

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1



Ассоциация уровня гомоаргинина с показателями обеспеченности железом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Субботина Татьяна Федоровна,
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
Тел.: 8 (812) 338–71–08.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию
04.07.23 и принята к печати 15.08.23.

Резюме

Актуальность. Высокие уровни гомоаргинина (гАрг) в крови связаны с более низким риском смертности. Связь уровня гАрг с обеспеченностью железом энергетического метаболизма и транспорта кислорода до настоящего времени не была оценена. **Цель исследования** заключалась в оценке ассоциации известных биохимических показателей, включая уровни аминокислот, железа, гемоглобина крови, с содержанием гАрг у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 86 пациентов (33 мужчины и 53 женщины) в возрасте 60 (46–67) лет без дефицитов по фолиевой кислоте и витамину В12 из общего количества 105 обследованных пациентов с АГ. Наряду с общеклиническими показателями исследовали концентрации аминокислот: цитруллина, аргинина, серина, метионина (Мет), лизина, гАрг и общего гомоцистеина (оГци). Ассоциации признаков исследованы в процедуре множественного линейного регрессионного анализа. **Результаты.** В 30% случаев отмечены признаки дефицита железа (ДЖ), а уровень гАрг был существенно понижен более чем у половины пациентов. Ассоциации уровня гАрг с метаболитами, участвующими в трансметилировании (Мет и оГци), не выявлено. Напротив, обнаружена его ассоциация с показателями транспорта и использования железа. Корреляций уровня железа с уровнями остальных аминокислот не выявлено. Наилучшая точка разграничения высоких и низких уровней железа, согласно ROC-анализу, соответствует значению гАрг 1,55 мкМ (чувствительность 56% и специфичность 92%), что очень близко значению 1,61 мкМ гАрг, рассчитанному по границе референтного уровня железа (13 мкМ) в регрессионной модели. **Заключение.** ДЖ для обеспечения энергетического обмена часто сопутствует ССЗ и сопровождается падением уровня гАрг ниже 1,6 мкМ. Таким образом, показатель гАрг приобретает важность не только для оценки сердечно-сосудистого риска, но и как показатель влияния уровня железа на энергетический метаболизм.

Ключевые слова: гомоаргинин, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, дефицит железа

Для цитирования: Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Ассоциация уровня гомоаргинина с показателями обеспеченности железом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):292–303. doi:10.18705/1607-419X-2024-2344. EDN: RUDBGN



Association of homoarginine levels with iron sufficiency in patients with cardiovascular diseases

A. A. Zhloba, T. F. Subbotina
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Tatiana F. Subbotina,
Pavlov University,
6/8 L. Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: 8 (812) 338–71–08.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Received 4 July 2023;
accepted 15 August 2023.

Abstract

Background. Sufficiently high levels of homoarginine (hArg) in the blood are associated with the lower risk of all-cause mortality. The relationship between the level of hArg and the availability of iron for energy metabolism and oxygen transport has not yet been evaluated. **Objective.** The aim of the study was to assess the association of known biochemical parameters, including the levels of amino acids, iron, blood hemoglobin, with hArg levels in patients with arterial hypertension (HTN) and other cardiovascular diseases (CVD). **Design and methods.** The study included 86 cases (33 men and 53 women) aged 60 (46–67) years old without folic acid and vitamin B12 deficiencies out of a total of 105 examined patients with HTN. Along with routine clinical trials, the plasma concentrations of amino acids: citrulline, arginine, serine, methionine (Met), lysine, hArg, and total homocysteine (tHcy) were studied. The feature associations were investigated in the procedure of multiple linear regression analysis. **Results.** In 30 % of cases, iron deficiency was observed, and the level of hArg was significantly reduced in more than half of the patients. No association of hArg levels with metabolites involved in transmethylation (Met and tHcy) was found. On the contrary, its significant association with iron assessments was found. Correlations of iron levels with the levels of other amino acids were not found. The best delineation of high and low iron levels according to the ROC-analysis corresponds to a hArg value of 1,55 μM (56 % sensitivity and 92 % specificity), which is very close to the 1,61 μM hArg value calculated from the iron reference cutoff (13 μM) in regression model. **Conclusions.** Iron deficiency to provide energy metabolism often accompanies CVD and is accompanied by a drop in hArg levels below 1,6 μM . Thus, the hArg level becomes important not only for assessing cardiovascular risk, but also as a parameter of the iron level effect on energy metabolism.

Key words: homoarginine, arterial hypertension, cardiovascular diseases, iron deficiency

For citation: Zhloba AA, Subbotina TF. Association of homoarginine levels with iron sufficiency in patients with cardiovascular diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3):292–303. doi:10.18705/1607-419X-2024-2344. EDN: RUDBGN

Введение

Дефицит железа (ДЖ) связан с возрастом, часто сопутствует развитию гипертонической болезни, закономерно встречается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их длительной лекарственной терапией, включая использование ингибиторов ангиотензинпрев-

ращающего фермента [1–3]. В этих работах описаны тесные связи ДЖ и показателей состояния эритроцитов. Вопрос о связях ДЖ с показателями энергетического метаболизма остается открытым, несмотря на то, что железо является важнейшим участником биологического окисления.

Гомоаргинин (гАрг) — эндогенная аминокислота, уровень которой снижен у пациентов с почеч-

ными заболеваниями, ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями. Более того, низкие концентрации гАрг независимо предсказывают заболеваемость и смертность у этих пациентов [4–7]. гАрг синтезируется из аргинина (Арг) и лизина (Лиз) в качестве побочного продукта с участием ключевого энзима биосинтеза креатина-аргинин: глицинаминотрансферазы (АГАТ, КФ 2.1.4.1). Эта аминокислота синтезируется в основном в почках, печени, головном мозге и тонком кишечнике, то есть в органах, которые экспрессируют АГАТ. Исследования последних лет проливают некоторый свет на причины понижения уровней гАрг при прогрессировании различных хронических заболеваний, указывая на роль печени в регуляции экспрессии АГАТ [8]. Это вызывает большой практический интерес к гАрг как к лабораторному критерию уровня обеспечения энергоемких метаболических путей и, в конечном итоге, сердечно-сосудистых рисков (ССР).

Уровни гАрг при ССЗ показывают значительную диагностическую ценность: установлено пороговое значение гАрг для высокого ССР, равное 1,69–1,80 мкМ по данным различных источников [9–11]. Связь уровня гАрг с ДЖ до настоящего времени не была оценена, несмотря на то, что общепринятые лабораторные показатели — уровни железа и гемоглобина — так же как и гАрг, связаны с метаболическими путями аэробного способа воспроизводства макроэргических соединений. Поскольку понижение уровня гАрг постоянно встречается при ССЗ и, в частности, при артериальной гипертензии (АГ) с различной коморбидностью, а ответ о связи понижения уровня гАрг с клинико-биохимической семиотикой до сих пор отсутствует, настоящее исследование представляется весьма актуальным.

Цель исследования заключалась в оценке ассоциаций известных биохимических показателей, включая уровни аминокислот, железа, гемоглобина крови, с содержанием гАрг у пациентов с АГ и другими ССЗ.

Материалы и методы

Был проведен скрининг 105 пациентов с АГ, находившихся на плановом стационарном лечении в клиниках ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных. Протокол исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Критерием включения в группу пациентов было наличие АГ (МКБ 10 I10/I11/I12/I13/I15) при расчетной скорости клубочковой фильтрации не менее 45 мл/мин/1,73 м² (соответствует критерию хронической болезни почек не выше 3А [12]). Длительность АГ составляла от 2 до 39 лет и была документирована признаками гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и/или эхокардиографии (ЭхоКГ). Критериями не-включения послужили отсутствие согласия пациента, наличие печеночной недостаточности, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, острых нарушений кровообращения и воспалительных процессов, а также состояние беременности. Образцы крови брали утром после 10-часового голодания из кубитальной вены в вакутейнеры. Для получения гемограмм использовали цельную венозную кровь с антикоагулянтом Na₂ЭДТА. Исследования проводились методом проточной цитометрии в автоматическом режиме подачи проб на гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). В течение 1 часа после взятия крови проводили отделение форменных элементов путем центрифугирования (580 g, 15 минут). Образцы плазмы до анализа хранили при температуре минус 80°C. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по уровню креатинина крови с использованием формулы СКД-EPI. Концентрации фолиевой кислоты и витамина В12 определяли методом конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа с использованием наборов реагентов, согласно инструкциям производителя (Beckman Coulter Inc., США) и иммуноанализатора Access 2 Immunoassay System той же фирмы. Концентрацию общего гомоцистеина (оГци) осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано нами ранее [13]. Концентрацию аминокислот, включая цитруллин (Цит), Арг, серин (Сер), метионин (Мет), Лиз и гАрг, определяли в рамках единого анализа методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [14] после предколоночной дериватизации ортофталевым альдегидом в режиме программируемого аутосамплера хроматографической системы Ultimate 3000 (Thermo scientific, США) с впрыском реакционной смеси в подвижную фазу. На основе полученных результатов из скрининговой группы пациентов (n = 105) были последовательно исключены наблюдения с уровнем оГци > 15 мкМ (n = 15) и с дефицитом фолиевой кислоты < 7 нМ (n = 4). В оставшейся группе пациентов случаев с выраженным снижением уровня витамина В12 (< 100 пМ) не выявлено. Таким образом, в анализируемую группу были включены 86 случаев

(33 мужчины и 53 женщины) в возрасте 60 (46–67) лет без метаболических последствий генетических дефектов метилентетрагидрофолатредуктазы, тестируемых по уровню оГци, а также без выраженного фолиевого и В12-дефицита. Демографические данные, факторы риска и основные общелабораторные показатели представлены в таблице 1.

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов программ SPSS 20, Statistica 10 и PAST 3.26. Данные в таблицах и в тексте представлены в виде медианы и межквартильного размаха (если не указано иначе), учитывая существенное отклонение от нормального распределения по многим переменным (критерии Колмогоро-

Таблица 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатель (РИ)	Группа пациентов в целом (n = 86)	Подгруппа мужчин (n = 33)	Подгруппа женщин (n = 53)	p-значение
Возраст, годы	60 (46–67)	60 (48–67)	59 (46–66)	0,61
САД, мм рт. ст.	130 (120–140)	130 (120–140)	130 (120–138)	0,81
ДАД, мм рт. ст.	80 (75–85)	80 (75–85)	80 (73–84)	0,95
ИМТ, кг/м ²	25,6 (23,1–28,0)	27,3 (24,6–28,7)	24,8 (22,9–27,4)	0,13
Сахарный диабет 2-го типа, n	11	7	4	0,065
ИБС, n	20	10	10	0,22
Стадия ХСН 0/1/2, n	31/29/26	13/6/14	18/23/12	0,054
Глюкоза, мМ (3,9–6,1)	5,2 (4,8–5,7)	5,3 (5,0–5,9)	5,1 (4,8–5,5)	0,068
Общий холестерин, мМ (3,1–5,2)	4,8 (3,9–5,5)	4,3 (3,3–5,3)	5,0 (4,4–5,6)	0,042
Фолиевая кислота, нМ (> 13,4)	15,0 (10,8–20,2)	10,8 (8,5–12,9)	17,7 (13,7–23,1)	0,00048
Витамин В12, пМ (133–675)	244 (160–418)	263 (136–473)	236 (175–408)	0,97
Железо, мкМ (13–32)	13,2 (7,4–17,5)	13,4 (8,2–15,8)	13,1 (5,8–18,3)	0,88
Гемоглобин, г/л (м 130–160, ж 120–145)	131 (119–141)	137 (126–153)	128 (119–138)	—
Эритроциты, × 10 ¹² /л (м 4,2–5,7, ж 3,8–5,2)	4,5 (4,1–4,8)	4,7 (4,1–5,1)	4,4 (4,1–4,6)	—
Цветной показатель (0,85–1,05)	0,89 (0,85–0,92)	0,89 (0,85–0,93)	0,88 (0,84–0,92)	0,58
Креатинин, мкМ (м 53–115, ж 53–97)	79 (66–97)	95 (77–107)	72 (65–86)	—
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (≥ 90)	78,6 (64,5–91,7)	76,9 (63,9–92,9)	80,2 (65,6–91,5)	0,86
Общий белок, г/л (65–85)	70 (66–75)	70 (66–74)	72 (67–75)	0,29
Общий билирубин, мкМ (3,4–20,5)	10,2 (8,3–13,9)	11,2 (9,4–18,2)	10,2 (7,7–13,7)	0,056
АСТ, Е/л (10–40)	18 (15–24)	21 (16–27)	17 (14–22)	0,028
АЛТ, Е/л (10–42)	15 (12–20)	17 (13–27)	14 (11–20)	0,054
СОЭ, мм/час (1–10)	16 (8–30)	19 (6–34)	16 (9–25)	0,54
СРБ мг/л (0,1–8,2)	3,0 (1,7–7,7)	3,1 (2,3–12,4)	3,0 (1,4–4,9)	0,31

Примечание: РИ — референсный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (формула СКД-EPI); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; — — сравнение не имеет смысла. Данные в таблице приведены как медиана и межквартильный размах Ме (Q1–Q3). Референсные интервалы для лабораторных показателей приведены согласно рекомендациям производителей наборов. Значимость различий между подгруппами мужчин и женщин оценивали с помощью теста Манна–Уитни (количественные данные), хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера (категориальные данные).

ва–Смирнова и Шапиро–Уилка). Для оценки различий между подгруппами пациентов применяли критерий Манна–Уитни (количественные данные), хи-квадрат Пирсона (категориальные данные, две подгруппы) и двусторонний точный тест Фишера (категориальные данные, более двух подгрупп). Корреляционный анализ проводили у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, включающей АГ и железодефицитные состояния. Ассоциации признаков исследованы в процедуре множественного линейного регрессионного анализа. Регрессионная модель строилась на основе корреляционной матрицы, скорректированной по полу и возрасту, с пошаговым включением независимых переменных в анализ. ROC-анализ проводили на основе модели, включавшей подгруппы пациентов с ДЖ и без такового. Критический уровень достоверности нулевых статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В анализируемой выборке из 86 пациентов с АГ выявлена значительная частота коморбидной патологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 20 пациентов (23 %), при этом стенокардия I и II функционального класса отмечалась у 12 и 8 пациентов соответственно (классификация Канадского сердечно-сосудистого общества). Признаки ХСН 1–2-го функционального класса выявлены у 64 %, сахарный диабет 2-го типа выявлен у 13 %, а избыточная масса тела или ожирение отмечены более чем у половины пациентов. Самые низкие уровни железа были отмечены у пациентов с ХСН. По данным таблицы 1 установлено, что анемия с уровнем гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин встречалась примерно у 25 % пациентов, при этом ДЖ по уровню сывороточного железа менее 13 мкМ выявлен у 34 % пациентов (29 случаев). Важно отметить, что по частоте коморбидной патологии, как и по большинству общелабораторных показателей, статистически значимых различий между подгруппами мужчин и женщин выявлено не было (табл. 1).

В связи с тем, что к началу исследования не были известны причины пониженного уровня гАрг (< 1,69 мкМ) как независимого фактора ССР [9–10], нами была проведена оценка связи этого показателя с широким спектром клинико-лабораторных данных. Корреляционная матрица, скорректированная по возрасту и полу (табл. 2), показывает, что статистически значимые корреляции гАрг проявляет с отдельными показателями обеспеченности железом, индексом массы тела (ИМТ), Лиз и Мет, в отличие от других проанализированных аминокислот.

Данные, приведенные в таблице 3, позволяют детализировать анемический статус пациентов по показателям гемограммы и биохимическим показателям обеспеченности железом в сравнении с принятыми референсными интервалами. Действительно, те или иные выраженные нарушения отмечались приблизительно у одной трети пациентов, а их характер (частота микроцитоза, анизоцитоза, гипохромии, наряду со снижением уровней железа и ферритина) указывает на формирование железодефицитной анемии, степень которой была в основном легкой либо умеренной. Анемию диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ [15] при уровне гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. Анемию считали легкой при снижении содержания гемоглобина до 90 г/л, средней тяжести — при уровне гемоглобина 70–89 г/л, тяжелой — при уровне гемоглобина ≤ 69 г/л.

Медианные значения и квартили изучаемых показателей приведены в таблице 4, из которой видно, что у большинства пациентов был понижен уровень гАрг, что закономерно для АГ и других ССЗ [8–10], а также повышен уровень Цит. Показателям обмена Цит в клинике ССЗ посвящена отдельная работа [17]. Значения остальных переменных не выходили за пределы референсного диапазона, не было также существенных различий в показателях мужчин и женщин, за исключением Мет и оГци, которые были выше у мужчин.

Ассоциацию гАрг с показателями обеспеченности железом в данной выборке возможно проследить по целому ряду лабораторных показателей (табл. 2, 3). Из них в качестве основного нами был выбран уровень железа сыворотки; с ним же отмечалась и наиболее тесная корреляция гАрг. Подбор регрессионной модели для наилучшего описания зависимости был проведен в программе PAST 3.26 путем сравнения различных вариантов по критерию Акаике. Лучшие результаты (наиболее низкое значение критерия) показала полиномиальная квадратичная модель, однако линейная модель также была допустима. В соответствии с квадратичной моделью зависимость гАрг от показателя железа выражается формулой: $[гАрг] = 0,512 + 0,115 \times [Железо] - 0,0023 \times [Железо]^2$. Подстановка в формулу аргумента $[Железо] = 13$ мкМ (нижняя граница референсного интервала) дает результат $[гАрг] = 1,61$ мкМ, то есть уровень, близкий к определенному нами порогу отсечения. В дальнейшем, учитывая более четко разработанные критерии статистического анализа модели множественной линейной регрессии и ее принципиальную допустимость, мы перешли к линейной модели. Для этого на основании корреляционной матрицы (табл. 2) были

Таблица 2

**КОРРЕЛЯЦИИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
С ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ ПАЦИЕНТОВ**

Показатель		Скорректированный коэффициент корреляции r и уровень значимости p						
		гАрг	Арг	Цит	Лиз	Сер	Мет	оГци
Железо		0,365 $p = 0,0021$	0,207	0,192	0,162	-0,281	0,182	0,232
Гемоглобин		0,320 $p = 0,0052$	0,094	0,036	0,246 $p = 0,022$	-0,071	0,120	0,126
Ферритин		-0,063	-0,045	-0,196	0,027	-0,083	0,040	0,078
ОЖСС		-0,024	-0,070	-0,048	-0,193	-0,094	-0,090	-0,058
RDW		-0,313 $p = 0,0104$	-0,232 $p = 0,044$	-0,136	-0,187	-0,091	-0,230 $p = 0,045$	-0,009
ИМТ		0,246 $p = 0,037$	0,122	0,060	0,320 $p = 0,0034$	-0,156	-0,062	-0,055
Лиз		0,345 $p = 0,011$	0,449 $p = 0,0001$	0,424 $p = 0,0003$	—	-0,052	0,169	-0,135
Мет		0,277 $p = 0,027$	0,417 $p = 0,0005$	0,143	0,169	0,175	—	-0,094
Глюкоза		0,202	0,247 $p = 0,031$	0,191	0,297 $p = 0,007$	0,177	0,126	0,015
Общий холестерин		0,038	0,166	-0,158	0,037	-0,020	0,114	-0,132
Триглицериды		0,180	0,086	-0,013	0,203	-0,052	0,225	-0,085
Креатинин		0,125	0,263 $p = 0,018$	0,283 $p = 0,0083$	0,128	0,172	0,116	0,216 $p = 0,046$
pСКФ		0,019	-0,120	-0,306 $p = 0,0042$	-0,204	-0,001	0,050	-0,114
Белок сыв.		0,008	-0,026	-0,159	-0,015	-0,105	-0,161	0,045
Билирубин	Общ.	0,104	-0,076	0,127	0,246 $p = 0,027$	-0,154	0,090	0,402 $p = 0,0002$
	Связ.	-0,005	-0,015	0,019	0,112	-0,063	0,028	0,238 $p = 0,033$
	Своб.	0,122	-0,076	0,145	0,262 $p = 0,018$	-0,150	0,107	0,393 $p = 0,0003$
СРБ		-0,122	-0,140	-0,251 $p = 0,030$	-0,085	0,035	-0,121	-0,085
Фибриноген		-0,142	0,024	-0,200	-0,229	0,152	-0,013	0,133
АЛТ		0,171	0,078	-0,120	0,145	0,112	0,199	0,048
АСТ		0,016	0,159	0,011	0,021	0,209	0,193	0,099
СОЭ		-0,167	0,111	-0,204	-0,133	0,071	-0,024	-0,188

Примечание: гАрг — гомоаргинин; Арг — аргинин; Цит — цитруллин; Лиз — лизин; Сер — серин; Мет — метионин; оГци — общий гомоцистеин; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; RDW — ширина гистограммы распределения эритроцитов по объему; ИМТ — индекс массы тела; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов. Приведены значения коэффициентов корреляции Пирсона с поправкой на пол и возраст. Значимые корреляции выделены жирным шрифтом с указанием уровня значимости p .

**ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ И ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В СОПОСТАВЛЕНИИ С РЕФЕРЕНСНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ**

Параметр	Пол	РИ	Диапазон значений пациентов	% отклонений	
				выше РИ	ниже РИ
Гемоглобин, г/л	м	132–172 (154)	83–170 (137)	3,0	30,3
	ж	122–153 (133)	88–145 (128)	0	18,9
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	м	4,2–5,7 (5,1)	3,4–5,9 (4,7)	6,1	27,3
	ж	3,8–5,2 (4,4)	3,6–4,9 (4,4)	0	5,7
Средний объем эритроцита (MCV), фл	м	82–99 (90)	74–97 (90)	0	15,2
	ж	82–98 (91)	76–96 (89)	2,0	15,1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	м	28,0–33,3 (30,7)	23,1–33,0 (29,5)	3,0	21,2
	ж	26,7–33,0 (30,2)	23,6–31,9 (29,4)	0	15,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	м	319–356 (338)	303–352 (327)	0	21,2
	ж	314–349 (331)	305–349 (332)	3,8	15,9
Ширина гистограммы распределения эритроцитов по объему (RDW), %	м	12,1–15,4 (13,4)	12,2–22,2 (13,8)	21,2	0
	ж	12,1–15,8 (13,4)	12,1–19,9 (13,7)	15,1	3,8
Железо сыворотки, мкМ*	м	12,5–32,2	2,6–31,5 (13,4)	5,9	39
	ж	10,7–32,2	3,9–28,6 (13,1)	0	30
Общая железосвязывающая способность, мкМ*	м	38,5–86,0	25,9–81,1 (58,6)	0	7,7
	ж	38,5–86,0	31,5–80,6 (61,9)	0	3,7
Ферритин, мкг/л*	м	23,9–336,0	6,1–625,2 (64,8)	6,7	33
	ж	11,0–307,0	4,5–724,2 (31,9)	8,3	13,0

Примечание: РИ — референсный интервал. Данные пациентов приведены как размахи значений 2,5–97,5 перцентиля от выборки; в скобках — значение медианы. Референсные интервалы для показателей гемограммы приведены по [16]; * — референсные интервалы для биохимических показателей приведены согласно рекомендациям производителей наборов.

отобраны следующие независимые переменные, не имеющие значимых корреляций между собой: железо сыворотки, Лиз, Мет и ИМТ. Основные результаты, полученные в этом анализе, представлены в таблице 5 (модель 1).

Несмотря на приемлемое качество этой модели в целом на уровне значимости $p = 0,0093$, ее недостатком является невозможность достоверно определить величину свободного члена уравнения, которая находится вблизи нуля ($B = -0,621$) при достаточно большой стандартной ошибке. Это обстоятельство несколько ограничивает практическое использование регрессионного уравнения. Возможные причины — различия в видах распределе-

ния переменных, неполное соответствие принятым критериям нормальности и различия в абсолютных значениях дисперсий. Тем не менее из результатов анализа можно сделать вывод о том, что переменные ИМТ и Мет не вносят существенного вклада в предсказание уровня гАрг. Усовершенствованная модель 2 предусматривала исключение из анализа переменных ИМТ и Мет и логарифмирование всех остальных переменных (табл. 5). Это привело к существенному увеличению уровня значимости всех коэффициентов. Подобранную модель можно выразить уравнением: $\ln[\text{гАрг}] = -3,94 + 0,41 \times \ln[\text{Железо}] + 0,37 \times \ln[\text{Лиз}]$ ($p = 1,5 \times 10^{-5}$). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,389$ указывает на то,

Таблица 4

**УРОВНИ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ (мкМ) У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И В СОПОСТАВЛЕНИИ С РЕФЕРЕНСНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ**

Показатель	РИ	Все пациенты (n = 86)	Мужчины (n = 33)	Женщины (n = 53)	p-значение
гАрг	> 1,69*	1,39 (1,04–1,96)	1,78 (1,13–2,17)	1,34 (1,00–1,83)	0,083
Арг	32–138	81 (64–103)	90 (61–117)	78 (64–103)	0,26
Цит	12–55	58 (47–70)	63 (46–70)	56 (47–67)	0,38
Лиз	83–255	195 (171–235)	214 (176–235)	190 (171–235)	0,22
Сер	65–193	107 (79–127)	108 (79–133)	107 (80–118)	0,33
Мет	6–40	27,3 (22,3–33,2)	29,7 (25,7–36,4)	26,2 (21,4–30,1)	0,033
оГци	4–12	8,1 (6,3–11,2)	9,9 (7,3–12,4)	7,2 (5,3–10,2)	0,0059

Примечание: РИ — референсный интервал; гАрг — гомоаргинин; Арг — аргинин; Цит — цитруллин; Лиз — лизин; Сер — серин; Мет — метионин; оГци — общий гомоцистеин. Данные в таблице приведены как медиана и межквартильный размах Ме (Q1–Q3); достоверность различий показателей мужчин и женщин оценивали с помощью теста Манна–Уитни; * — [9]; референсные интервалы для остальных показателей приведены по [18].

Таблица 5

**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДЕЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ
ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ УРОВНЯ ГОМОАРГИНИНА**

Модель	Характеристика модели						
	Общая сводка модели						
1. ЗП: гАрг НП: Железо, Лиз, Мет, ИМТ	R	R ²	Корр. R ²	СС	F	p	Ст. ош.
	0,535	0,286	0,212	4	3,90	0,0093	0,709
	Коэффициенты для уравнения						
		Нестандартизов. коэфф.		Стандартизов. коэфф.		t	p
		B	Ст. ош.	β	Ст. ош.		
	Св. член	–0,621	0,751			–0,827	0,41
	Лиз	0,004	0,0019	0,307	0,135	2,276	0,028
	Железо	0,033	0,014	0,308	0,133	2,320	0,025
	ИМТ	0,031	0,024	0,171	0,134	1,277	0,21
	Мет	0,003	0,012	0,038	0,136	0,280	0,78
2. ЗП: ln гАрг НП: ln Железо ln Лиз	Характеристика модели						
	Общая сводка модели						
	R	R ²	Корр. R ²	СС	F	p	Ст. ош.
	0,624	0,389	0,362	2	14,32	1,5* e^{-5}	0,403
	Коэффициенты для уравнения						
		Нестандартизов. коэфф.		Стандартизов. коэфф.		t	p
		B	Ст. ош.	β	Ст. ош.		
	Св. член	–3,942	1,113			–3,541	0,00094
	ln Железо	0,318	0,095	0,408	0,121	3,357	0,0016
	ln Лиз	0,668	0,219	0,371	0,121	3,057	0,0038

Примечание: ЗП — зависимая переменная; гАрг — гомоаргинин; НП — независимые переменные; Лиз — лизин; Мет — метионин; ИМТ — индекс массы тела; СС — степени свободы.

что переменные $\ln[\text{Железо}]$ и $\ln[\text{Лиз}]$ значительно предсказывают значение переменной $\ln[\text{гАрг}]$, объясняя около 40 % его дисперсии. При практическом использовании уравнения регрессии следует иметь в виду особенности интерпретации стандартизованного коэффициента β в случае логарифмирования всех переменных, как в нашей модели. Этот коэффициент предсказывает, на сколько процентов изменится зависимая переменная гАрг при изменении независимой переменной на 1 % при постоянстве другой независимой переменной. Достаточное качество модели 2 подтверждается отсутствием автокорреляций (значение критерия Дарбина–Уотсона 1,74 при допустимых 1,5–2,5), а также демонстрируется распределением остатков (рис. 1а, б).

При разделении пациентов на подгруппы по признаку отсутствия (контроль) или наличия ДЖ установлена существенная разница средних значений гАрг: 1,75 и 1,17 мкМ соответственно (t -критерий, $F = 3,78$, $p = 0,00067$). Это дало возможность воспользоваться ROC-анализом и установить пороговое значение уровня гАрг, ниже которого у пациентов с высокой вероятностью развивается ДЖ (рис. 2).

Площадь под кривой (95 % доверительный интервал): 0,765 (0,666–0,863), $p < 0,0001$ расценивается как хорошее качество модели [19]. Наилучшая точка разграничения соответствует значению гАрг 1,55 мкМ (чувствительность 56 % и специфичность 92 %), что очень близко к выявленной ранее пороговой точке 1,61 мкМ гАрг.

Обсуждение

Из всех изученных незаменимых участников метаболизма, поступающих в организм, наиболь-

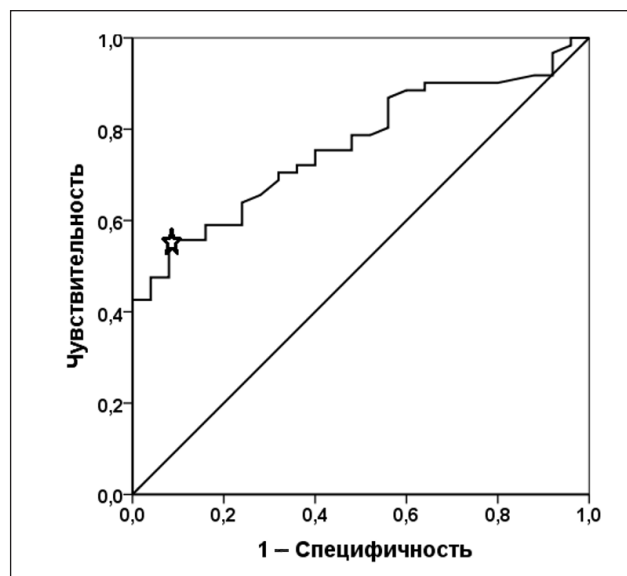


Рисунок 2. ROC-кривая диагностической способности уровня гомоаргинина плазмы в модели «пациент с артериальной гипертензией без дефицита железа — пациент с артериальной гипертензией с дефицитом железа»

Примечание: Точка J, соответствующая наибольшему расстоянию от биссектрисы до кривой, определяет значение “Cut off” уровня гомоаргинина.

шую связь с уровнем гАрг, циркулирующим в крови, проявил уровень сывороточного железа (табл. 2, 5, рис. 2). Ранее вопрос о роли веществ, поступающих в организм в связи с влиянием на уровень гАрг, не обсуждался, так как было известно, что его уровень зависит от экспрессии и активности энзима АГАТ [20]. Настоящее исследование обращает внимание на то, что недостаток железа и уровень гАрг тесно взаимосвязаны, что подтверждается прямой корреляцией. Обнаружено, что уровню железа, рав-

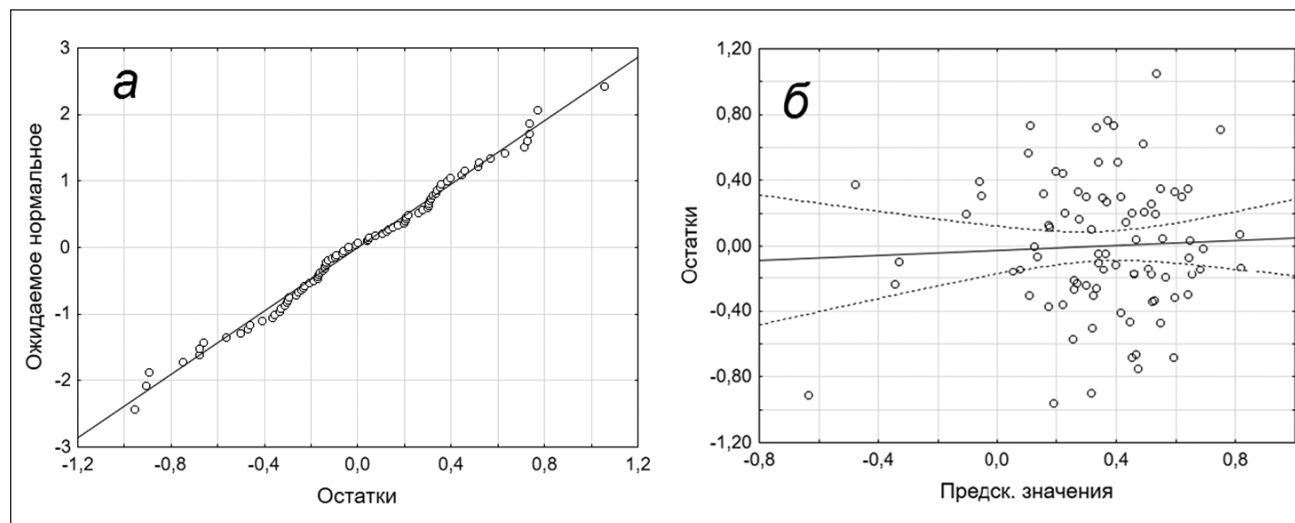


Рисунок 1. Модель 2 — нормальный вероятностный график остатков (а) и диаграмма рассеяния стандартизованных остатков с линией тренда и доверительным интервалом (б)

ному нижней границе референсного интервала в 13 мкМ у мужчин и женщин, соответствует уровень гАрг 1,61 мкМ. По-видимому, частой причиной понижения уровня гАрг является истощение участников путей переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий.

Содержание гАрг в плазме обратно коррелирует с ССР и смертностью от общих причин [4]. Исследования, проведенные в последнее пятилетие, продемонстрировали значение гАрг в качестве прогностического критерия нарастания риска смертности при хронических заболеваниях [8]. Более высокие уровни гАрг в крови связаны с более низким риском смертности [11]. Ранее в различных работах показано, что примерно такое же понижение уровня гАрг соответствует порогу возникновения высоких и очень высоких ССР у пациентов с ССЗ; в частности, понижение уровня гАрг ниже порога 1,69 мкМ соответствует нарастанию ССР [9].

Для понимания связи пониженных уровней гАрг с ССР необходимо определить метаболические детерминанты, связанные с этим состоянием. В 2013 году два независимых полногеномных исследования показали, что концентрации гАрг в плазме у людей тесно связаны с однонуклеотидными полиморфизмами в гене *AGAT*. Дальнейшие исследования определили белковый продукт этого гена как энзим АГАТ (КФ 2.1.4.1) по активности побочной реакции, протекающей с высвобождением гАрг в качестве продукта [11].

В данной работе проведена оценка влияния незаменимых факторов питания в двух моделях регрессионного анализа. Из двух основных моделей тестирования связей уровней гАрг с метаболитами пары Мет/оГци, участвующими в трансметилировании, и показателей транспорта и использования железа при эритропоэзе, высокая и сильная корреляция обнаружена для показателей использования железа. Согласно полученным нами данным, значительный вклад в механизм понижения уровня гАрг в крови вносит ДЖ, как в подгруппе мужчин, так и в подгруппе женщин. Сравнение параметров уравнений регрессии показывает наиболее тесные связи именно с уровнями железа. ДЖ часто встречается у пациентов с ССЗ. До 60% пациентов с ИБС и еще более высокая доля пациентов с ХСН или легочной гипертензией имеют ДЖ. Распространенность ДЖ увеличивается с тяжестью сердечной и почечной дисфункции [1–2, 21]. При этом ДЖ и наличие железодефицитной анемии не обязательно связаны друг с другом, то есть одно может присутствовать при отсутствии другого [22]. Скрининг концентрации гемоглобина и индексов эритроцитов недостаточен для адекватной диагностики ДЖ [21, 23]. До

настоящего времени связь между высвобождением в кровь гАрг и уровнем железа как фактором, лимитирующим процессы эритропоэза и митохондриального биологического окисления, не была известна. Известно, что переключение метаболизма с получения энергоресурсов (АТФ и других нуклеозидтрифосфатов) преимущественно окислительным фосфорилированием на частичное получение АТФ субстратным фосфорилированием в клетках опосредуется так называемыми железорегулируемыми белками [24, 25].

Настоящее исследование демонстрирует возможность использования показателя гАрг плазмы крови не только для оценки ССР, но и для определения глубины перестройки энергетического метаболизма при нарушениях обмена железа. ССР у лиц с пониженным уровнем гАрг (ниже 1,6 мкМ) и уровнем железа ниже 13 мкМ объясняют особое состояние энергетического метаболизма. Это состояние описывают в литературе как аэробное, но с торможением окислительного фосфорилирования из-за недостатка железосодержащих участников дыхательной цепи митохондрий [24]. Вероятно, при ССЗ частой причиной торможения окислительного фосфорилирования является недостаток в тканях железа. При этом основным сдерживающим фактором для образования АТФ путем окислительного фосфорилирования является не гипоксия, а недостаток железосодержащих белков в митохондриях, включая железо-серные кластеры и цитохромы. Следует отметить, что различные другие нарушения окислительного фосфорилирования, возникающие без нехватки кислорода, также возможны.

Ограничения

Настоящее исследование имеет ограничения в интерпретации данных. Нами не изучалось состояние пациентов в динамике, поэтому отсутствует возможность делать какие-либо выводы относительно скорости изменения уровней гАрг под влиянием возникновения ДЖ. Также нет оснований для выводов о возможном влиянии терапии препаратами железа на уровень гАрг. В настоящем исследовании не изучено состояние пациентов с явлениями ферроптоза или при избыточном накоплении железа в организме.

Заключение

Возрастание ССР происходит, в том числе по причине энергетических нарушений, обусловленных ДЖ, и может быть тестировано по понижению уровня гАрг. Значение нижней границы для гАрг — 1,60 мкМ — следует использовать в практической диагностике для оценки метаболических сдвигов

при ДЖ. Циркулирующие биомаркеры нарушения обмена железа и гАрг станут весьма информативным диагностическим инструментом для лучшего контроля ССЗ при remodelировании энергетического метаболизма в условиях недостатка уровня циркулирующего железа.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность менеджменту ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России за поддержку в организации исследования. / The authors express their gratitude to the management of the Pavlov University for their support in organizing the study.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания. / The study was conducted within the framework of the governmental task.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Лапшин А. А., Толкачева В. В., Галочкин С. А. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):844–849. doi:10.26442/00403660.2022.07.201716 [Kobalava ZhD, Lapshin AA, Tolkacheva VV, Galochkin SA. Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022;94(7):844–849. doi:10.26442/00403660.2022.07.201716. In Russian].
2. Смирнова М. П., Чижов П. А. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3367. doi:10.15829/1728-8800-2023-3367 [Smirnova MP, Chizhov PA. Factors associated with iron deficiency in heart failure. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3367. doi:10.15829/1728-8800-2023-3367. In Russian].
3. Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962 [Khastieva DR, Khasanov NR. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962. In Russian].
4. Kleist CJ, Choe CU, Atzler D, Schönhoff M, Böger R, Schwedhelm W et al. Population kinetics of homoarginine and optimized supplementation for cardiovascular risk reduction. *Amino Acids*. 2022;54(6):889–896. doi:10.1007/s00726-022-03169-x
5. Atzler D, Appelbaum S, Cordts K, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T et al. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(7):1231–1237. doi:10.1515/ccm-2015-0785
6. Ravani P, Maas R, Malberti F, Pecchini P, Mieth M, Quinn R et al. Homoarginine and mortality in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. *PLoS One*. 2013;8(9):e72694. doi:10.1371/journal.pone.0072694
7. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Om-land T, Atzler D et al. Sex-based differences in cardiometabolic biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544–555. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
8. Aghdassi A, Schwedhelm E, Atzler D, Nauck M, Kühn J-P, Kromrey M-L et al. The relationship between homoarginine and liver biomarkers: a combination of epidemiological and clinical studies. *Sci Rep*. 2023;13(1):5230. doi:10.1038/s41598-023-32363-4
9. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Тишков А. В., Рейпольская Т. Ю. Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350 [Zhloba AA, Subbotina TF, Tishkov AV, Reypolskaya TYu. Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350. In Russian].
10. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С. Значение определения уровня гомоаргинина у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях реваскуляризации миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(5):281–286. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286 [Zhloba AA, Subbotina TF, Molchan NS. The value of detection of homoarginine level in patients with ischemic heart disease under operations of myocardium revascularization. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(5):281–286. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286. In Russian].
11. Schwedhelm E, Song RJ, Vasan RS, van den Heuvel ER, Hannemann J, Xanthakis V et al. Association of lower plasma homoarginine concentrations with greater risk of all-cause mortality in the community: the Framingham offspring study. *J Clin Med*. 2020;9(6):2016. doi:10.3390/jcm9062016
12. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 [Association of Nephrologists. Clinical guidelines “Chronic kidney disease (CKD)”. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. In Russian].
13. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–899. doi:10.1007/s00726-013-1652-4
14. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Шипаева К. А. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека. Патент РФ. № 2609873; 2017 [Zhloba AA, Subbotina TF, Shipaeva KA. The way for determining the content of homoarginine in blood plasma and other biological fluids of human. Patent RF N 2609873; 2017. In Russian].
15. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5–37. PMID:4975372
16. Казакова М. С., Луговская С. А., Долгов В. В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;57(6):43–49 [Kazakova MS, Lugovskaya SA, Dolgov VV. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;57(6):43–49. In Russian].

17. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Рейпольская Т. Ю. Уровень цитруллина крови у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением экскреторной функции почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(3):133–140. doi:10.51620/0869-2084-2023-68-3-133-140 [Zhloba AA, Subbotina TF, Reypolskaya TYu. The level of blood citrulline in hypertensive patients with abnormal renal excretory function. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2023;68(3):133–140. doi:10.51620/0869-2084-2023-68-3-133-140. In Russian].

18. Клиническая оценка лабораторных тестов: справочник (пер. с англ.): под ред. Н. У. Тиц. М.: Медицина, 1986. 480 с. [Clinical evaluation of laboratory tests: a reference book (translated from English). ed. by NW Tietz. M.: Medicine, 1986. 480 p. In Russian].

19. Кореновский Ю. В., Кудинов А. В., Сузопов Е. В., Поповцева А. В. Сравнение компьютерных программ для проведения описательной статистики и ROC-анализа. Медицина в Кузбассе. 2016;15(3):40–44 [Korenovsky YuV, Kudinov AV, Suzopov EV, Popovtseva AV. Comparison of computer programs for descriptive statistics and ROC-analysis. *Meditina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):40–44. In Russian].

20. Davids M, Ndika JD, Salomons GS, Blom HJ, Teerlink T. Promiscuous activity of arginine: glycine amidinotransferase is responsible for the synthesis of the novel cardiovascular risk factor homoarginine. *FEBS Lett*. 2012;586(20):3653–3657. doi:10.1016/j.febslet.2012.08.020

21. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(1):14–27. doi:10.1093/eurheartj/ehac569

22. Sawicki KT, De Jesus A, Ardehali H. Iron metabolism in cardiovascular disease: physiology, mechanisms, and therapeutic targets. *Circ Res*. 2023;132(3):379–396. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321667

23. Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: a review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):15. doi:10.1186/s40001-022-00922-6

24. Li H, Liu Y, Shang L, Cai J, Wu J, Zhang W et al. Iron regulatory protein 2 modulates the switch from aerobic glycolysis to oxidative phosphorylation in mouse embryonic fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(20):9871–9876. doi:10.1073/pnas.1820051116

25. Kelly CJ, Couch RK, Ha VT, Bodart CM, Wu J, Huff S et al. Iron status influences mitochondrial disease progression in Complex I-deficient mice. *Elife*. 2023;12: e75825. doi:10.7554/eLife.75825

Информация об авторах

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0605-7617, e-mail: zhlobaaa@lspbgmu.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru.

Author information

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-0605-7617, e-mail: zhlobaaa@lspbgmu.ru;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru.