

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНАПРИЛИНОМ И КАРДИОКСИПИНОМ**

**Зорькина А.В., Устин М.А.**

*ФГБОУ ВО Медицинский институт «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Минобрнауки России, Саранск, e-mail: wind-lina@mail.ru*

**Цель работы:** проведено исследование влияния комбинированного применения анаприлина (пропранолола) и кардиоксипина на некоторые показатели variability сердечного ритма в условиях тиреотоксикоза и железодефицитной анемии в эксперименте. Исследования выполнены на белых беспородных лабораторных крысах обоего пола. 1-я группа – интактные животные, 2-я, 3-я и 4-я группа – животные с сочетанием тиреотоксикоза и железодефицитной анемии. Введение десферала моделировало анемию, введение L-тироксина моделировало тиреотоксикоз. Животные 2-й группы не получали какой-либо фармакологической коррекции. Животные 3-й группы дополнительно получали анаприлин, животные 4-й группы – комбинацию анаприлина и кардиоксипина (метилэтилпиридинола гидрохлорид). По данным записи не менее 100 последовательных сердечных циклов на электрокардиограмме проводили расчет ряда стандартных показателей variability сердечного ритма. Исследования показали, что в условиях сочетания железодефицитной анемии и тиреотоксикоза регистрируется нарушение баланса вегетативной регуляции сердечного ритма в виде смещения в сторону симпатического компонента. Причиной являются активация симпатической регуляции и угнетение парасимпатической. Анаприлин снижал симпатическую активность, но не влиял на парасимпатический компонент регуляции. Дополнительное применение кардиоксипина усиливало позитивное влияние анаприлина на variability сердечного ритма на фоне тиреотоксикоза и железодефицитной анемии, восстанавливая баланс вегетативной регуляции за счет активации парасимпатического компонента и дальнейшего ограничения активности симпатической регуляции.

**Ключевые слова:** тиреотоксикоз, железодефицитная анемия, variability сердечного ритма, анаприлин (пропранолол), кардиоксипин.

## **STUDY OF HEART RATE VARIABILITY IN RATS AFTER SIMULATION OF THYROTOXICOSIS AND IRON DEFICIENCY ANEMIA AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION WITH ANAPRILIN AND CARDIOXYPIN**

**Zorkina A.V., Ustin M.A.**

*FSBEI HE «National Research Ogarev Mordovia State University» of the Ministry of Education and Science of the Russia, Saransk, e-mail: wind-lina@mail.ru*

**The purpose of the work:** the study of the effect of the combined use of anaprilin (propranolol) and cardioxypine on some indicators of heart rate variability in conditions of thyrotoxicosis and iron deficiency anemia in an experiment was carried out. The studies were performed on white mongrel laboratory rats of both sexes. Group 1 – intact animals, group 2, 3 and 4 – animals with a combination of thyrotoxicosis and iron deficiency anemia. The introduction of desferal modeled anemia, the introduction of L-thyroxine modeled thyrotoxicosis. The animals of the 2nd group did not receive any pharmacological correction. Animals of group 3 additionally received anaprilin, animals of group 4 received a combination of anaprilin and cardioxypine (methylethylpyridinol hydrochloride). According to the recording of at least 100 consecutive cardiac cycles on an electrocardiogram, a number of standard indicators of heart rate variability were calculated. Studies have shown that in conditions of a combination of iron deficiency anemia and thyrotoxicosis, a violation of the balance of autonomic regulation of the heart rhythm is recorded in the form of a shift towards the sympathetic component. The reason is activation of sympathetic regulation and suppression of parasympathetic regulation. Anaprilin reduced sympathetic activity, but did not affect the parasympathetic component of regulation. The additional use of cardioxypine enhanced the positive effect of anaprilin on heart rate variability against the background of thyrotoxicosis and iron deficiency anemia, restoring the balance of autonomic regulation by activating the parasympathetic component and further limiting the activity of sympathetic regulation.

**Keywords:** thyrotoxicosis, iron deficiency anemia, heart rate variability, anaprilin (propranolol), cardioxypine.

Около трех последних десятилетий показатели variability сердечного ритма (ВСР) широко изучаются, и их значение в диагностическом плане как предикторов нарушения сердечного ритма не утратило своей актуальности. Значимую роль изменение показателей ВСР играет в оценке риска и в диагностике потенциальной возможности развития аритмий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Проводится множество исследований по изучению variability ритма сердца на фоне хронических и острых заболеваний.

Нарушение баланса симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной регуляции сердечной деятельности неблагоприятно для прогноза и коррелирует со смертностью от сердечно-сосудистых причин [2, 3]. Снижение ВСР играет серьезную прогностическую роль при различных заболеваниях. Так, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких снижение временных показателей ВСР является предиктором ухудшения течения заболевания, а также коррелирует с ухудшением качества жизни [4]. У пациентов с инсультом и с гипертонической болезнью увеличение смертности наблюдается при снижении общей ВСР, а у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков, регистрируются самые низкие показатели ВСР [5, 6].

Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе связан не только с активацией обмена, но и с прямым токсическим воздействием избытка тиреоидных гормонов на миокард [7]. Есть мнение, что даже скрытая тиреоидная патология, когда возникает снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных показателях тиреоидных гормонов Т4 и Т3, может приводить к нарушениям сердечного ритма из-за увеличения плотности бета-рецепторов сердца и нарушения автономной иннервации синусового узла [8, 9].

Синдром дефицита железа также играет значительную роль в течении и прогнозе сердечно-сосудистой патологии. Распространенность анемии увеличивается с возрастанием функционального класса хронической сердечной недостаточности [10] и встречается в 50% случаев среди амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью [11]. Железодефицитная анемия (ЖДА) является одной из наиболее распространенных патологий [12]. Анемия также является часто недооцененным клиническим состоянием, сопровождающим заболевание щитовидной железы. Несмотря на то что анемия и дисфункция щитовидной железы часто возникают одновременно, их связь между собой остается неоднозначной [13].

Таким образом, последовательная связь между ВСР, здоровьем и заболеваемостью поддерживает мнение, что изменение ВСР может быть предвестником разнообразной патологии сердечно-сосудистой системы, а в тяжелых случаях – внезапной сердечной смерти. Однако информации об этом в настоящее время недостаточно, данный вопрос требует

дальнейших исследований. Поэтому наше внимание привлекло изучение ВСР при комбинации железодефицитной анемии и тиреотоксикоза, что позволило бы более детально понять процессы, происходящие в сердце при фоновом воздействии данных патологий на вегетативную регуляцию сердечной деятельности. Дополнительно встает вопрос о защите сердечной мышцы в условиях сочетания железодефицитной анемии и тиреотоксикоза, особенностях влияния анаприлина (пропранолола), используемого для купирования тахикардии, на показатели ВСР. Проведение исследований по данным вопросам позволит подойти ближе к решению и найти возможные ответы.

Цель исследования – изучение воздействия анаприлина (пропранолола) и его комбинации с кардиоксипином на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма при моделировании тиреотоксикоза и железодефицитной анемии в эксперименте.

**Материал и методы исследования.** В качестве материала исследования использовались белые лабораторные крысы обоего пола массой 120–150 г (n=50). Животные содержались в условиях вивария МГУ им. Н.П. Огарёва с обеспечением правил работ на экспериментальных животных (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.). Первая группа крыс интактная (n=15), после записи и оценки ЭКГ животные удалялись из исследования. Оставшимся животным моделировали железодефицитную анемию (ЖДА) подкожным введением десферала 500 мг/кг в течение 10 суток, на 1-й, 5-й, 9-й день исследования (по методике А.М. Дыгай с соавт., 2014) [14]. После этого животные были разделены на несколько групп. Во второй группе (n=10) с 11-е по 20-е сутки эксперимента 1 раз в день животным вводили внутривенно L-тироксин в дозе 50 мкг/кг. На 21-е сутки после записи ЭКГ группа выводилась из эксперимента. В третьей группе (n=15) с 11-е по 20-е сутки эксперимента животным вводили L-тироксин в вышеуказанной дозе и анаприлин внутривенно в дозе 10 мг/кг. В четвертой группе (n=10) животные с 11-е по 20-е сутки эксперимента получали L-тироксин, анаприлин в вышеуказанных дозах и кардиоксипин (метилэтилпиридинола гидрохлорид) 5 мг/кг внутримышечно 1 раз в день. На 21-е сутки после оценки и регистрации ЭКГ животных удаляли из исследования.

Запись ЭКГ проводили после внутривенного введения тиопентала натрия (40 мг/кг) и достижения II стадии хирургического наркоза (исчезновение роговичного рефлекса). После записи не менее 100 последовательных сердечных циклов на ЭКГ оценивали RR min и RR max, проводили расчет среднего значения интервалов RR (Mean), стандартного отклонения анализируемых RR интервалов (SDNN) и разности соседних (SDSD) RR интервалов, оценивали квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами RR (rMSSD), регистрировали значение RR интервала, наиболее часто встречающегося в анализируемой выборке (Мода); оценивали содержание интервалов с

наиболее часто встречающимся значением (амплитуда моды,  $AMo$ ). Рассчитывали дельта X ( $\Delta X = RR_{max} - RR_{min}$ ), индекс вегетативного равновесия ( $ИВР = AMo/\Delta X$ ), индекс напряжения ( $ИН = AMo/2(Mo \cdot \Delta X)$ ); вегетативный показатель ритма ( $ВПР = 1/Mo \cdot \Delta X$ ).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы «Statistica 10.0». Результаты представлены в виде средних арифметических ( $M$ ) и ошибок средних ( $\pm m$ ). Уровень статистической значимости различий ( $p$ ) между независимыми выборками определяли с помощью непарного  $t$ -критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Воспроизведение в эксперименте сочетания ЖДА и тиреотоксикоза привело к значительным изменениям показателей variability сердечного ритма. Во второй опытной группе величина  $RR_{max}$  по сравнению с данными первой группы (интактной) достоверно снизилась на 7,8% (с  $175,00 \pm 4,17$  мс до  $144,00 \pm 5,21$  мс,  $p < 0,05$ ). Величина интервала  $RR_{min}$  с  $148,00 \pm 4,01$  мс в первой группе уменьшилась до  $130,00 \pm 5,38$  мс ( $p > 0,05$ ).

При этом на фоне моделирования сочетания ЖДА и тиреотоксикоза наблюдалось изменение баланса соотношения симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной регуляции сердечного ритма. Величина  $SDNN$  во второй опытной группе уменьшилась на 67,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующим показателем первой группы. Это свидетельствовало о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатикотонии, но не отражало влияние каждого из отделов вегетативной нервной системы на сердечную деятельность. Показатель  $SDSD$  уменьшился на 57% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными первой группы, что также отражало сдвиг баланса регуляции вегетативной нервной системы в сторону симпатического компонента (табл. 1).

Сдвиг соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов в сторону преобладания симпатических влияний подтверждался и ростом величины показателя адекватности процессов регуляции  $ПАПР$  на 83% по сравнению с данными первой группы ( $p < 0,05$ ).

Причиной смещения баланса вегетативной регуляции сердечного ритма в сторону симпатикотонии могли быть как активация симпатической регуляции, так и угнетение парасимпатической активности или их комплексные изменения. В данной опытной группе об усилении активности симпатической регуляции свидетельствовал рост величины индекса вегетативного равновесия ( $ИВР$ ) в 3,18 раза по сравнению с соответствующим показателем интактных животных ( $p < 0,001$ ). Кроме того, об активации симпатического компонента на фоне моделирования сочетания ЖДА и тиреотоксикоза в эксперименте свидетельствовало и достоверное снижение величин  $Mo$  и  $Mean$  на 18,1% и 18,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, амплитуда моды ( $AMo$ ), также отражающая влияние симпатического отдела

вегетативной нервной системы, во второй опытной группе возростала на 52,7 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующим показателем первой группы. ИН, отражающий тонус симпатической нервной системы, также возрос во второй группе в 4 раза ( $p < 0,05$ ).

Показатели вариабельности сердечного ритма в условиях сочетания тиреотоксикоза и железодефицитной анемии ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Мода, мс	161,00±3,52	133,00±3,67*	157,00±3,67#	128,00±6,33* <sup>Δ</sup>
Mean, мс	159,9±2,76	131,76±3,48*	157,17±3,93#	122,8±4,5* <sup>Δ</sup>
АМо, %	57,50±2,02	87,8±1,74*	79,10±4,10*	61,00±5,37# <sup>Δ</sup>
Rmssd, мс	16,75±0,39	4,84±0,40*	4,53±0,48*	14,83±1,53# <sup>Δ</sup>
SDSD, мс	6,21±0,27	2,67±0,31*	2,45±0,34*	9,86±0,59*# <sup>Δ</sup>
SDNN, мс	10,01±0,50	3,24±0,30*	3,15±0,35*	12,15±0,93# <sup>Δ</sup>
ИБР, усл. ед.	2,22±0,14	7,06±0,76*	5,93±0,77*	1,53±0,13*# <sup>Δ</sup>
Дельта X, мс	27,00±1,53	14,00±1,63*	15,50±2,17*	35,00±1,83*# <sup>Δ</sup>
ИН, усл. ед	6,83±0,42	28,29±2,73*	18,93±2,36*#	5,63±0,90# <sup>Δ</sup>
ВПР, мс	0,2396±	0,6019±	0,4763±	0,1976±
	0,0158	0,0673*	0,0545*#	0,0082# <sup>Δ</sup>
ПАПР, усл.ед	0,3576±	0,6555±	0,50534±	0,4825±
	0,0105	0,0228*	0,0258*#	0,0505*#

Примечание: \* – достоверность различия  $p < 0,05$  рассчитана к данным первой группы; # – к данным второй группы, Δ – к данным третьей группы.

Показатель дельта X, характеризующий активность парасимпатического компонента, снижался на 48% ( $p < 0,05$ ). Величина RMSSD, также отражающая активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, во второй опытной группе уменьшалась на 71% ( $p < 0,05$ ). Расчетный индекс ВПР, снижение величины которого связано с ростом парасимпатической активности, напротив, возростал в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, нарушение баланса вегетативной регуляции в условиях данной модели метаболических нарушений было связано как с активацией симпатической регуляции, так и с угнетением парасимпатической.

Известно, что анаприлин используется для коррекции тахикардии у пациентов с тиреотоксикозом. В данном эксперименте в третьей группе, в условиях применения анаприлина на фоне сочетанного воздействия ЖДА и тиреотоксикоза, показатели RR max

(165,50±4,62 мс) и RR min (150,00±4,71 мс) статистически не отличались от данных второй группы.

Применение анаприлина в третьей опытной группе позволило ограничить рост активности симпатического компонента вегетативной регуляции сердечного ритма. Об этом свидетельствовало снижение ИН на 33% по сравнению с данными второй группы ( $p<0,05$ ), где не проводилась какая-либо фармакологическая коррекция. Однако при этом величина АМо достоверно не менялась. Хотя ИВР и снижался на 26% по сравнению с уровнем второй группы, но изменение не было статистически значимым. И все расчетные показатели сохранялись на статистически более высоком уровне, чем соответствующие данные интактных животных.

Влияние анаприлина в изученной дозе на активность парасимпатического компонента вегетативной регуляции сердечного ритма не было существенным. Так, введение анаприлина, хотя и позволило статистически значимо снизить ВПР на 21% ( $p<0,05$ ) по сравнению с соответствующими данными второй группы, но не привело к достоверному росту величины дельта X, не удалось предотвратить и снижения величины Rmssd.

Результатирующим эффектом анаприлина явилось определенное ограничение дисбаланса соотношения парасимпатического и симпатического компонентов. Хотя не предотвращалось снижение величин SDSD и SDNN, показатели сохранялись на уровне данных второй группы. Однако введение анаприлина позволило статистически значимо снизить величину ПАПР – на 23% ( $p<0,05$ ) по сравнению с соответствующими данными второй группы сравнения.

На фоне комбинации анаприлина и кардиоксипина в четвертой группе произошло достоверное снижение АМо на 23% по сравнению с данными третьей группы ( $p<0,05$ ), а величина Mean возросла на 19,3% ( $p<0,05$ ). RR max и RR min при этом были меньше, чем у интактных животных, на 15% и 30% соответственно ( $p<0,05$ ) и составили RR max 148,0±3,9 мс, RR min –104,00±3,16 мс.

Комбинированное применение анаприлина и кардиоксипина позволило оптимизировать влияние анаприлина на изученные показатели вариабельности сердечного ритма. Так, показатель дельта X увеличился в 2,3 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с данными третьей группы, где применялся анаприлин в виде монотерапии. Кроме того, в четвертой группе на фоне введения анаприлина и кардиоксипина, по сравнению с монотерапией анаприлином, регистрировался достоверный рост Rmssd в 3,3 раза ( $p<0,001$ ), SDSD – в 4 раза ( $p<0,001$ ), SDNN – в 3,8 раза ( $p<0,001$ ). При этом величины Rmssd и SDNN достигали уровня показателей интактной группы, а SDSD превышал соответствующий показатель первой группы на 59% ( $p<0,05$ ). ВПР на фоне применения анаприлина и кардиоксипина снижался на 58,5% по сравнению с данными 3-й группы ( $p<0,05$ ), также достигая уровня интактных

животных.

Комбинация препаратов позволила уменьшить величину индекса вегетативной регуляции (ИВР) на 74% по сравнению с соответствующим показателем третьей группы ( $p < 0,05$ ), что отражало сдвиг баланса в сторону преобладания парасимпатической активности. Индекс напряжения регуляторных систем (ИН), отражающий активность симпатической регуляции и напряжение адаптационных механизмов, снизился на 70% по сравнению с группой животных, получавших в качестве фармакологической коррекции только анаприлин ( $p < 0,05$ ). При этом показатель сохранялся на уровне данных интактных животных. Только расчетный индекс ПАПР достоверно не менялся, сохраняясь на статистически более высоком уровне, чем соответствующий показатель первой группы (выше на 35%,  $p < 0,05$ ).

### **Заключение**

На фоне моделирования сочетания тиреотоксикоза и железодефицитной анемии в эксперименте регистрируется достоверное изменение показателей variability сердечного ритма, свидетельствующее о выраженном нарушении баланса вегетативной регуляции и смещении в сторону преобладания симпатического влияния на синусовый узел, что подтверждается значительным снижением величин SDNN, SDSD, ростом уровней расчетных показателей ИВР и ПАПР.

С чем же связано такое изменение в условиях сочетанного моделирования ЖДА и тиреотоксикоза: с изменением активности одного из компонентов вегетативной нервной системы или с их сочетанными нарушениями? О росте активности симпатической регуляции свидетельствует значительный рост АМо и ИН. Но, кроме этого, в условиях сочетания железодефицитной анемии и тиреотоксикоза одновременно наблюдается и угнетение активности парасимпатической составляющей вегетативной регуляции сердечного ритма (снижение RMSSD, дельта X, рост ВПР).

Применение анаприлина в этих условиях позволяет достоверно ограничить развивающееся нарушение баланса регуляции (рост Mean на 19,3%, Moda на 18%, ПАПР на 23%) за счет ограничения симпатической активности (ИН снижается на 33%). Однако применение анаприлина не оказывает существенного влияния на активность парасимпатической иннервации (хотя величина ВПР снижается на 21%, но отсутствует статистически значимый рост показателей дельта X, Rmssd).

Использование комбинации анаприлина и кардиоксипина усиливает позитивное влияние анаприлина на variability сердечного ритма в условиях сочетания тиреотоксикоза и железодефицитной анемии в эксперименте. Наблюдается восстановление баланса вегетативной регуляции (рост SDNN и снижение вегетативного показателя ритма ВПР до уровня данных интактной группы, снижение индекса вегетативного равновесия ИВР) как

за счет активации парасимпатического компонента (рост дельта X, рост Rmssd), так и за счет дальнейшего ограничения активности симпатических влияний (дальнейшее снижение Aмо, ИИ).

### Список литературы

1. Abdelnabi M.H. Cardiovascular clinical implications of heart rate variability // International Journal of the Cardiovascular Academy. 2019. № 5. P. 37-41. DOI: 10.4103/IJCA.IJCA 36 18.
2. Sessa F., Anna V., Messina G., Cibelli G., Monda V., Marsala G., Ruberto M., Biondi A., Cascio O., Bertozzi G., Pisanelli D., Maglietta F., Messina A., Mollica M.P., Salerno M. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death // Aging (Albany NY). 2018. Vol. 10. P. 166-177. DOI: 10.18632/aging.101386.
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // Анналы аритмологии. 2009. № 4. С. 21-32.
4. Leite M.R., Ramos E.M.C., Freire A.P.C.F., de Alencar Silva B.S., Nicolino J., Vanderlei L.C.M., Ramos D. Analysis of Autonomic Modulation in Response to a Session of Aerobic Exercise at Different Intensities in Patients With Moderate and Severe COPD // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018. Vol. 15. № 3. P. 245-253. DOI: 10.1080/15412555.2018.1529744.
5. Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистой смерти у больных с ишемическим инсультом в отдаленные сроки наблюдения // CardioСоматика. 2016. Т. 7. № 3-4. С. 97-102. DOI: 10.26442/CS45258.
6. Бабич И.С., Кочанова Е.А., Один В.И. Вегетативный статус и гипертоническая болезнь у андрологических пациентов в позднем онтогенезе // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № S2. С. 39-43.
7. Марусенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. № 13. Т. 3. С. 398–402. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402.
8. Моисеева И.Я., Рахматуллов Ф.К., Рахматуллов А.Ф., Бурмистрова Л.Ф. Тиреоидные и кардиальные параллели при субклиническом тиреотоксикозе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. № 3 (39). С. 78-87. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-3-9.



9. Демидова Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А. Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая систем // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2017. Т. 19. № 2. С. 16-21. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00001.
10. Fairweather-Tait S.J., Wawer A.A., Gillings R. et al. Iron status in the elderly // Mechanisms of Ageing and Development. 2014. Vol. 136-137. № 100. P. 22-28. DOI: 10.1016/j.mad.2013.11.005.
11. von Haehling S., Ebner N., Evertz R., Ponikowski P., Anker S. D. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview // J. Journal of the American College of Cardiology. 2019. Vol. 7. № 1. P. 36–46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.
12. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 5. № 13. С. 651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
13. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchała M. Anemia in thyroid diseases // Polish Archives of Internal Medicine. 2017. Vol. 127. № 5. P. 352-360. DOI: 10.20452/pamw.3985.
14. Дыгай А.М., Удут Е.В., Бурмина Я.В., Сотникова Л.С., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Удут В.В., Минакова М.Ю. Способ моделирования железодефицитной анемии // Патент РФ № 2553344. Патентообладатель ФГБУ "Научно-исследовательский институт фармакологии имени Е.Д. Гольдберга" Сибирского отделения РАМН. 2015. Бюл. № 16.