

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА

Демьяненко Н.Ю.*, Качнов В.А., Поляков А.С., Максим О.В., Игнатенко Н.М., Шаповалов Д.С.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

DOI: 10.25881/20728255_2024_19_4_132

Резюме. Широкое распространение дефицита железа в популяции возрастных пациентов значительно ухудшает отдаленные прогнозы основных сердечно-сосудистых заболеваний и требуют своевременной диагностики и коррекции. Принятый в настоящее время рутинный подход к диагностике латентного и явного железодефицита не коррелирует с тканевыми метаболическими изменениями в кардиомиоцитах и нуждается в пересмотре. Механизмы отягощающего влияния анемического синдрома на течение соматической патологии, в том числе на тканевом уровне, продолжают активно изучаться.

Множество экспериментальных исследований подтвердили, что для верификации дефицита железа в кардиомиоцитах кроме ферритина и уровня сывороточного железа необходим расчет коэффициента насыщения трансферрина железом, оценка уровня растворимых рецепторов трансферрина и определение уровня гепсидина.

Ключевые слова: тканевой дефицит железа, анемический синдром, аритмия, лабораторная диагностика.

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всём мире занимают лидирующие позиции по распространённости и месту в структуре смертности лиц пожилого и старческого возраста. В РФ более 50% населения старше 70 лет имеет сердечно-сосудистую патологию [1].

Известно, что среди факторов, усугубляющих течение ССЗ, одно из важнейших мест принадлежит различным анемиям, встречаемость которых у лиц пожилого и старческого возраста превышает 50% [2]. Несмотря на увеличение с возрастом количества анемий, ассоциированных с новообразованиями, болезнями крови и другой хронической патологией, преобладающей причиной снижения гемоглобина во всех возрастных группах остаётся дефицит железа (ДЖ) [3].

По данным исследований латентный дефицит железа (ЛДЖ) встречается вдвое чаще, чем железодефицитная анемия (ЖДА) [4]. Социально-экономическое значение железодефицитных состояний в целом (дефицит железа, ДЖ) можно охарактеризовать как «скрытую пандемию» [5].

Еще недавно большинством практикующих врачей недостаток железа рассматривался только в контексте диагностики и лечения ЖДА, однако в настоящее время снижение гемоглобина считается только одним из поздних проявлений длительно существующего процесса истощения запасов железа в организме [6], а ЛДЖ и ДЖ

PROBLEMS OF LABORATORY DIAGNOSIS OF FERRUM DEFICIENCY IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: A THERAPIST'S VIEW

Demyanenko N.Yu.*, Kachnov V.A., Polyakov A.S., Maksim O.V., Ignatenko N.M., Shapovalov D.S.

S.M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg

Abstract. The widespread of ferrum deficiency in the population of age-related patients significantly worsens the distance prognosis of major cardiovascular diseases and requires timely diagnosis and correction. The currently accepted routine approach to the diagnosis of latent and apparent ferrum deficiency does not correlate with tissue metabolic changes in cardiomyocytes and needs to be revised. The process of the aggravating effect of anemic syndrome on the course of somatic pathology, including at the tissue level, continue to be actively researched.

Many experimental researches have confirmed that in order to verify ferrum deficiency in cardiomyocytes, in addition to ferritin and ferrum levels in blood serum, it is necessary to calculate the transferrin saturation coefficient with ferrum, assess the level of soluble transferrin receptors and determine the level of hepcidin.

Keywords: tissue ferrum deficiency, anemia syndrome, arrhythmia, laboratory diagnostics.

являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода ССЗ и снижения качества жизни таких больных [1; 6].

Роль дефицита железа в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Основными причинами ДЖ у возрастных пациентов являются: кровопотеря из желудочно-кишечного тракта (опухолевые и неопухолевые заболевания, приём дезагрегантов, антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов), мальнутриция и мальабсорбция (в том числе вследствие приёма ингибиторов протонной помпы), и часто сочетание этих факторов [7].

Влияние ДЖ на развитие ССЗ многообразно и не до конца изучено. Существуют убедительные данные о большей встречаемости ДЖ у пациентов, имеющих ССЗ, в том числе у пациентов с инфарктом миокарда или хронической сердечной недостаточности (ХСН). Также показано обратное влияние ССЗ на качество жизни и эффективность терапии при ДЖ [5]. Часто встречаются в клинической практике и упоминаются в литературе случаи ассоциированных с ДЖ разнообразных нарушений ритма и проводимости.

Железо принимает участие в ключевых метаболических процессах: транспорте кислорода, его хранении, митохондриальных реакциях, участвуя в энергетическом, белковом, жировом и углеводном обменах клеток, в ске-

* e-mail: demnic2702@rambler.ru

летней мускулатуре и, особенно, в кардиомиоцитах [8]. Его недостаток приводит к изменениям на всех уровнях метаболизма [5; 8; 9].

ДЖ в митохондриях вызывает нарушение митофагии, синтеза гема, приводит к снижению количества железосерных (Fe-S) металлопротеинов (активных центров ферментов, играющих важную роль в переносе электронов) в митохондриях. Такие изменения приводят к снижению активности транспорта электронов и истощению запасов АТФ в клетках. При переключении клеточного дыхания с митохондриального окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, происходит накопление внутриклеточного лактата и формируется метаболический ацидоз. В результате происходит нарушение работы Na^+/K^+ -АТФазы, накопление внутриклеточного натрия, нарушение функционирования цитозольного кальция [10–12].

Снижение концентрации внутриклеточного железа в кардиомиоцитах приводит к ускорению апоптоза, развитию фиброза, гликолиза, гипертрофии кардиомиоцитов и снижению их жизнеспособности [13], в том числе и за счёт уменьшения количества нормально функционирующих митохондрий [12; 14–16]. Происходящие процессы приводят к развитию структурной и электрической гетерогенности кардиомиоцитов, электрическому ремоделированию миокарда, дисбалансу вегетативной регуляции сердца и способствуют развитию аритмий.

Доказана роль железа как антигипоксанта, оказывающего протективное действие на миокард и в условиях гипоксии. ДЖ непосредственно приводит к снижению сократимости и ухудшению расслабления миокарда [6].

В экспериментах *in vitro* установлено, что в условиях ДЖ площадь и скорость сокращения кардиомиоцита снижается в 2 раза. После добавления трансферрин-связанного железа сократительная функция полностью восстанавливалась, однако релаксация кардиомиоцитов нормализовалась лишь частично. В последнее десятилетие приобретает актуальность, но остается не решенным вопрос о возможном влиянии химических элементов (ХЭ), в том числе токсичных (свинец, барий, кадмий, висмут, алюминий, ртуть, бериллий, таллий и др.), потенциально токсичных (стронций, никель, литий, сурьма, мышьяк, ванадий, олово и др.), эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк и др.) и условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий и др.) на биоэлектрические процессы в сердечной мышце, приводящие к нарушению ритма сердца. Клетки миокарда, как и любой другой возбудимой ткани, поляризованы: мембрана кардиомиоцитов снаружи заряжена положительно, изнутри – отрицательно [17–23]. Это обусловлено различным содержанием ионов натрия (Na^+) и калия (K^+) по обе стороны мембраны – внутри кардиомиоцита больше K^+ , а снаружи – Na^+ [24].

Поддержание разности концентрации калия и натрия по обе стороны мембраны достигается с помощью

натрий-калиевого насоса – фермента Na^+/K^+ -АТФ-азы, белковые молекулы которого встроены в мембрану. Он расщепляет АТФ и использует высвобождающуюся энергию для противогradientного выведения натрия из клетки и закачивания калия в нее [24; 25].

Также одним из обязательных условий для возникновения потенциала действия (ПД) является наличие кальция в кардиомиоцитах. Вход Ca^{2+} в кардиомиоциты происходит при непосредственном участии двухвалентных катионов Mn^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , P^{2+} и V^{2+} [26].

Поступление в клетку Ca^{2+} замедляется при дефиците этих ХЭ, возникающем при превышении допустимого содержания в организме их антагонистов – токсичных и потенциально токсичных свинца, алюминия, кадмия, стронция, никеля и мышьяка. Вышеизложенные механизмы, приобретают особую актуальность в условиях ДЖ и лежат в основе возникновения или усугубления проявлений аритмий. Дефицит внутриклеточного железа приводит к снижению систолической функции и стойкому нарушению диастолической функции сердца, что продемонстрировано *in vitro* и подтверждено клиническими наблюдениями [27; 28]. Такие изменения способствуют ремоделированию камер сердца, гипертрофии миокарда с последующим развитием кардиомегалии [12]. Все перечисленные процессы приводят к снижению переносимости физических нагрузок, качества жизни, росту смертности и частоты госпитализаций [12].

Проблемы лабораторной диагностики дефицита железа в клинической практике

ЖДА является наиболее частым сопутствующим синдромом, обычно не вызывая трудностей в диагностике. При значительном снижении запасов железа в организме появляются яркие симптомы развития анемического синдрома, лабораторными признаками которого являются снижение уровня гемоглобина (менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин), уменьшение показателей среднего содержания гемоглобина (МСН) и показателей среднего объёма (MCV) эритроцитов, в сочетании с изменением морфологии эритроцитов (гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу) [29].

Всем пациентам с анемическим синдромом рекомендуется исследовать сывороточные показатели обмена железа (уровень ферритина, трансферрина сыворотки, железосвязывающую способность сыворотки (ЖСС), уровень железа сыворотки крови и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Наличие вышеперечисленных лабораторных изменений при типичной клинической картине будут свидетельствовать о наличии абсолютного ЖД, подтверждая наличие ЖДА. Однако развитию анемии предшествует период ЛДЖ, где лабораторными критериями будут низкие показатели сывороточного железа и ферритина при нормальном уровне гемоглобина.

Различают три стадии ДЖ: прелатентный, латентный и манифестный:

1. Прелатентный дефицит железа в организме связан с истощением запасов железа в депо, признаком чего является снижение уровня ферритина в сыворотке крови при нормальных значениях сывороточного железа.
2. Латентный ДЖ развивается при отсутствии восполнения ЖД, приводя к снижению активности тканевых ферментов (цитохромов, каталазы, сукцинатдегидрогеназы и др.) с появлением признаков сидеропенического синдрома. Критерием данной стадии является снижение концентрации ферритина и содержания железа в сыворотке крови.
3. Манифестный ДЖ, или ЖДА, возникает при снижении «гемоглобинового фонда» железа и проявляется анемическим и сидеропеническим синдромами в сочетании со снижением уровня гемоглобина.

Необходимо помнить, что ни один показатель обмена железа не может в отдельности служить критерием ЖДА: необходимо оценивать все показатели в совокупности. Нормальным уровнем сывороточного железа считается 10,7–32,2 мкмоль/л, однако данный показатель изменчив, и, кроме типичных случаев снижения, в случае нормальных или повышенных значений не позволяет исключить ЖДА. Показатель сывороточного железа может также снижаться и при анемии хронических заболеваний (АХЗ), с которой наиболее часто проводится дифференциальная диагностика ЖДА.

Отличительным признаком истинной ЖДА являются низкий уровень сывороточного ферритина (СФ), отражающий истощение тканевых запасов железа (референсными значениями является уровень 11,0–306,8 нг/мл), однако проблема использования данного показателя заключается в том, что его повышение не всегда отражает истинный объем запаса железа, так как ферритин является белком острой фазы, повышаясь при воспалительных, онкологических заболеваниях и заболеваниях печени.

Сывороточный гликозилированный ферритин содержит очень малое количество железа, в отличие от тканевого ферритина, а появление негликозилированного ферритина в крови не связано с запасами железа. Общепринято, что СФ является лабораторным маркером ЖД и ЖДА, но необходимо помнить, что при существующем ЖД СФ может повышаться в силу других причин (например, в результате цитолиза). Таким образом, уровень СФ не может служить надежным маркером перегрузки железом, несмотря на данные некоторых авторов [30].

При различных нозологических формах и состояниях референсные уровни СФ различны. При отсутствии воспаления или хронического заболевания уровень ферритина в сыворотке крови сильно коррелирует с запасами железа (1 мкг/л СФ \approx 10 мг тканевого железа), поэтому ДЖ необходимо исключать при уровне ферритина ниже 30 мкг/л и КНТЖ меньше 16%.

Согласно рекомендациям ВОЗ при наличии воспаления рекомендует диагностировать ДЖ при уровне ферритина менее 30 мкг/л у детей в возрасте до 5 лет и менее 70 мкг/л – у детей старшего возраста и взрослых [31]. А вот при ХСН, требования к уровню ферритина изменяются. Так, уровень ферритина менее 100 мкг/л будет свидетельствовать об абсолютном ДЖ, а показатель 100–300 мкг/л – о функциональном ДЖ в случае сочетании с КНТЖ менее 20%. Такие различия в понятии нормы связаны с наличием хронического воспаления, как неотъемлемого компонента течения процесса [5].

Уровень трансферрина (транспортного белка железа) может являться более надежным критерием (референсные значения 2–3,6 г/л), но при использовании этого критерия необходима оценка белково-синтетической функции печени, напрямую влияющая на его продукцию. Насыщение трансферрина железом (менее 20%) необходимо для определения низкой доступности железа в плазме для тканей как в абсолютном, так и в функциональном выражении.

Оценка показателей железосвязывающей способности сыворотки крови (референсные значения 46–90 мкмоль/л) и КНТЖ (референсные значения 17,8–43,3%) несомненно являются важными составляющими диагностики, однако они встречаются в рутинной клинической практике не часто, особенно в терапевтических стационарах.

При дифференциальной диагностике между ЖДА и АХЗ достаточно чувствительным критерием считается уровень растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) (референсные значения 0,52–1,52 мг/л), являющийся для практической деятельности ещё более редким диагностическим показателем. Уровень sTfR отражает потребности тканей в железе, а соотношение sTfR/log Fer (ферритин) имеет прогностическую ценность для оценки запасов железа в костном мозге (референсные значения 30–400 нг/мл), особенно у пациентов с воспалением. Показатель sTfR также является биомаркером эффективности эритропоэза. Одним из его недостатков могут рассматриваться ограниченная клиническая доступность и различные пороговые значения в разных лабораториях, что обусловлено отсутствием официальной стандартизации данного показателя [31].

Измерение концентрации гепсидина является значимым показателем как для определения ДЖ, так и для дифференциальной диагностики абсолютного ДЖ от функционального. Его оценивают обычно совместно с уровнем ферритина. Однако в рутинной клинической практике показатель не применяется по причине трудной интерпретации нормальных или высоких значений. Как и уровень ферритина в сыворотке, уровень гепсидина может повышаться у пациентов с островоспалительными реакциями.

Кроме «маркеров», определяемых в сыворотке крови, существуют показатели определяемые в тканях (костный мозг, миокард). Hao Zhang и соавт. оценивали миокарди-

альный ДЖ (МДЖ) по содержанию железа в кардиомиоците у пациентов после трансплантации (инвазивно, и с помощью МРТ) и выявили его высокую встречаемость в поздней стадии ХСН, а Leszek P. и соавт. выявили корреляцию МДЖ с уровнем sTfR [5]. Получается, что уровень сывороточных маркеров ДЖ не соответствует показателю МДЖ при ССЗ, а рутинное проведение МРТ с этой целью не выполнимо.

«Золотым стандартом» диагностики для верификации абсолютного ДЖ является отсутствие окрашиваемого железа в пунктате костного мозга. Характерной особенностью костного мозга при ЖДА является уменьшение количества сидеробластов – эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа (в норме 20–40%).

В настоящее время для подтверждения диагноза ЖДА исследование костного мозга не рекомендуется, однако доказано, что среди пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) распространенность ДЖ увеличивается более чем в 10 раз [32]. Этот инвазивный метод не рекомендован и практически не используется в повседневной клинической практике, но даёт понимание того, насколько высокой может быть реальная распространённость ДЖ, особенно среди пациентов с СНнФВ [32]. Показанием к исследованию костного мозга является упорная, резистентная к лечению анемия и/или наличие других цитопений (лейко- или тромбоцитопении) [33].

Таким образом, независимо от выявленной корреляции многих лабораторных показателей (sTfR, КНТЖ, гепсидин) и возможностей определения МДЖ на МРТ, использование их в клинической практике по причине малодоступности и высокой стоимости ограничены и единственными используемыми показателями являются уровень сывороточного железа и ферритин.

Заключение

Многочисленными исследованиями, проведенными как на тканевом, так и на системном уровне, доказано, что ЛДЖ, анемический синдром и ССЗ, с различными осложнениями можно считать взаимоотягощающими заболеваниями. В связи с тем, что ДЖ и ЖДА очень часто развиваются у больных пожилого возраста необходима их адекватная клинико-лабораторная диагностика с использованием современных параметров феррокинетики и обязательным выяснением причины их появления.

Оптимальным методом диагностики железодефицитной анемии (кроме ферритина и уровня сывороточного железа) являются определение коэффициента насыщения трансферрина железом, уровня растворимых рецепторов трансферрина и уровня гепсидина. В настоящее время полностью определить механизмы взаимного влияния заболеваний друг на друга затруднительно, в связи с недоступностью некоторых диагностически значимых показателей для рутинной практики, а доступные лабораторные исследования не в полной мере позволяют выявлять миокардиальный дефицит железа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виноградова Н.Г., Чесникова А.И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – №4(1). – С.7-18. [Vinogradova NG, Chesnikova AI. Iron deficiency states in cardiovascular diseases: impact on prognosis and features of correction. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023; 4(1): 7-18. (In Russ.)] doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18.
2. Богданов А.Н., Волошин С.В., Тьренко В.В., Поляков А.С. Железодефицитная анемия у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2020. – Т.33. – №6. – С.1150-1157. [Bogdanov AN, Voloshin SV, Tyrenko VV, Polyakov AS. Iron Deficiency Anemia In Elderly And Senile Patients. Uspekhii gerontologii. 2020; 33(6): 1150-1157. (In Russ.)] doi: 10.34922/AE.2020.33.6.018.
3. Ковалев А.В., Тишко В.В., Поляков А.С. и др. Обоснование и выбор оптимальных доз перорального железа при терапии латентного дефицита железа у женщин молодого возраста // Гематология Трансфузиология Восточная Европа. – 2024. – Т.10. – №1. [Kovalev AV, Tishko VV, Polyakov AS, et al. Obosnovanie i vybor optimal'nykh doz peroral'nogo zheleza pri terapii latentnogo deficita zheleza u zhenshchin molodogo vozrasta. Gematologiya Transfuziologiya Vostochnaya Evropa. 2024; 10(1). (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2024.10.1.008.
4. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, et al. Iron deficiency without anaemia: A diagnosis that matters. Clin Med J R Coll Physicians London. 2021; 21(2): 107-13. doi: 10.7861/CLINMED.2020-0582.
5. Тарасова Н.А., Хасанов Н.Р. Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Практическая медицина. – 2023. – Т.21. – №2. – С.15-20. [Khastieva DR, Khasanov NR. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2023; 21(2): 15-20. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2022-4962.
6. Хастиева Д.Р., Малкова М.И., Закирова Э.Б., Закирова И.И. и др. Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI) // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27(2S). – С.4961. [Khastieva DR, Malkova MI, Zakirova EB, Zakirova II, et al. Rationale and design of the open-label, prospective, randomized study of the efficacy of intravenous versus oral iron deficiency therapy in improving left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction (OPERA-MI). Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(2S): 4961. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2022-4961.
7. Богданов А.Н., Волошин С.В., Лапин С.В., Кустовский Н.В., Бедрина Н.С. Диагностика и лечение дефицита железа в пожилом возрасте // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – Т.5. – №3. – С.50-58. [Bogdanov AN, Voloshin SV, Lapin SV, Kustovskij NV, Bedrina NS. Diagnostika i lechenie deficita zheleza v pozhilom vozraste. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2023; 5(3): 50-58. (In Russ.)] doi: 10.56871/UTJ.2023.32.53.005.
8. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н. и др. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – №1. – С.90-99. [Orlov YuP, Govorova NV, Lukach VN, et al. Iron metabolism in conditions of infection. Review. Annals of critical care. 2020; 1: 90-99. (In Russ.)] doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-90-99.
9. Wofford J, Chakrabarti M, Lindahl PA. Mössbauer spectra of mouse hearts reveal age- dependent changes in mitochondrial and ferritin iron levels. J Biol Chem. 2017; 292: 5546-54. doi: 10.1074/jbc.M117.77201.
10. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. Clin Sci (Lond). 2005; 109(3): 277-286. doi: 10.1042/CS20040278.
11. Blayney L, Bailey-Wood R, Jacobs A, Henderson A, Muir J. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content

- of rat heart mitochondria. *Circ Res.* 1976; 39(5): 744-748. doi: 10.1161/01.res.39.5.744.
12. Kobak KA, Radwańska M, Dzięgała M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W, et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev.* 2019; 24(2): 269-277. doi: 10.1007/s10741-018-9738-4.
 13. Kasztura M, Dzięgała M, Kobak K, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiologia Pol.* 2017; 75: 267-75. doi: 10.5603/KP.a2016.0155.
 14. Toblli JE, Cao G, Rivas C, Giani JF, Dominici FP. Intravenous iron sucrose reverses anemia-induced cardiac remodeling, prevents myocardial fibrosis, and improves cardiac function by attenuating oxidative/nitrosative stress and inflammation. *Int J Cardiol.* 2016; 212: 84-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.039.
 15. Medeiros DM, Beard JL. Dietary iron deficiency results in cardiac eccentric hypertrophy in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998; 218(4): 370-375. doi: 10.3181/00379727-218-44306.
 16. Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, Krezoski S, Petering HG. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy. *Ann Nutr Metab.* 1990; 34(4): 232-243. doi: 10.1159/000177592.
 17. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца // *Анналы аритмологии.* – 2014. – Т.11. – №3. – С.176-184. [Bockeria OL, Akhobekov AA. Ion channels and their role in the development of arrhythmias. *Annaly aritmologii.* 2014; 11(3): 176-184. (In Russ.)] doi: 10.15275/annaritmol.2014.3.6.
 18. Мельников К.Н., А.И. Вислобоков, М.Э Колпакова и др. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 3-27. [Mel'nikov K.N., A.I. Vislobokov, M.E Kolpakova, Borisova V.A., Ignatov YU.D. Kalievyye ionnyye kanaly kletochnykh membran / K.N. Mel'nikov, A.I. Vislobokov, M.E. Kolpakova et al. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2009;7(1):3-27. (In Russ.)]
 19. Зефирова А.Л. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). – Казань: Арт-кафе, 2010. – 270 с. [Zefirova A.L. *Ionnyye kanaly vzbudimoy kletki (struktura, funkciya, patologiya).* Kazan': Art-kafe, 2010: 270p. (In Russ.)]
 20. Prozialek WC, Edwards JR, Woods JM. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci.* 2006; 79(16): 1493-1506. doi: 10.1016/j.lfs.2006.05.007.
 21. Li W, Coates T, Wood JC. Atrial dysfunction as a marker of iron cardiotoxicity in thalassemia major. *Haematologica.* 2008; 93(2): 311-312. doi: 10.3324/haematol.11958.
 22. Masironi R. Trace Elements and Cardiovascular Diseases. *Occup. Environ. Med.* 2007; 47(12): 776-780.
 23. Wei ZL, Rui YK, Shen L. Effects of hair dyeing on the heavy metals content in hair. *Spectroscop. and Spectral Anal.* 2008; 28(9): 2187-8 (In Chin.)
 24. Дошчичин В.Л. Руководство по практической электрокардиографии. – М.: МЕДпресс, 2015. – 416 с. [Doshchichin VL. *Rukovodstvo po prakticheskoy elektrokardiografii.* M.: MEDpress. 2015: 416. (In Russ.)]
 25. Физиология человека / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко – М., 2003. – 656 с. [Vfiziologiya cheloveka. .M. Pokrovskiy, G.F. Korot'ko, editors. M., 2003. 656p. (In Russ.)]
 26. Решетняк О.А. Корреляционные связи между содержанием кадмия, калия и кальция в организме и показателями сердечно-сосудистой системы спортсменов // *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта.* – 2013. – №10. – С.68-72. [Reshetnyak OA. *Korrelyacionnyye svyazi mezhdru sodержaniem kadmia, kaliya i kal'ciya v organizme i pokazatelyami serdечно- sosudistoy sistemy sportsmenov.* Pedagogika, psihologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta. 2013; 10: 68-72. (In Russ.)]
 27. Núñez J, Domínguez E, Ramón JM, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016; 207: 365-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
 28. Huang C, Chang C, Kuo C, et al. Serum Iron Concentration, but Not Hemoglobin, Correlates with TIMI Risk Score and 6-Month Left Ventricular Performance after Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE.* 2014; 9(8): e104495. doi: 10.1371/journal.pone.0104495.
 29. Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. Железодefицитная анемия и латентный дефицит железа в практике терапевта: диагностика и лечение // *Амбулаторный прием.* – 2015. – Т.1. – №1(1). – С.6-9. [Hovasova NO, Laryushkina ED. *Zhelezodeficitnaya anemiya i latentnyy deficit zheleza v praktike terapevta: diagnostika i lechenie.* *Ambulatornyy priem.* 2015; 1: 6-9. (In Russ.)]
 30. Вдовиченко В.П., Борисенко О.А., Бронская Г.М. Распространенность и клиническая значимость дефицита железа в практике терапевта // *Медицинские новости.* 2019. – №9. [Vdovichenko VP, Borisenok OA, Bronskaya GM. *Rasprostranennost' i klinicheskaya znachimost' deficita zheleza v praktike terapevta.* *Medicinskie novosti.* 2019; 9. (In Russ.)]
 31. Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Проблема дефицита железа и железодefицитной анемии в общемедицинской практике // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т.63. – №12. – С.127-134. [Polyakova OA, Klepikova MV, Litvinova SN, Isaakyan YUA, Ostroumova OD. *Problema deficita zheleza i zhelezodeficitnoy anemii v obshchemedicinskoj praktike.* *Profilakticheskaya medicina.* 2022; 25(12): 127-134 (In Russ.)] doi: 10.17116/profmed202225121127.
 32. Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Козлов Б.Н. Дефицит железа у пациентов кардиохирургического профиля и возможности его коррекции на этапе предоперационной подготовки // *Кардиология.* – 2023. – Т.63. – №7. – С.68-76. [Garganeeva AA, Tukish OV, Kuzheleva EA, Fediunina VA, Kozlov BN. *Iron deficiency in cardiac surgery patients and the possibility of its correction at the preoperative stage.* *Kardiologiya.* 2023; 63(7): 68-76 (In Russ.)]
 33. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодefицитных состояний: взгляд из 2022 г. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2022. – Т.10. – №2. – С.56-64. [Baranov II, Sal'nikova IA, Nesterova LA. *Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency: the view from 2022.* *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2022; 10(2): 56-64 (In Russ.)] doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64.