, such as transferrin and ferritin. **Conclusion.** Microcirculatory disorders as intravascular hemolysis and hemoglobin metabolism to ionized iron activate lipid peroxidation in the presence of excess Fe^{2+} , which favors strain of the hemostatic system, by determining a tendency toward hypo- or hypercoagulation via the lowered activity of the platelets dependent on the state of free radical processes. **Key words:** ionized iron, transferrin, ferritin, lipid peroxidation, intravascular hemolysis, hemostasis.

Функционирование ряда систем жизнеобеспечения организма во многом зависит от интенсивности перексидации, возрастающей при многих заболеваниях и, в частности, при заболеваниях, сопровождающихся ростом гемостатического потенциала с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, что характерно для критических состояний [1]. Предполагается, что связь между активацией свободнорадикальных (СР) процессов и системой гемостаза реализуют тромбоциты, а антиоксиданты ог-

раничивают гемокоагуляционные сдвиги при гипероксидации [2]. Поиск общих закономерностей является наиболее трудной задачей в медицине, однако необходимость выявления связи между системой гемостаза и СР процессами продиктована несколькими обстоятельствами. Известно, что свободный гемоглобин (СГ), накапливающийся в плазме при внутрисосудистом гемолизе (ВСГ), способен вызывать не только спазм гладкой мускулатуры, но и ускорять разрушение тромбоцитов [3]. Появление СГ следует рассматривать как наруше-

Таблица 1

**Показатели обмена железа на момент поступления пациентов в клинику (А)
и через 24 часа (Б) интенсивной терапии ($M \pm m$)**

Исследуемые группы		Значения показателей обмена железа по группам					
		Гемоглобин, г/л	Свободный гемоглобин, г/л	Сывороточное железо, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	Ферритин, мкг/л	Насыщение трансферрина железом, %
I (n=12)	А	141,3±18,6*	0,44±0,07*	105,4±21,8*	82,5±18,5*	812,3±58,7*	112,6±22,6*
	Б	93,3±13,4*	0,52±0,08*	94,4±28,4*	52,3±11,9*	914,6±96,1*	95,6±26,4*
II (n=12)	А	155,1±16,3*	0,48±0,06**	176,5±31,8**	91,4±19,2*	561,5±55,3*	142,7±31,3*
	Б	98,4±9,9*	0,64±0,11	146,5±26,5**	53,3±15,3*	839,5±69,5*	102,7±28,2*
III (n=12)	А	157,5±10,9**	0,51±0,08*	124,7±31,4*	88,3±21,9**	445,6±56,6**	147,9±22,8*
	Б	87,5±12,3**	0,59±0,14	108,7±21,3*	61,8±9,9**	695,2±49,7**	77,9±12,8*
Контроль (n=10)		134,2±13,7	0,14±0,05	32,4±6,7	34,4±8,8	19,5±4,1	38,3±2,5

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * — показатели достоверны при $p < 0,05$ при сравнении между группами; ** — при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ние обмена железа, выражающееся в его значительном избытке, что при недостаточности трансферрина и ферритина приводит к накоплению в тканях и в крови ионов Fe^{2+} , являющихся катализатором реакции Фентона [4], в ходе которой происходит активный синтез гидроксильного радикала и разветвление цепей перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5].

Цель исследования — определить общие закономерности между нарушениями метаболизма железа и влияния этих нарушений на систему гемостаза у пациентов, находящихся в критических состояниях, обусловленных тяжелым течением разлитого гнойного перитонита, острого панкреонекроза и термических поражений кожи.

Материалы и методы

Исследование проведено у 36 пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойно-септической реанимации и реанимации ожогового центра городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1. Возраст пациентов колебался от 23 до 56 лет. Они были разделены на 3 группы по 12 человек в каждой, с учетом основного заболевания: I группа — пациенты с тяжелым течением распространенного гнойно-фибринозного перитонита, II группа — пациенты с осложненным течением острого панкреатита и III группа — пациенты с тяжелыми термическими ожогами кожи II–IV степени и площадью поражения до 35–45%. Во всех группах тяжесть общего состояния была обусловлена эндотоксикозом II–III степени, тяжелой гиповолемией, водно-электролитными нарушениями, парезом кишечника средней и тяжелой степени и полиорганной недостаточностью (гепато- и нефропатия, энцефалопатия, дыхательная и циркуляторная недостаточность) с оценкой по шкале APACHE II в 22,6±3,4 балла.

Для полноты оценки нарушений метаболизма эндогенного железа проводилось одновременное определение уровня сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ) с помощью набора реактивов компании «ДИАСИС» (Германия) на биохимическом анализаторе «Марс». Концентрация ферритина исследовалась с помощью иммуноферментного теста UBI MAGI-WEL Ferritin (Франция), а содержание свободного гемоглобина (СГ) гемоглобинцианидным методом. В лизате эритроцитов определялась активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью реагентов фирмы Randox (Франция), каталазы [6] и уровень глутатиона [7], отражающих состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Активность процессов ПОЛ оценивалась по данным Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (Fe^{2+} -ХМ) с регистрацией следующих параметров: максимальной интенсивнос-

ти хемилюминесценции (Н, mV) или светосуммы и латентного периода (τ) между быстрой вспышкой и максимальной интенсивностью ХЛ, что отражает соотношение про- и антиоксидантов в изучаемой системе [8]. Определялись следующие показатели гемостаза: длительность кровотечения (ДК), время свертывания крови (ВСК), с обязательным исследованием протромбинового индекса (ПТИ), активное время рекальцификации (АВР) и количество тромбоцитов. Забор крови проводился дважды: непосредственно при поступлении пациентов в клинику и через 24 часа после купирования гиповолемии (объем инфузионной терапии составил 6640±1160 мл, включая коллоидно-кристаллоидные растворы и свежзамороженную плазму до 1,5 л). Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием пакета программ Excel-7 и оценивали в сравнении с аналогичными параметрами 10 здоровых лиц того же возраста.

Результаты и обсуждение

Из табл. 1 и 2 видно, что при поступлении у пациентов всех групп выявлялось нарушение обмена железа, что выражалось в 4–5-кратном повышении концентрации СГ, а также увеличении СЖ в 3–5 раз и ОЖСС — в 2–3 раза по сравнению с контролем. При этом рост концентрации ферритина превышал контрольные показатели в 20–25 раз, а насыщение трансферрина железом было увеличено на 30–40%. Существенно, что указанные нарушения обмена железа регистрировались на фоне гемоконцентрации, обусловленной гиповолемией.

Основная функция трансферрина и ферритина — активное связывание минимальных количеств ионов двухвалентного железа и транспорт его в депо [9–11]. В данном случае присутствие большого количества несвязанных с белком ионов Fe^{2+} подтверждается высокой концентрацией ферритина и избыточным насыщением трансферрина железом. Это особенно актуально для эндотелия, имеющего прямой контакт с ионами железа, что обуславливает его травмирование и создает условия для агрегации тромбоцитов и их дальнейшего разрушения под действием свободного гемоглобина [3, 12].

Показатели гемостаза, исследуемые в момент поступления пациентов в клинику, также имели существенные изменения (табл. 2). Отмечалась разнонаправленность в функциях как сосудисто-тромбоцитарного (сокращение времени кровотечения, тенденция к тромбоцитозу), так и плазменного звеньев гемостаза (сокращение

Таблица 2

Показатели гемостаза на момент поступления пациентов в клинику (А)
и через 24 часа интенсивной терапии (Б) ($M \pm m$)

Группы наблюдения		Значения показателей обмена железа по группам					
		Время кровотечения, мин	Время свертывания, мин	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	ПТИ, %	АВР, сек	Фибриноген, г/л
I ($n=12$)	А	$3,4 \pm 0,2^*$	$4,7 \pm 0,9^{**}$	$281,1 \pm 37,8^*$	$81,2 \pm 7,2^*$	$31,2 \pm 7,7^*$	$6,1 \pm 0,8^*$
	Б	$7,35 \pm 1,7^*$	$10,3 \pm 2,4^{**}$	$171,4 \pm 25,3^*$	$62,2 \pm 8,8^*$	$22,4 \pm 6,4^*$	$0,8 \pm 0,2^*$
II ($n=12$)	А	$3,7 \pm 0,4^*$	$4,9 \pm 0,7^*$	$272,2 \pm 35,1^{**}$	$71,4 \pm 11,3^*$	$40,6 \pm 4,7^*$	$6,7 \pm 0,6^*$
	Б	$9,6 \pm 1,2^*$	$10,5 \pm 1,4^*$	$162,2 \pm 29,9^{**}$	$39,6 \pm 8,2^*$	$28,4 \pm 5,8^*$	$0,8 \pm 0,1^*$
III ($n=12$)	А	$8,6 \pm 1,8^{**}$	$3,8 \pm 0,3^{**}$	$284,1 \pm 28,3^*$	$76,2 \pm 10,8^{**}$	$37,7 \pm 6,4^{**}$	$5,9 \pm 0,3^{**}$
	Б	$10,3 \pm 1,3^{**}$	$10,2 \pm 1,7^{**}$	$169,4 \pm 29,7^*$	$31,7 \pm 9,5^{**}$	$22,5 \pm 4,1^{**}$	$0,71 \pm 0,4^{**}$
Контроль ($n=10$)		$4,3 \pm 0,14$	$6,34 \pm 0,54$	$251,6 \pm 26,2$	$88,1 \pm 11,3$	$51,5 \pm 7,7$	$3,7 \pm 0,4$

Таблица 3

Показатели АОЗ у пациентов на момент поступления в клинику (А)
и через 24 часа интенсивной терапии (Б) ($M \pm m$)

Исследуемые группы		Активность антиоксидантных ферментов в сыворотке крови по группам		
		Каталаза (м. кат/л сыв.)	СОД (ед/мл эритроцитов)	Глутатион (моль/л)
I ($n=12$)	А	$231,9 \pm 30,6^*$	$561,8 \pm 42,3^*$	$1,8 \pm 0,02^*$
	Б	$278,2 \pm 29,4^*$	$692,3 \pm 55,3^*$	$2,1 \pm 0,08^*$
II ($n=12$)	А	$186,2 \pm 27,8^*$	$543,0 \pm 41,1^*$	$1,8 \pm 0,07^*$
	Б	$254,7 \pm 31,3^*$	$687,7 \pm 49,6^*$	$1,9 \pm 0,08^*$
III ($n=12$)	А	$291,4 \pm 33,2^{**}$	$611,2 \pm 55,4^{**}$	$2,1 \pm 0,04^{**}$
	Б	$412,2 \pm 38,1^{**}$	$762,6 \pm 59,4^{**}$	$2,2 \pm 0,06^{**}$
Контроль ($n=10$)		$26,4 \pm 5,6$	$211,6 \pm 25,8$	$1,2 \pm 0,02$

шение времени свертывания на фоне уменьшения ПТИ, АВР и гиперфибриногемии).

Наиболее значимые нарушения обмена железа и гемостаза отмечались у пациентов с термическими ожогами и при осложненном течении острого панкреатита, что, вероятно, связано с более тяжелыми, характерными для данной патологии, деструктивными изменениями в тканях.

Присутствие избытка ионов Fe^{2+} также косвенно подтверждается активацией АОЗ. Как видно из табл. 3, активность каталазы превышает ее нормальные показатели в 8–10 раз, что связано с интенсивным поступлением фермента из разрушенных эритроцитов в результате ВСГ. Повышенную активность фермента можно связать с избытком субстрата — перекиси водорода на фоне стойкой ишемии и ацидоза при нарушении микроциркуляции, и чем продолжительнее ишемия, тем выше уровень сывороточного железа и активность каталазы [4]. Вполне возможно, что ВСГ в условиях ишемии является компенсаторной реакцией организма, так как именно в эритроцитах содержится значительное количество каталазы. Вероятно, этим объясняется факт наличия в эритроцитах взрослого человека каталазы в количестве до 6 г. Столь громадного количества фермента достаточно для разложения 2000–2300 кг 30% перекиси водорода [13].

Аналогичное заключение можно сделать, оценив показатели СОД и глутатиона, так как высокое содержание указанных ферментов необходимо связывать с избыточным синтезом супероксидного анион-радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала в условиях ишемии, гипоксии тканей и ацидоза, о чем свиде-

тельствуют данные Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, отраженные в табл. 4.

Рост показателей быстрой вспышки (h) и светосуммы (H), увеличение латентного периода (τ) достоверно указывают на интенсивность процессов ПОЛ, наличие большого количества активных форм кислорода и превалирование прооксидантов над антиоксидантами у пациентов всех групп. Необходимо отметить, что в данном случае (в условиях ацидоза и тканевой гипоксии) трансферрин и ферритин проявляют прооксидантные свойства [14].

Резюмируя данные по состоянию процессов перекисидации и гемостаза на момент поступления пациентов в клинику, можно полагать, что нарушение эндогенного обмена железа оказывает определенное влияние как на интенсивность процессов ПОЛ, так и на сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звено гемостаза. Избыток прооксидантов и продуктов ПОЛ, что подтверждается увеличением латентного периода при Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, потенцирует спазм и травматическое воздействие на эндотелий микроциркуляторного русла, а накопление свободного гемоглобина приводит к разрушению тромбоцитов и серотониновой недостаточности, так как именно тромбоциты секретируют серотонин в микроциркуляторное русло [15]. Вероятно, избыток свободного гемоглобина и Fe^{2+} , в первую очередь, как прямого агрессора, оказывает травматическое воздействие на эндотелий и в условиях гипоперфузии, артериальной гипотензии (обусловленной сверхвысокой концентрацией ферритина), способствует повышенной адгезии тромбоцитов с тен-

**Показатели Fe²⁺ индуцированной хемилюминесценции на момент поступления (А)
в клинику и через 24 часа интенсивного лечения (Б) (M±m)**

Исследуемые группы		Значения Fe ²⁺ индуцированной хемилюминесценции		
		H (mV)	h (mV)	τ
I (n=12)	А	4,1±0,4*	3,3±0,5*	4,1±0,6*
	Б	4,9±0,6*	3,9±0,5*	5,4±0,8*
II (n=12)	А	3,3±0,7*	2,8±0,5*	3,3±0,7*
	Б	4,2±0,8*	4,1±0,9*	4,9±0,7*
III (n=12)	А	4,6±0,8**	4,8±0,7**	5,1±0,8**
	Б	5,2±0,9**	5,6±0,6**	9,4±1,1**
Контроль (n=10)		1,1±0,08	2,1±0,05	1,1±0,09

денцией к тромбоцитозу, что и обуславливает явления гиперкоагуляции.

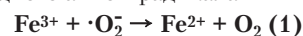
Исследования на втором этапе (через 24 часа после госпитализации) выявили существенные изменения изучаемых параметров. Из табл. 1 видно, что основные показатели обмена железа по истечении 24 часов несколько изменялись. Отмечалось незначительное снижение уровня сывороточного железа на фоне умеренного увеличения концентрации свободного гемоглобина и интенсивный рост концентрации ферритина (на 8% в I группе и на 49 и 56% во II и III группах, соответственно) на фоне анемии легкой и/или средней степени тяжести при условии отсутствия интра- и послеоперационного кровотечения.

Показатели гемостаза (табл. 2) во второй фазе исследования отражают явный гипокоагуляционный сдвиг, что выражается в снижении всех изучаемых параметров. Удлинение времени свертывания и кровотечения, снижение ПТИ и концентрации фибриногена происходит на фоне тромбоцитопении, особенно у пациентов с тяжелыми термическими поражениями кожи и осложненным панкреатитом, где число тромбоцитов уменьшилось по сравнению с исходным уровнем на 54 и 69%, соответственно. Произшедшие изменения в системе гемостаза необходимо связывать, в первую очередь, с восстановлением микроциркуляции в органах и тканях на фоне инфузионной терапии, что приводит к интенсивному поступлению в кровоток продуктов внутрисосудистого гемолиза и ПОЛ, как следствие длительной ишемии, гипоксии тканей и ацидоза [16–18].

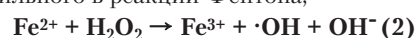
Из табл. 3 видно, что существенных изменений в системе АОЗ на втором этапе исследований не отмечалось, за исключением значительного повышения у пациентов II и III групп активности в плазме каталазы (до 35 и 75%, соответственно). Активность СОД и уровень глутатиона во всех исследуемых группах изменились на втором этапе исследования незначительно (превышение исходных значений на 8–10%). Данное обстоятельство также связано с восстановлением кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, где имеет место избыток перекиси водорода и других продуктов ПОЛ, регистрируемых методом Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции (табл. 4). Присутствие большого количества прооксидантов не вызывало сомнений, так как продолжительность латентного периода и максимальная

интенсивность хемилюминесценции достоверно возрастали при сравнении с исходными данными.

Таким образом, устранение нарушенной микроциркуляции и возврат к нормоперфузии (а чаще, к гиперперфузии) на фоне гипероксии (ИВЛ, инсультация кислорода) приводит к быстрому восстановлению ионов Fe³⁺ в Fe²⁺ в реакции Хабер-Вайса за счет избытка супероксидного анион-радикала



и запуску реакций цепного окисления с прогрессирующим синтезом токсичных радикалов, в частности, гидроксильного в реакции Фентона,



и в реакции Осипова,



Образовавшийся в результате указанных реакций ион трехвалентного железа, кстати, также токсичный для клеток, в присутствии кислорода вновь превращается в двухвалентный ион, обладающий цитотоксичностью в отношении большинства клеток.

Как известно, мишенью для синтезированного в процессе свободнорадикальных реакций супероксидного радикала являются мембраны эритроцитов, которые становятся проницаемыми для натрия и воды, что приводит к их набуханию и дальнейшему гемолизу [10]. Вполне возможно, что данное обстоятельство лежит в основе патогенеза развившейся анемии.

Неопределяемая на фоне гемоконцентрации тромбоцитопения становится явной при синдроме реперфузии и является следствием воздействия на тромбоциты продуктов внутрисосудистого гемолиза, а именно, свободного гемоглобина. Поступление же в кровоток продуктов ПОЛ, по-прежнему, потенцирует цепь патофизиологических процессов: ацидоз → деструкция мембран и гибель клеток → выход внутриклеточного Fe³⁺ и его восстановление до Fe²⁺ → синтез супероксидного, гидроксильного и липидного радикалов → гемолиз эритроцитов и дальнейшее накопление ферроионов за счет СГ и ферритина → артериальная гипотензия, спазм сосудов и разрушение тромбоцитов → гипер- и гипокоагуляция → ДВС и полиорганная недостаточность → гипоксия тканей, ацидоз и деструкция новых клеток [10, 19–22].

Выше названные биохимические процессы вполне объясняют трудности, испытываемые в клинической

практике, при устранении тканевой гипоксии, метаболического ацидоза, нарушений гемостаза с преобладанием гипокоагуляции, стойкой артериальной гипотензии на фоне сниженного периферического сопротивления сосудов с помощью высоких доз вазопрессоров, большого объема инфузионной терапии с включением свежезамороженной плазмы у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Заключение

Таким образом, нарушения обмена железа в виде избыточного содержания в плазме крови Fe^{2+} , как про-

дукта внутрисосудистого гемолиза, могут опосредованно влиять на систему гемостаза у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Уменьшение количества тромбоцитов и недостаточность системы антиоксидантной защиты связано с увеличением концентрации сывороточного железа, свободного гемоглобина и ферритина в плазме крови на фоне нарушенной микроциркуляции. Активация процессов липопероксидации на фоне избытка Fe^{2+} способствует напряжению системы гемостаза, определяя склонность к гипо- или гиперкоагуляции путем снижения активности тромбоцитов, функциональная активность которых зависит от интенсивности свободнорадикальных процессов.

Литература

1. Симоненков А. П., Федоров В. Г. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. *Анестезиология и реаниматология* 1998; 3: 32–35.
2. Бышевский А. Ш., Умутбаева М. К., Алборов Л. Г. Постоянное внутрисосудистое свертывание крови при изменении интенсивности липопероксидации. *Биомедицинская химия* 2005; 51 (4): 424–431.
3. Симоненков А. П., Федоров В. Д., Федоров А. В., Ступин В. А. Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов. *Вестн. РАМН* 1995; 12: 45–51.
4. Орлов Ю. П., Долгих В. Т. Влияние свободного гемоглобина на тяжесть нарушений сосудистой микроциркуляции и его роль в развитии критических состояний. В кн.: *Болезни цивилизации в аспекте учения В. И. Вернадского*. М.: Изд-во РУДН; 2005. 265–267.
5. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестн. РАМН* 1998; 7: 43–51.
6. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.
7. Sedlac J., Lindsey R. H. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellmans reagent *Analyt. Biochem.* 1968; 25 (2): 192–205.
8. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и в медицине. Уфа; 1995.
9. Щербинина С. П., Романова Е. А., Левина А. А. и др. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике. *Гематология и трансфузиология* 2005; 50 (5): 23–28.
10. Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Регуляция гомеостаза железа. *Гематол. и трансфузиол.* 2003; 48 (1): 36–39.
11. Бугланов А. А., Саяпина У. В., Тураев А. Т. Биохимическая и клиническая роль железа. *Вопр. мед. биол. и фарм. химии* 1991; (9): 36–37.
12. Lin P. J., Chang C. H. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases. *J. Hsueh.* 1994; 17 (3): 198–210.
13. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток. *Вестн. интенс. терапии* 2000; 3: 8–13.
14. Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестн. РАМН* 1999; 2: 15–22.
15. Симоненков А. П., Федоров В. Д., Федоров А. В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла. *Вестн. РАМН* 1994; 6: 11–15.
16. Schulz H. U., Niederau C., Klonowski-Stumpe H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 4: 2736–2750.
17. Васильков В. Г., Шкунова Л. Г., Келина Н. Ю. и др. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадии перитонита. *Анестезиология и реаниматология* 2001; 6: 31–34.
18. Pincemail J., Defraigne J. O., Derty O. et al. Ischemia-reperfusion injury of rabbit kidney: Comparative effects of desferrioxamine and N-acetylcysteine as antioxidants. *Transplant. Proc.* 2000; 32 (2): 475–476.
19. Beale R., Bihari D. J. Multiple organ failure: the pilgrims progress. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 1–22.
20. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе Т., Бахутвишвили В. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 5: 22–24.
21. Орлов Ю. П. Роль ионизированного железа в генерации активных форм O_2 в процессе перекисного окисления липидов и перспективы использования дефероксамина как ингибитора свободнорадикального окисления. *Омский науч. вестн.* 2005; 5 (3): 211–215.

Поступила 19.04.06