

Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии

Ю.А. Сорокина¹, Н.А. Петунина², С.Д. Синюшкина¹, А.В. Горинова¹, М.И. Пряжникова¹, С.А. Суханов¹, А.С. Рудаков¹, О.В. Занозина^{1✉}, zwx2@mail.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Нарушение микробиоты кишечника является важной составляющей в патогенезе многих хронических системных заболеваний, в основе которых лежит хроническое воспаление, изменение секреции цитокинов, увеличение инсулинорезистентности, нарушение микроциркуляции, а именно ожирение, сахарный диабет (СД), атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В статье уточнена значимость основных кишечных метаболитов: короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триметиламин и его оксид в нормальном функционировании осей «кишечник – сердце», «кишечник – печень», «кишечник – поджелудочная железа», а также детально разобраны механизмы нарушения их функционирования и последствия данных нарушений. Рассмотрено участие кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена у больных СД за счет активации вырабатываемыми КЦЖК синтеза инкретиновых гормонов (инкретиновый эффект). Показана роль липополисахарида в активации провоспалительных цитокинов и снижении инкретинового ответа. Отмечено, что нарушение эпителиальной целостности приводит к повышенному поступлению в кровь эндотоксина, усилению хронического воспаления, хронической дисциркуляции и потенцированию атеросклероза. Уменьшение содержания бутират-продуцирующих бактерий, обеспечивающих противовоспалительные механизмы в составе кишечной микробиоты пациентов с ХСН, является неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Важным современным аспектом кардиодиабетологии является изучение влияния дисбиоза кишечника на выработку ряда активных метаболитов, а также изучение возможных путей фармакологической коррекции имеющихся нарушений. Показано, что пробиотики могут подавлять воспаление, защищать и восстанавливать слизистый барьер кишечника, а также улучшать функцию кишечника, что важно для комплексной терапии как СД, так и сердечно-сосудистых заболеваний. При СД перспективным и патогенетически обоснованным является применение инкретиновой терапии, способствующей коррекции состава микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, короткоцепочечные жирные кислоты, сахарный диабет, метаболиты, инкретины, пробиотики

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Петунина Н.А., Синюшкина С.Д., Горинова А.В., Пряжникова М.И., Суханов С.А., Рудаков А.С., Занозина О.В. Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2023;17(9):137–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-158>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular pathology and intestinal microbiome relationship: potential targets of pharmacotherapy

Yulia A. Sorokina¹, Nina A. Petunina², Snezhana D. Sinyushkina¹, Alena V. Gorinova¹, Maria I. Pryazhnikova¹, Sergey A. Sukhanov¹, Artem S. Rudakov¹, Olga V. Zanozina^{1✉}, zwx2@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Violation of the intestinal microbiota is an important component in the pathogenesis of many chronic systemic diseases, which are based on chronic inflammation, changes in cytokine secretion, increased insulin resistance, microcirculation disorders, namely: obesity, diabetes mellitus (DM), atherosclerosis, chronic heart failure (CHF). The article clarifies the importance of the main intestinal metabolites: short-chain fatty acids (SCFAs), trimethylamine (TMA) and its oxide (TMAO) in the normal functioning of the “intestine – heart”, “intestine – liver”, “intestine – pancreas” axes, and also analyzes in detail the mechanisms of their dysfunction and the consequences of these disorders. The participation of the intestinal microbiota in the regulation of carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus due to the activation of the synthesis of incretin hormones produced by the SCFAs (incretin effect) is considered. The role of lipopolysaccharide in the activation of proinflammatory cytokines and reduction of incretin response is shown. It was noted that violation of epithelial integrity leads to increased endotoxin intake into the blood, increased chronic inflammation, chronic dyscirculation and potentiation of atherosclerosis. A decrease in the content of butyrate-producing bacteria that provide anti-inflammatory mechanisms in the intestinal microbiota of CHF patients is an unfavorable factor that worsens the prognosis of the disease. An important modern aspect of cardiometabolism is the study of the effect of intestinal dysbiosis on the production of a number of active metabolites, as well

as the study of possible ways of pharmacological correction of existing disorders. It has been shown that probiotics can suppress inflammation, protect and restore the intestinal mucosal barrier, as well as improve intestinal function, which is important for the complex therapy of both diabetes and cardiovascular diseases. In DM, the use of incretin therapy, which contributes to the correction of the composition of the microbiota, is promising and pathogenetically justified.

Keywords: microbiota, atherosclerosis, chronic heart failure, short-chain fatty acids, diabetes mellitus, metabolites, incretins, probiotics

For citation: Sorokina Yu.A., Petunina N.A., Sinyushkina S.D., Gorinova A.V., Pryazhnikova M.I., Sukhanov S.A., Rudakov A.S., Zanozina O.V. Cardiovascular pathology and intestinal microbiome relationship: potential targets of pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-158>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота – это совокупность бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт. Она принимает активное участие в выработке различных метаболитов, выступающих в роли сигнальных молекул, участников обменных процессов и регуляторов процессов жизнедеятельности. В настоящее время активно обсуждаются вопросы о роли дисбиоза и метаболитов кишечной микрофлоры в патогенезе хронических системных заболеваний, а также о формировании различных «осей» между кишечником и другими внутренними органами.

Нарушение состава кишечной микробиоты приводит к снижению синтеза инкретиновых гормонов в кишечнике, подавлению кишечного глюконеогенеза, нарушению регуляции аппетита, развитию хронического воспаления [1]. Таким образом, дисбаланс кишечной микрофлоры представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета (СД) 2-го типа. СД 2-го типа как системное заболевание приводит к поражению органов-мишеней, в частности, сердечно-сосудистой системы. Соответственно, на фоне СД в качестве осложнений возможно развитие сердечно-сосудистых заболеваний; возможен и другой вариант, когда у изначально кардиологического больного развивается метаболический синдром, проявляющийся СД [2]. И в том, и в другом случае в патологическом процессе определенную роль играет развивающийся в организме дисбиоз. Именно поэтому важным аспектом кардиодиабетологии является рассмотрение влияния нарушения состава микробиоты кишечника и выработки ряда активных метаболитов на развитие данных патологий, а также изучение возможных путей фармакотерапии.

Основные кишечные метаболиты

Существует несколько путей взаимодействия кишечной микробиоты с макроорганизмом: компоненты клеточной стенки микроорганизмов, которые связываются с рецепторами поверхностных клеток слизистой кишечника – например, липополисахарид (ЛПС), и основные метаболиты, которые попадают в кровоток и работают как сигнальные молекулы – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триметиламин (ТМА) и его оксид (ТМАО) [3].

ЛПС активирует Toll-подобные рецепторы макрофагов, тучных и дендритных клеток, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) [4].

КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная кислоты) вырабатываются путем расщепления микрофлорой пищевых волокон и обеспечивают энтероциты энергией, а также участвуют в метаболических и иммунных реакциях как сигнальные молекулы [5]. Бутират является важным компонентом противовоспалительных механизмов в связи с его способностью:

- модулировать функцию кишечных макрофагов, подавляя ЛПС-индуцируемую выработку провоспалительных медиаторов (IL-6 и IL-12) [6];
- индуцировать пролиферацию и дифференцировку регуляторных Т-клеток, подавляющих воспалительные реакции и прогрессирование сердечной недостаточности [7];
- усилить выработку противовоспалительного IL-10 [8];
- регулировать гомеостаз кишечника, поддерживать и восстанавливать целостность эпителиального барьера, способствуя пролиферации и дифференцировке энтероцитов [9].

КЦЖК также принимают участие в работе оси «кишечник – сердце». Было показано, что Th17-клетки (особый подтип CD4+ хелперных Т-клеток, являющийся компонентом противоинфекционного иммунитета) участвуют в продукции антимиокардиальных антител [10], а вырабатываемый данными клетками IL-17 может способствовать воспалению миокарда и реперфузионному повреждению при его ишемии [11]. В свою очередь КЦЖК как противовоспалительные сигнальные молекулы снижают количество и активность Th17-клеток, тем самым смягчая сердечно-сосудистые повреждения [12].

Пропионат является компонентом системы регуляции обмена глюкозы: принимает участие в глюконеогенезе, контроле аппетита, способствует синтезу глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, улучшает функцию поджелудочной железы [1]. Гипогликемический эффект КЦЖК связан с их способностью через взаимодействие с рецепторами свободных жирных кислот (GPR43 и GPR41) на клетках кишечника, печени, жировой ткани, скелетных мышц, β -клеток и α -клеток поджелудочной железы увеличивать образование глюкагоноподобного пептида-1, который активирует синтез инсулина β -клетками и снижает синтез глюкагона α -клетками поджелудочной железы [13–15].

ТМАО – метаболит, получаемый в печени при участии флавиносодержащих монооксигеназ из ТМА, который в свою очередь образуется за счет преобразования кишечной микрофлорой поступающих с пищей холина и L-карнитина [16]. ТМАО играет значительную провоспалительную роль, поскольку активирует различные инфламмосомы

и способствует увеличению маркеров воспаления – воспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-18, циклооксигеназа-2 и так далее [17]. Увеличение содержания ТМАО отмечается также при нарушении диеты, в частности при избыточном употреблении красного мяса [18]. Оно содержит высокий уровень холина, фосфатидилхолина и L-карнитина и, соответственно, способствует выработке ТМА кишечной микробиотой с последующим образованием ТМАО.

Сахарный диабет

Рассмотрим несколько подробнее участие кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена за счет активации вырабатываемыми КЦЖК синтеза инкретиновых гормонов (инкретиновый эффект). Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – гормоны желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются энтероэндокринными клетками и стимулируют выработку инсулина [19]. Они реализуют данный эффект за счет воздействия на рецепторы β -клеток поджелудочной железы, а также стимулирования их пролиферации и ингибирования апоптоза. Стоит отметить, что действие ГПП-1 связано со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, соответственно, вазодилатацией, что обуславливает его кардиопротективные свойства.

Отмечается, что у пациентов с СД 2-го типа в составе кишечной микробиоты преобладают грамотрицательные бактерии, содержащие в составе клеточной стенки ЛПС. Он в свою очередь через выработку провоспалительных цитокинов вносит свой вклад в патогенез СД: IL-1 индуцирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы, IL-6 и TNF- α способствуют развитию инсулинорезистентности жировой ткани [20]. С другой стороны, в связи с уменьшением содержания бактерий, вырабатывающих КЦЖК [21, 22], которые являются преимущественно грамположительными, наблюдается снижение инкретинового эффекта [23, 24].

Выявлено, что у пациентов с СД снижается количество бактерий, ассоциированных с противовоспалительным эффектом (например, *F. prausnitzii*) [25]. У таких больных в результате перераспределения состава кишечной микробиоты на фоне дисбиоза резко уменьшено содержание бактерий, которые поддерживают целостность кишечного барьера, обеспечивают синтез противовоспалительных цитокинов, регулируют рост и дифференцировку энтероцитов – все это способствует поддержанию системного хронического воспаления как компонента СД [26, 27].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

В настоящее время активно разрабатывается «кишечная гипотеза сердечной недостаточности», согласно которой кишечный тракт и его повреждения играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Предполагается, что ось «кишечник – сердце» работает следующим образом: при снижении сердечного выброса и перераспределении системного кровообращения наблюдается снижение перфузии кишечника, при этом развивается ишемия слизистой оболочки и гипоксия, в условиях которой резко повышается проницаемость стенки кишечника и развивается дисфункция кишечного барьера. Это в свою очередь приводит к дисбиозу, миграции микроорганизмов

и увеличению циркулирующих эндотоксинов, способствующих развитию системного воспаления, усугубляющего развивающуюся сердечную недостаточность [28].

В исследовании X. Cui et al. [29] изучался состав кишечной микробиоты у пациентов с ХСН, развившейся вследствие ишемической или дилатационной кардиомиопатии, по сравнению со здоровыми людьми. Наиболее значимым изменением оказалось уменьшение количества *F. prausnitzii*, которая является бутират-продуцирующей бактерией и, соответственно, обеспечивает противовоспалительные механизмы [30]. Снижение количества данного микроорганизма в составе кишечной микробиоты пациентов с ХСН является неблагоприятным прогностическим фактором, ухудшающим прогноз заболевания [31].

Было показано, в микробиоте исследуемых пациентов были снижены как активность гена бутират-ацетат-КоА-трансферазы (ключевого фермента синтеза бутирата), так и количество бактерий, участвующих в метаболизме КЦЖК – эти изменения могут выступать в роли биомаркеров повреждения кишечной микробиоты. Ряд других работ также подтверждает, что у больных ХСН в составе кишечной микробиоты наблюдается значительное снижение количества бутират-продуцирующих бактерий [32, 33].

Кроме этого, в исследуемой группе наблюдалось повышение активности генов кишечных микробов, участвующих в биосинтезе ЛПС, что можно связать с системным воспалением, вызванным эндотоксемией как компонентом патофизиологии сердечной недостаточности. Также в кишечной микробиоте пациентов с ХСН наблюдалось повышение уровня гена холин-ТМА-лиазы – ключевого фермента биосинтеза ТМАО, кардиотоксичного метаболита.

В работе W.H. Tang et al. [34] у пациентов с ХСН был определен статистически значимый повышенный уровень ТМАО в плазме, который коррелировал с повышением риска смертности. Увеличение концентрации ТМАО в крови обусловлено в том числе дисфункцией кишечного барьера и облегченным попаданием данного метаболита в кровоток. В отношении кардиомиоцитов показано, что ТМАО оказывает на них повреждающее действие за счет деструкции Т-трубочек и дисфункции Ca²⁺-регуляции [35]. Вклад ТМАО в прогрессирование ХСН может быть обусловлен его способностью вызывать агрегацию пенистых клеток и способствовать образованию атеросклеротических бляшек, усиливать реактивность и агрегацию тромбоцитов и стимулировать тромбоз, ускорять эндотелиальную дисфункцию индуцировать гипертрофию миокарда и его фиброз [36].

При обследовании пациентов с ХСН была определена положительная корреляция концентрации ТМАО в крови с частыми сердечно-сосудистыми осложнениями и размером атеросклеротических бляшек [37], а также с повышенным риском так называемых основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) – инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, в течение 3-летнего периода наблюдения [38]. Таким образом, высокие уровни ТМАО в крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются неблагоприятным прогностическим маркером.

Атеросклероз

При ХСН очень часто сопутствующим заболеванием является атеросклероз, который в контексте оси «кишечник – сердце» стоит рассмотреть отдельно. В настоящее время одним из компонентов, обуславливающих атеросклеротические процессы, становится дисбиоз. Вследствие повреждения кишечного барьера токсические вещества (ЛПС и ТМАО) начинают активно проникать в кровь путем всасывания через стенку кишечника, влияя на факторы риска атеросклероза: активность тромбоцитов и тромбоз, образование пенных клеток, развитие воспалительной реакции и окислительного стресса [18].

В атеросклеротических бляшках была идентифицирована бактериальная ДНК, при этом ее количество коррелировало с инфильтрацией бляшек лейкоцитами [39]. Считается, что наиболее важным метаболитом, концентрация которого повышается при дисбиозе, участвующем в развитии атеросклероза, является ТМАО. Предполагается, что он нарушает метаболизм холестерина и биосинтез желчных кислот.

В нормальных условиях синтез желчных кислот регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Желчные кислоты являются естественными лигандами для фарнезоидного ядерного X-рецептора (FXR), который индуцирует экспрессию малого гетеродимерного партнера (SHP). Тот в свою очередь воздействует на определенные участки молекулы ДНК, снижая экспрессию гена холестерин-7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1) – ключевого фермента биосинтеза желчных кислот. Было показано, что при гиперпродукции ТМАО из-за нарушения баланса кишечной микробиоты наблюдается подавление CYP7A1 с последующим накоплением избыточного холестерина [40].

Известно, что развитие хронического воспаления и атеросклероза связано с образованием пенных клеток в результате активного и неконтролируемого поглощения макрофагами липидов (в частности, окисленных липопротеинов низкой плотности), обусловленного нарушением обмена холестерина и выработкой провоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-1 β) [18]. ТМАО повышает экспрессию «рецепторов-мусорщиков» (scavenger receptor, SR) на макрофагах, вследствие чего увеличивается число пенных клеток, что является важным компонентом патогенеза атеросклероза [41].

В свою очередь КЦЖК снижают скорость синтеза холестерина [42], усиливают экспрессию гена CYP7A1, повышая долю холестерина, преобразованного в желчь [43]. При этом пропионат ингибирует включение ацетата в синтез жирных кислот и холестерина, снижая уровень последнего [44]. Бутират ингибирует активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина [42], а также ингибирует белок NPC1L1, обеспечивающий всасывание холестерина, и активирует белки ABCA1 и ABCG5/8, которые регулируют и ограничивают транспорт холестерина [45]. При дисбиозе вследствие снижения числа КЦЖК-продуцирующих бактерий наблюдается нарушение антиатеросклеротических механизмов, реализуемых через данные метаболиты.

Пути фармакотерапии

Пробиотики – препараты, содержащие живых представителей нормальной микрофлоры кишечника (обычно это штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*). Пробиотики могут подавлять воспаление, защищать и восстанавливать слизистый барьер кишечника, а также улучшать функцию кишечника [36], что важно для комплексной терапии как СД, так и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время проводятся исследования влияния данных препаратов на сердечно-сосудистую патологию на лабораторных животных: было показано, что пробиотики могут повысить фракцию выброса левого желудочка и улучшить сердечную функцию у крыс с моделированной сердечной патологией [46, 47]. Аналогичные положительные результаты были получены при обследовании пациентов с ХСН [48]. По данным ряда метаанализов [49–51], у пациентов, получавших пробиотики, наблюдалось снижение концентрации основных маркеров атеросклероза (общий холестерин, ЛПНП).

В отношении СД отмечается, что бактерии рода *Lactobacillus* снижают продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8 и стимулируют синтез противовоспалительного IL-10. Применение пробиотиков помогает бороться с инсулинорезистентностью: *Lactobacillus gasseri* увеличивает экспрессию GLUT-4, а *Bifidobacterium lactis* улучшает транслокацию GLUT-4 в клетках [1]. По данным проводимых исследований [52–54], отмечается улучшение показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с СД 2-го типа при приеме мультипробиотика.

Антибиотики влияют на состав кишечной микробиоты, что может в определенных случаях дать положительный эффект: в частности, в экспериментах *in vivo* было выявлено, что у мышей введение антибиотиков для устранения кишечной бактериальной транслокации может облегчить системное воспаление и снизить повреждение кардиомиоцитов [55], а также восстанавливать нормальный состав микрофлоры и способствовать росту бифидобактерий и лактобацилл [56]. В исследовании V.M. Conraads et al. [57] определили, что полимиксин В и тобрамицин могут снижать концентрации ЛПС, IL-1 β , IL-6 и TNF- α *in vivo* у пациентов с ХСН. Однако нерациональная антибиотикотерапия может, наоборот, способствовать дисбиозу, поэтому ее назначение должно быть четко обоснованным. Терапевтическое изменение микробного состава кишечника путем применения антибактериальных средств должно быть направлено на сохранение полезной микробиоты и основываться на индивидуальном подходе.

Применение препаратов, снижающих или нарушающих выработку ТМАО, является перспективным направлением фармакотерапии сердечной недостаточности. В исследованиях *in vivo* на мышах было выявлено снижение уровня ТМАО в плазме при применении конкурентных ингибиторов микробной холин-ТМА-лиазы – структурных аналогов холина, представляющих собой низкомолекулярные лекарственные средства [58–60].

Перспективным является применение фитоалексина ресвератрола, который стимулирует рост благоприятной

кишечной микрофлоры [61] и таким образом может разорвать порочный круг патогенеза сердечной недостаточности и СД. В отношении атеросклероза ведутся разработки пероральных препаратов для поддержания фармакологически активной концентрации бутирата [62].

В отношении дисбиоза при СД перспективным и патогенетически обоснованным является применение инкретиновой терапии: агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 [63]. Отмечается, что при терапии данными препаратами у пациентов с СД помимо нормализации концентрации глюкозы крови наблюдается улучшение состояния кишечной микрофлоры в виде увеличения содержания бактерий рода *Lactobacillus* [64, 65]. В свою очередь нормализация микрофлоры кишечника способствует увеличению выработки метаболитов, обладающих противовоспалительным действием, снижающих инсулинорезистентность и стимулирующих инкретиновый эффект – все это улучшает течение СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбиоз действительно является важным компонентом патогенеза как сахарного диабета, так и сердечно-сосудистой патологии. И в том, и в другом случае специфическое повреждение реализуется через одни и те же основные метаболиты кишечной микробиоты, которые претерпевают типичные тенденции (увеличение выработки ЛПС и ТМАО, снижение образования КЦЖК). В обоих случаях прогрессирование заболевания обусловлено системным хроническим воспалением, в поддержании которого также принимает участие нарушение состава кишечной микробиоты. Понимание данного звена патогенеза необходимо для разработки полной и комплексной фармакотерапии коморбидных пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. 

Поступила / Received 02.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.04.2023

Принята в печать / Accepted 21.04.2023

Список литературы / References

1. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
2. Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования. *Кардиология*. 2020;60(5):100–106. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n902>.
3. Chernikova N.A., Kamylnina L.L., Ametov A.S. The cardiometabolic assessment of the glycemic variability in patients with diabetes mellitus: the role of the glucocardiomonitring. *Kardiologiya*. 2020;60(5):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n902>.
4. Brown J.M., Hazen S.L. The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially Derived Signals Driving Cardiometabolic Diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):343–359. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205>.
5. Noce A., Marrone G., Di Daniele F., Ottaviani E., Wilson Jones G., Bernini R. et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients*. 2019;11(5):1073. <https://doi.org/10.3390/nu11051073>.
6. Tang W.H.W., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183–1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>.
7. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(6):2247–2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>.
8. Wang H., Hou L., Kwak D., Fassett J., Xu X., Chen A. et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. *Hypertension*. 2016;68(1):114–122. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07084>.
9. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y.M. et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T reg Cell Homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569–573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
10. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
11. Yuan J., Cao A.L., Yu M., Lin Q.-W., Yu X., Zhang J.-H. et al. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):226–234. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9355-z>.
12. Liao Y.H., Xia N., Zhou S.F., Tang T.T., Yan X.X., Lv B.J. et al. Interleukin-17A Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Cardiomyocyte Apoptosis and Neutrophil Infiltration. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(4):420–429. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.863>.
13. Bartolomeus H., Balogh A., Yakoub M., Homann S., Markó L., Höges S. et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019;139(11):1407–1421. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652>.
14. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):299–306. <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
15. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
16. Covasa M., Stephens R.W., Todorean R., Cobuz C. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol*. 2019;10:82. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>.
17. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
18. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E., Giugliano G., Gargiulo G., Franzona A. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948–2956. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342>.
19. Zhou W., Cheng Y., Zhu P., Nasser M.I., Zhang X., Zhao M. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5394096. <https://doi.org/10.1155/2020/5394096>.
20. Chen W., Zhang S., Wu J., Ye T., Wang S., Wang P. et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:236–241. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.037>.
21. Sternini C., Anselmi L., Rozengurt E. Enterendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(1):73–78. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>.
22. Sikalidis A.K., Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing A Complex Relationship. *Biomedicines*. 2020;8(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010008>.
23. Zhao L., Lou H., Peng Y., Chen S., Zhang Y., Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3):526–537. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02103-8>.
24. Sedighi M., Razavi S., Navab-Moghadam F., Khamesh M.E., Alaei-Shahmiri F., Mehrtash A. et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog*. 2017;111:362–369. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>.
25. Baothman O.A., Zamzami M.A., Taher I., Abubaker J., Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016;15:108. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>.
26. Cunningham A.L., Stephens J.W., Harris D.A. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>.
27. Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.L. et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049–3057. <https://doi.org/10.2337/db10-0253>.

26. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;49(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.011>.
27. Gu Y., Wang X., Li J., Zhang Y., Zhong H., Liu R. et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun.* 2017;8(1):1785. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01682-2>.
28. Nagatomo Y., Tang W.H.W. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail.* 2015;21(12):973–980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.017>.
29. Cui X., Ye L., Li J., Jin L., Wang W., Li S. et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):635. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2>.
30. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x>.
31. Burkard T., Pfister O., Rickli H., Follath F., Hack D., Zaker R. et al. Prognostic impact of systemic inflammatory diseases in elderly patients with congestive heart failure. *QJM.* 2014;107(2):131–138. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct205>.
32. Kummen M., Mayerhofer C.C.K., Vestad B., Broch K., Awoyemi A., Storm-Larsen C. et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined From Profiling of 2 Independent Cohorts. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1184–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.057>.
33. Kamo T., Akazawa H., Suda W., Saga-Kamo A., Shimizu Y., Yagi H. et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>.
34. Tang W.H., Wang Z., Fan Y., Levison B., Hazen J.E., Donahue L.M. et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908–1914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.617>.
35. Jin B., Ji F., Zuo A., Liu H., Qi L., He Y. et al. Destructive Role of TMAO in T-Tubule and Excitation-Contraction Coupling in the Adult Cardiomyocytes. *Int Heart J.* 2020;61(2):355–363. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-372>.
36. Jia Q., Li H., Zhou H., Zhang X., Zhang A., Xie Y. et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:5164298. <https://doi.org/10.1155/2019/5164298>.
37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>.
38. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575–1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>.
39. Koren O., Spor A., Felin J., Fåk F., Stombaugh J., Tremaroli V. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl 1):4592–4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>.
40. Ding L., Chang M., Guo Y., Zhang L., Xue C., Yanagita T. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):286. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0939-6>.
41. Geng J., Yang C., Wang B., Zhang X., Hu T., Gu Y. et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:941–947. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.016>.
42. Korcz E., Kerényi Z., Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 2018;9(6):3057–3068. <https://doi.org/10.1039/C8FO00118A>.
43. Zhao Y., Liu J., Hao W., Zhu H., Liang N., He Z. et al. Structure-Specific Effects of Short-Chain Fatty Acids on Plasma Cholesterol Concentration in Male Syrian Hamsters. *J Agric Food Chem.* 2017;65(50):10984–10992. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04666>.
44. Hartley L., May M.D., Loveman E., Colquitt J.L., Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011472. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011472.pub2>.
45. Chen Y., Xu C., Huang R., Song J., Li D., Xia M. Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Nutr Biochem.* 2018;56:175–182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>.
46. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V., Rajapurtham V. et al. Probiotic Administration Attenuates Myocardial Hypertrophy and Heart Failure After Myocardial Infarction in the Rat. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):491–499. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978>.
47. Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A., Tweddell J.S., Rafiee P. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J.* 2012;26(4):1727–1735. <https://doi.org/10.1096/fj.11-197921>.
48. Costanza A.C., Moscovitch S.D., Faria Neto H.C.C., Mesquita E.T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol.* 2015;179:348–350. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.034>.
49. Cho Y.A., Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* 2015;94(43):e1714. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001714>.
50. Wang L., Guo M.J., Gao Q., Yang J.F., Yang L., Pang X.L. et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2018;97(5):e9679. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009679>.
51. Shimizu M., Hashiguchi M., Shiga T., Tamura H., Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139795>.
52. Sabico S., Al-Mashharawi A., Al-Daghri N.M., Wani K., Amer O.E., Hussain D.S. et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1561–1569. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>.
53. Firouzi S., Majid H.A., Ismail A., Kamaruddin N.A., Barakatun-Nisak M.Y. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017;56(4):1535–1550. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>.
54. Kobyliak N., Falalyeyeva T., Mykhalyshyn G., Kyriienko D., Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(5):617–624. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>.
55. Zhou X., Li J., Guo J., Geng B., Ji W., Zhao Q. et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome.* 2018;6(1):66. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0441-4>.
56. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>.
57. Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S., Van Saene H.K., Ieven M.M., Bosmans J.M. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):483–491. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.004>.
58. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A., Hurd A.G., Wang Z., Zhu W. et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.* 2018;24(9):1407–1417. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0128-1>.
59. Wang Z., Roberts A.B., Buffa J.A., Levison B.S., Zhu W., Org E. et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell.* 2015;163(7):1585–1595. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.055>.
60. Pathak P., Hellsley R.N., Brown A.L., Buffa J.A., Choucair I., Nemet I. et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(6):H1474-H1486. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00584.2019>.
61. Chen M.L., Yi L., Zhang Y., Zhou X., Ran L., Yang J. et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio.* 2016;7(2):e02210-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.02210-15>.
62. Korsten S.G.P.J., Smits E.A.W., Garssen J., Vromans H. Modeling of the luminal butyrate concentration to design an oral formulation capable of achieving a pharmaceutical response. *PharmaNutrition.* 2019;10(1):100166. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100166>.
63. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Харчилова Л.Д. Аномальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):24–42. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42>.
64. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Korotkova T.N., Kharchilava L.D. Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(1):24–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42>.
65. Olivares M., Neyrinck A.M., Pötgens S.A., Beaumont M., Salazar N., Cani P.D. et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838–1848. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4647-6>.
66. Zhang M., Feng R., Yang M., Qian C., Wang Z., Liu W., Ma J. Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000717. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2019-000717>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Сорокина, Н.А. Петунина
 Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Сорокина
 Написание текста – С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, М.И. Пряжникова
 Сбор и обработка материала – Ю.А. Сорокина, С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, М.И. Пряжникова
 Обзор литературы – Ю.А. Сорокина, С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, М.И. Пряжникова
 Перевод на английский язык – С.А. Суханов, А.С. Рудаков, О.В. Занозина
 Анализ материала – Ю.А. Сорокина, Н.А. Петунина, О.В. Занозина
 Редактирование – Ю.А. Сорокина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.А. Сорокина, Н.А. Петунина, О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Sorokina, Nina A. Petunina
 Study concept and design – Yulia A. Sorokina
 Text development – Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Maria I. Pryazhnikova
 Collection and processing of material – Yulia A. Sorokina, Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Maria I. Pryazhnikova
 Literature review – Yulia A. Sorokina, Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Maria I. Pryazhnikova
 Translation into English – Sergey A. Sukhanov, Artem S. Rudakov, Olga V. Zanozina
 Material analysis – Yulia A. Sorokina, Nina A. Petunina, Olga V. Zanozina
 Editing – Yulia A. Sorokina
 Approval of the final version of the article – Yulia A. Sorokina, Nina A. Petunina, Olga V. Zanozina

Информация об авторах:

Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>; zwx@inbox.ru

Петунина Нина Александровна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>

Синюшкина Снежана Дмитриевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-9325-1746>; ss.snowflake@yandex.ru

Горинова Алена Владиславовна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-1105-5088>; alena_gorinova@mail.ru

Пряжникова Мария Игоревна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-3635-4615>; masha.p21@mail.ru

Суханов Сергей Александрович, ординатор, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>; sukhanov.aleck@yandex.ru

Рудаков Артем Сергеевич, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-5478-7916>; artem.rose@yandex.ru

Занозина Ольга Владимировна, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>; zwx2@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>; zwx@inbox.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>

Snezhana D. Sinyushkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9325-1746>; ss.snowflake@yandex.ru

Alena V. Gorinova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1105-5088>; alena_gorinova@mail.ru

Maria I. Pryazhnikova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3635-4615>; masha.p21@mail.ru

Sergey A. Sukhanov, Resident, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>; sukhanov.aleck@yandex.ru

Artem S. Rudakov, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5478-7916>; artem.rose@yandex.ru

Olga V. Zanozina, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>; zwx2@mail.ru