

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>
УДК 616.12-008.3-085.835.3



Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией

А.В. Соколова^{1,2}, Д.О. Драгунов^{1,2*}, А.В. Климова^{1,2}, Я.В. Голубев¹, Т.А. Шмиголь¹, В.В. Негребецкий¹, Г.П. Арутюнов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни различных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложненной саркопенией, и проанализировать их взаимосвязь с клиническими параметрами ХСН и саркопении.

Материалы и методы. В исследование включены 76 пациентов с ХСН (средний возраст — 68,0 ± 9,8 года). Уровни КЦЖК (уксусная, пропионовая, бутановая и др.) в плазме крови определялись методом масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI). Диагностика саркопении проводилась согласно алгоритму EWGSOP2 и включала измерение мышечной силы (механический динамометр), мышечной массы (биоимпедансометрия), мышечной функции (тесты SPPB).

Результаты. Концентрации бутановой кислоты (С4) в плазме крови составили в среднем 15 050 нг/мл (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 12 525–18 200) у пациентов без саркопении и 16 400 нг/мл (95% ДИ: 10 100–20 850) у пациентов с саркопенией ($p = 0,00003$). Уровни пентановой кислоты (С5) оказались значительно ниже: 472,0 нг/мл (95% ДИ: 368,2–551,2) у пациентов без саркопении и 439,0 нг/мл (95% ДИ: 348,0–514,5) у пациентов с саркопенией ($p = 0,00001$). В исследовании были выделены четыре кластера пациентов с ХСН на основе их клинико-лабораторных показателей и уровней КЦЖК. Кластеры отражают различия в тяжести сердечной недостаточности, наличии саркопении, уровне физической активности среди пациентов и различия по уровням КЦЖК. Наиболее выраженные различия по уровням КЦЖК были выявлены между кластерами 2 и 3 (уровни С4: 18 650 нг/мл (95% ДИ: 14 950–21 950) и 10 600 нг/мл (95% ДИ: 9 220–12 600) соответственно).

Выводы. Различия в уровнях КЦЖК между кластерами указывают на возможные связи между метаболизмом КЦЖК, сердечной недостаточностью и прогрессированием саркопении. Эти различия могут служить биомаркерами для выявления пациентов с высоким риском саркопении и предполагают необходимость индивидуализированного подхода в лечении, включая коррекцию метаболизма КЦЖК и микробиоты кишечника.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркопения, короткоцепочечные жирные кислоты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соколова А.В., Драгунов Д.О., Климова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Негребецкий В.В., Арутюнов Г.П. Диагностическая роль уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложненной саркопенией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):42–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>

Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia

Anna V. Sokolova^{1,2}, Dmitrii O. Dragunov^{1,2*}, Anastasiya V. Klimova^{1,2}, Yaroslav V. Golubev¹, Tatiana A. Shmigol¹, Vadim V. Negrebetsky¹, Gregory P. Arutyunov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the levels of various short-chain fatty acids (SCFAs) in the blood of patients with chronic heart failure (CHF) complicated by sarcopenia and to analyze their associations with clinical parameters of CHF and sarcopenia.

Materials and methods. This study included 76 patients with CHF (mean age — 68.0 ± 9.8 years). Plasma levels of SCFAs (e.g., acetic, propionic, and butyric acids) were determined using electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). Sarcopenia was diagnosed according to the EWGSOP2 algorithm, which included assessments of muscle strength (mechanical dynamometry), muscle mass (bioimpedance analysis), and muscle function (SPPB tests).

Results. The plasma concentrations of butyric acid (C4) were on average 15,050 ng/mL (95% CI: 12,525–18,200) in patients without sarcopenia and 16,400 ng/mL (95% CI: 10,100–20,850) in patients with sarcopenia ($p = 0.00003$). Pentanoic acid (C5) levels were significantly lower: 472.0 ng/mL (95% CI: 368.2–551.2) in patients without sarcopenia versus 439.0 ng/mL (95% CI: 348.0–514.5) in patients with sarcopenia ($p = 0.00001$). Four distinct clusters of CHF patients were identified based on their clinical, laboratory, and SCFA profiles. These clusters reflected differences in the severity of CHF, the presence of sarcopenia, physical activity levels, and SCFA concentrations. The most pronounced differences in SCFA levels were observed between Clusters 2 and 3 (C4 levels: 18,650 ng/mL (95% CI: 14,950–21,950) and 10,600 ng/mL (95% CI: 9,220–12,600), respectively).

Conclusions. Differences in SCFA levels between clusters indicate potential links between SCFA metabolism, CHF, and sarcopenia progression. These differences may serve as biomarkers for identifying patients at high risk for sarcopenia and highlight the need for an individualized treatment approach, including SCFA metabolism and gut microbiota modulation.

Keywords: chronic heart failure, sarcopenia, short-chain fatty acids

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

For citation: Sokolova A.V., Dragunov D.O., Klimova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Negrebetsky V.V., Arutyunov G.P. Diagnostic Role of Various Short-Chain Fatty Acids in Blood of Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Sarcopenia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):42–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-42-52>

Введение

Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивает риск развития саркопении. Так, в исследовании SICA-HF [1] установлено, что распространенность саркопении у пациентов с ХСН была на 20 % выше, чем у пациентов без ХСН того же возраста. У пациентов в возрасте 65 лет и старше наличие ХСН увеличивало риск развития саркопении в 3,54 раза ($p = 0,013$) [2]. Известно, что развитие саркопении в свою очередь ухудшает течение и прогноз ХСН [3]. В этом контексте клинически значимый интерес представляет анализ влияния различных биологических субстратов на функцию мышечной ткани.

В последние годы изучается влияние микробиоты кишечника на функцию скелетных мышц. Одним из медиаторов в этом процессе являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), продуцируемые микробиотой кишечника [4]. Изменение состава микробиоты кишечника и, как следствие, уровня КЦЖК связано с усилением субклинического хронического воспаления [5], запускающего механизм повреждения мышечной ткани, то есть прогрессирования саркопении [6, 7]. В этой связи представляется важным изучение уровня различных КЦЖК и их соотношения у пациентов с ХСН и саркопенией.

Цель исследования: изучить уровни различных КЦЖК в крови у пациентов с ХСН, осложненной саркопенией, и проанализировать их взаимосвязь с клиническими параметрами ХСН и саркопении.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» с сентября 2019 по декабрь 2021 г. Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ ГКБ 4 ДЗМ. В исследование были включены 76 пациентов, соответствующих критериям включения/невключения (табл. 1).

Всем пациентам проводилась диагностика саркопении согласно алгоритму EWGSOP2 [8]. Мышечная сила скелетной мускулатуры определялась с помощью механического кистевого динамометра ДК-25 («Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия). Оценка мышечной массы проводилась на биоимпедансном анализаторе обменных процессов и состава тела ABC-02 «Медасс» (Россия) с применением базовой программы оценки интегральных параметров состава тела ABC02-0362. Мышечную функцию исследовали при проведении специальных проб, составляющих тест Short Physical Performance Battery (SPPB) [9].

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, в рамках которого выполнена эхокардиография, оценена фракция выброса левого желудочка и произведен забор крови с целью определения уровней NTproBNP (N-терминального пропептида натрийуретического гормона) и КЦЖК.

Определение КЦЖК в образцах плазмы крови выполнено на базе отдела медицинской химии

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование
Table 1. Criteria for inclusion and exclusion in the study

Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	1. Мужчины и женщины старше 18 лет / <i>Men and women over 18 years old</i>
	2. Верифицированный диагноз ХСН стадии 2Б / <i>Verified diagnosis of CHF stage 2B</i>
Критерии невключения <i>Non-inclusion criteria</i>	1. Наличие электрокардиостимулятора / <i>Having a pacemaker</i>
	2. Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (в том числе анемия, аутоиммунные, эндокринные, онкологические заболевания, гепатиты, заболевания соединительной ткани и др.) / <i>Any severe, decompensated or unstable somatic diseases or conditions that, in the opinion of the researcher, threaten the patient's life or worsen the prognosis of the disease (including anemia, autoimmune, endocrine, oncological diseases, hepatitis, connective tissue diseases, etc.)</i>
	3. Длительный постельный режим / <i>Long-term bed rest</i>
	4. Любые тяжелые врожденные и приобретенные повреждения опорно-двигательного аппарата / <i>Any severe congenital and acquired injuries of the musculoskeletal system</i>
	5. Наличие сопутствующей нейрохирургической или неврологической патологии / <i>Concomitant neurosurgical or neurological pathology</i>
	6. Злоупотребление алкоголем, лекарственными средствами, наркотическими веществами / <i>Abuse of alcohol, drugs, and narcotics</i>
	7. Психические заболевания, недееспособность / <i>Mental illness, legal incapacity</i>

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: CHF – chronic heart failure.

и токсикологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Анализ соединений осуществляли методом масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI). Для анализа соединений использовали положительную ионизацию. Использовались MRM (Multiple Reaction Monitoring) переходы для:

- производной пропановой кислоты (C3): 180,05 → 91,05 нг/мл;
- бутановой (C4) и изобутановой кислот (iC4): 194,1 → 91,05 нг/мл;
- пентановой (C5), 3-метилбутановой (βC5) и 2-метилбутановой кислот (αC5): 208,15 → 91,05 нг/мл;
- 4-метилпентановой (iC6) и гексановой кислот (C6): 222,10 → 91,05 нг/мл.

Содержание 3-метилпентановой и 4-метилпентановой кислот находилось ниже предела обнаружения, а содержание уксусной кислоты превышало верхний предел диапазона, поэтому данные кислоты не были включены в исследование.

Машинное обучение

Для определения взаимосвязей между уровнем КЦЖК и саркопенией было использовано машинное обучение с использованием методов классификации данных, включая анализ главных компонент (principal component analysis, PCA) и метод k-средних. Применялся подход «обучение без учителя», позволяющий модели самостоятельно исследовать данные, находить взаимосвязи и корреляции между ними.

Для эффективного применения метода машинного обучения были удалены неполные, дублирующиеся и несогласованные данные, которые могли ухудшить результаты.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R и программное обеспечение RStudio (пакеты tidyverse, tidymodels, ggplot2, ggpubr, googlesheets4, tidymodels, rstatix). Нормальность распределения определялась с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построения графиков qqplot и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD) или как медиана (Me) и 25-й и 75-й процентиля, номинальные показатели (N) и процент.

Для сравнения групп использовался тест Краскела – Уоллиса, после чего проводился апостериорный анализ с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые впоследствии проверялись с помощью теста χ^2 с поправкой Йетса. При количестве человек в группе меньше пяти использовался точный тест Фишера с последующим проведением апостериорного анализа с поправкой на множественные сравнения методом Холма.

При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергли при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ, представлена в таблице 2. Средний возраст пациентов составил $68,0 \pm 9,8$ года. Женщин, включенных в исследование, было почти в два раза больше, чем мужчин: 48 (63 %) vs. 28 (37 %) соответственно. Практически все пациенты имели абдоминальное ожирение, и в среднем индекс массы тела составлял $34,00 \pm 7,42$ кг/м², окружность талии в среднем $114,8 \pm 18,8$ см. Все включенные в исследование пациенты имели стадию 2Б ХСН, из них в стадии декомпенсации находились 24 (31,6 %) пациента. Гипертоническую болезнь имели 72 (97 %) пациента, стенокардию напряжения — 28 (37 %), постинфарктный кардиосклероз — 26 (34 %), фибрилляцию предсердий — 43 (57 %), последствия перенесенного

острого нарушения мозгового кровообращения — 11 (14 %), сахарный диабет — 19 (25 %). Диагноз саркопении был установлен у 52 (68,4 %) пациентов.

В ходе исследования был выполнен кластерный анализ с использованием метода k-средних, чтобы распределить пациентов на группы (кластеры) в соответствии с их клиническими характеристиками. Для определения оптимального числа кластеров использовался метод «каменистой осыпи», результаты которого показали, что наиболее подходящим является разделение на четыре кластера. После определения количества кластеров было установлено, что данные были оптимально распределены без выявления аномальных выбросов.

Центроиды, полученные в результате кластеризации, представлены на рисунке 1 и отражают средние значения изучаемых характеристик в каждом кластере, что позволяет определить общие свойства пациентов в каждой группе. На рисунке 1 используются два цвета для различения характеристик: розовый и голубой. Розовый цвет указывает

Таблица 2. Клиническая характеристика группы ($n = 76$)

Table 2. Clinical characteristics of the group ($n = 76$)

Параметр <i>Parameter</i>	Средние <i>Mean</i>	SD	Медиана <i>Median</i>	Min	Max	25-й процентиль <i>25th percentile</i>	75-й процентиль <i>75th percentile</i>
Возраст, годы <i>Age, years</i>	67,97	9,77	69,5	61,0	74,0	45,0	99,0
Рост, см <i>Height, cm</i>	164,6	9,64	164,0	157,0	171,25	143,0	186,0
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	92,72	24,283	89,0	78,0	103,0	35,0	196,0
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	34,0	7,4	33,35	29,08	37,9	17,1	59,8
Офисное САД, мм рт. ст. <i>Office SBP, mmHg</i>	131,9	14,0	130,0	120,0	140,0	100,0	185,0
Офисное ДАД, мм рт. ст. <i>Office DBP, mmHg</i>	81,8	9,8	80,0	75,0	90,0	60,0	100,0
ЧСС, уд./мин <i>Heart rate, bpm</i>	73,2	13,9	70,0	64,0	80,0	45,0	110,0
Частота дыхания, дых./мин <i>Respiratory rate, breaths/min</i>	17,5	1,8	17,0	16,0	18,0	15,0	25,0
Опросник SARC-F, баллы <i>SARC-F questionnaire, scores</i>	3,9	2,7	4,0	2,0	5,0	0,0	10,0
ФВ ЛЖ, % <i>LVEF, %</i>	47,7	14,6	52,0	38,0	55,0	18,0	76,0
АСТ, Ед./л <i>AST, U/L</i>	31,3	23,0	25,0	13,6	45,0	16,9	32,6
АЛТ, Ед./л <i>ALT, U/L</i>	31,6	25,2	23,8	11,0	46,0	16,7	31,6
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	6,64	1,69	6,2	3,12	12,5	5,4	7,42
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/L</i>	4,43	1,22	4,3	1,71	7,67	3,56	5,39

Примечание: SD (standard deviation) — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Note: SD — standard deviation; BMI — body mass index; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; LVEF — left ventricular ejection fraction; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

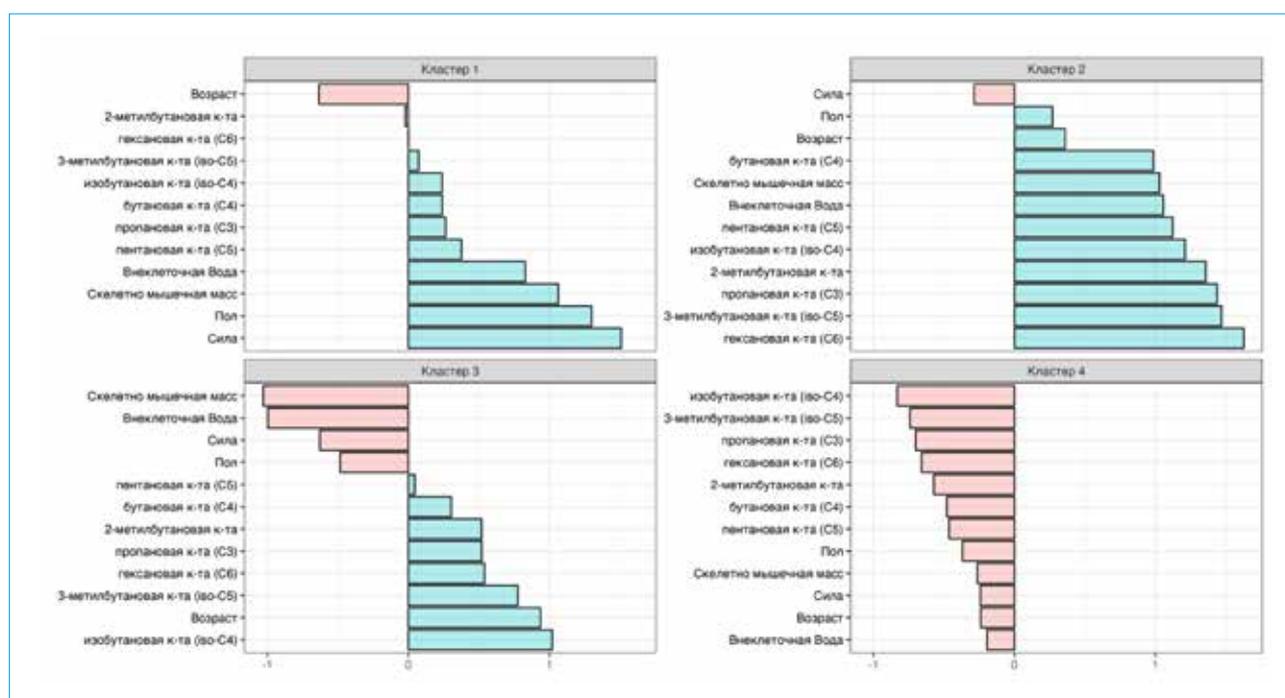


Рисунок 1. Распределение центроидов в каждом кластере

Figure 1. Distribution of centroids in each cluster

на показатели ниже среднего, а голубой — на более высокие значения, что позволяет визуально оценить различия в уровнях клинических параметров между кластерами.

На рисунке 1 изображены четыре столбчатые диаграммы, которые показывают центроиды для четырех различных кластеров, полученных в результате кластерного анализа методом *k*-средних. Центроид каждого кластера отображает средние значения различных переменных, которые использовались для кластеризации. Диаграммы представлены в виде горизонтальных полос, где каждая полоса соответствует определенной КЦЖК. Длина полосы указывает на величину среднего значения каждой переменной внутри кластера. Направление полосы относительно вертикальной линии, обозначающей ноль, показывает отклонение значения переменной от базового уровня.

Кластер 1

Первый кластер охватывает группу мужчин (18,4 % от общего числа участников исследования), возраст которых был ниже среднего по всей выборке. Средний возраст данной группы составил 61,5 (57,5–67,8) года, что указывает на относительно молодую возрастную группу среди пациентов с сердечной недостаточностью. Клиническая картина у данных пациентов характеризовалась такими симптомами, как одышка и отеки нижних конечностей. Средний уровень NTproBNP в этом кластере составил 1488,4 (1109,6–2681,3) пг/мл. С помощью биоимпедансометрии было измерено количество внеклеточной воды, и для этой группы

оно составило в среднем 19,9 (18,1–24,0) л, что может свидетельствовать о нарушении водного баланса, связанном с сердечной недостаточностью. При оценке мышечной массы признаки саркопении не были обнаружены ни у одного из пациентов этого кластера. Это было подтверждено значениями индекса скелетно-мышечной массы (иСММ), который в среднем отставал от нормы лишь на 7,1 % (с вариацией от –15 % до 12,2 %). Сила хвата кисти, отражающая мышечную силу, в этой группе составила в среднем 44,2 (41,1–71,5) кг, что является показателем хорошей мышечной функции. Тест «Подъем со стула» был выполнен за 13 с или менее, что указывает на отсутствие значительного ухудшения мышечной функции, 15 % участников справились с этим тестом за менее чем 11 с, продемонстрировав высокий уровень физической активности и силы. Тест SPPB- (краткий комплекс тестов на физическую активность) в среднем дал 8 (7–10) баллов из 12 возможных. Это позволяет предположить, что снижение мышечной функции и физической активности наблюдалось только у 29 % пациентов этой группы.

Результаты анализа уровней КЦЖК в крови пациентов этого кластера показали, что уровень C5 оказался самым низким среди изученных КЦЖК, тогда как C4 демонстрировала самые высокие показатели (табл. 3). На основании измеренных концентраций был установлен следующий порядок уровней КЦЖК у пациентов данного кластера: от самого низкого к самому высокому: C5, C6, αC5, C3, βC5, iC4 и C4. Это соотношение уровней

Таблица 3. Концентрация короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови
Table 3. Concentration of short-chain fatty acids in blood plasma

Параметр <i>Parameter</i>	Кластер 1 <i>Cluster 1</i>	Кластер 2 <i>Cluster 2</i>	Кластер 3 <i>Cluster 3</i>	Кластер 4 <i>Cluster 4</i>	<i>p</i>
Пропановая кислота (C3), нг/мл <i>Propanoic acid (C3), ng/mL</i>	5930 [4580; 6382,5]	7390 [6537,5; 9310]	6580 [4790; 6905]	2890 [2580; 3370]	0,0001
Бутановая кислота (C4), нг/мл <i>Butanoic acid (C4), ng/mL</i>	15050 [12525; 18200]	18650 [14950; 21950]	16400 [10100; 20850]	10600 [9220; 12600]	0,0003
Изобутановая кислота (iC4), нг/мл <i>Isobutanoic acid (iC4), ng/mL</i>	7785 [3942,5; 10325]	13250 [12500; 14875]	10800 [9900; 14150]	1140 [860; 1440]	0,0001
Пentanовая кислота (C5), нг/мл <i>Pentanoic acid (C5), ng/mL</i>	472 [368,2; 551,2]	642,5 [553,8; 804,5]	439 [348; 514,5]	314 [277; 433]	0,0001
2-метилбутановая кислота (αC5), нг/мл <i>2-methylbutanoic acid (αC5), ng/mL</i>	4200 [2072,5; 7972,5]	10600 [9262,5; 14350]	8180 [5085; 10750]	650 [328; 1330]	0,0001
3-метилбутановая кислота (βC5), нг/мл <i>3-methylbutanoic acid (βC5), ng/mL</i>	7885 [1720; 10375]	17180 [14825; 23825]	13600 [10800; 18100]	251 [205; 402]	0,0001
Гексановая кислота (C6), нг/мл <i>Hexanoic acid (C6), ng/mL</i>	1140 [839; 1272,5]	2285 [1880; 3642,5]	1330 [1185; 1885]	500 [329; 578]	0,0001

КЦЖК можно выразить следующей пропорцией, позволяющей численно оценить различия в концентрациях кислот:

$$C5/C6/\alpha C5/C3/\beta C5/iC4/C4 = 1 : 3 : 10 : 14 : 18,5 : 18 : 35.$$

Например, уровень C4 в 35 раз выше, чем уровень C5, и так далее для остальных КЦЖК. Этот специфический порядок уровней КЦЖК, обнаруженный у пациентов кластера 1, получил название «Тип 1».

Кластер 2

Второй кластер включал 10 пациентов, что составляет 13,2 % от всей выборки исследования и характеризуется преимущественно пожилыми участниками со средним возрастом 71 (70,0–74,8) год. Гендерный состав группы разделился поровну: 50 % мужчин, 50 % женщин. Как и пациенты кластера 1, участники второй группы имели такие типичные симптомы сердечной недостаточности, как одышка и отеки на нижних конечностях. Примерно половина из них также испытывала утомляемость и уменьшенную переносимость физической нагрузки. Средний уровень NTproBNP в кластере 2 достигал 4559,4 (1860,5–5464,1) пг/мл, что является самым высоким показателем среди всех изученных групп. Такие значения могут свидетельствовать о более выраженной ХСН среди пациентов этого кластера. Объем внеклеточной воды, измеренный с помощью биоимпедансометрии, также был высоким и составлял в среднем 21,2 (18,7–26,1) л. В кластере 2 также не наблюдалось признаков саркопении. У мужчин снижение иСММ относительно нормы составило в среднем 6,93 % (со снижением до –12,5 % и повышением до 23,2 %), в то время как у женщин этот показатель был значительно выше и составил 29,0 (10,6–91,6) %. Средняя сила хвата кисти для мужчин составила 30,6 (30,3–31,1) кг, для женщин – 21,8 (16,7–25,1) кг. В тесте «Подъем со стула» пациенты этого кластера показали результаты хуже, чем у кластера 1, так

как справились с задачей более чем за 15 с. Кроме того, результаты теста SPPB, оценивающего общее состояние физической активности и функциональности, показали снижение мышечной функции, со средним баллом 6 (3–7,5) из 12 возможных.

У пациентов кластера 2 выявлены высокие уровни КЦЖК по сравнению с общей выборкой пациентов (табл. 3), которые выстраиваются по степени их увеличения, начиная с C5 и заканчивая C4. Эти уровни можно выразить в виде пропорций, где каждое последующее число показывает, во сколько раз уровень данной кислоты выше уровня C5:

$$C5/C6/C3/\alpha C5/iC4/\beta C5/C4 = 1 : 3 : 10 : 15 : 19 : 24,5 : 27.$$

Этот специфический порядок уровней КЦЖК, обнаруженный у пациентов кластера 2, получил название «Тип 2».

Кластер 3

Третий кластер включал 15 пациентов (19,7 % от общего числа), преимущественно женщин (13 чел.; 87 %). Возрастная группа этого кластера является самой старшей в выборке: средний возраст – 75 (72,5–80,5) лет.

Жалобы пациентов кластера 3 в основном касались общей слабости, утомляемости и сниженной способности переносить физические нагрузки. Средний уровень NTproBNP в этой группе составил 685,0 (489,4–1406,3) пг/мл, что указывает на менее выраженную ХСН по сравнению с кластером 2. Значение внеклеточной воды составило 13,6 (12,6–14,8) л, что может свидетельствовать о лучшем контроле над водным балансом в этой группе по сравнению с предыдущими кластерами. У всех пациентов кластера 3 была выявлена саркопения. У мужчин медиана снижения иСММ достигла –53,2 % (со значениями от –58,8 до –47,7 %), что свидетельствует о значительной потере мышечной массы. У женщин снижение иСММ составляло в среднем –22,1 % (в диапазоне от –32,3 до –8,7 %), что также указывает

на наличие саркопении, хотя и менее выраженной, чем у мужчин. Сила хвата кисти у мужчин в среднем составляла 39,3 (34,65–43,5) кг, у женщин – 17,7 (10,6–19,8) кг, отражая значительное снижение мышечной силы, особенно у женщин. Время выполнения теста «Подъем со стула» составило более 15 с, аналогично результатам кластера 2. Это свидетельствует о замедлении выполнения данного упражнения. Результаты теста SPPB, который оценивает физическую активность и способность выполнять повседневные задачи, показали средний балл 5,5 (4–7), что подтверждает снижение мышечной функции. Так, 80 % пациентов этого кластера (12 чел.) страдают тяжелой саркопенией.

Распределение и порядок уровней КЦЖК в кластере 3 находится в полном соответствии с тем, что наблюдается в кластере 2:

$$C5/C6/C3/\alpha C5/iC4/\beta C5/C4 = 1 : 2 : 11,5 : 14 : 19 : 24 : 29.$$

Такая идентичность в распределении КЦЖК подчеркивает универсальность профиля «Тип 2» в представлении метаболических характеристик пациентов обоих кластеров. Это позволяет классифицировать профиль КЦЖК кластера 3 как принадлежащий к «Типу 2», обусловленному его метаболическим сходством с профилем кластера 2.

Кластер 4

Четвертый кластер являлся самым многочисленным и включал 37 пациентов (48,7 % общего числа участников исследования). Средний возраст пациентов этого кластера составил 66 (59–70) лет. Большинство пациентов этого кластера – женщины (30 чел.; 81 %).

Уровень NTproBNP в среднем составил 2038,5 (1530–2547) пг/мл; средний объем внеклеточной воды – 16,6 (14,9–19,1) л, что может отражать различные степени нарушения водного баланса. Признаки саркопении были выявлены у всех пациентов этого кластера: что подтверждается снижением мышечной массы, мышечной силы, мышечной функции. Снижение иСММ у мужчин достигло –13,4 % (в диапазоне от –23,0 до –11,4 %), а у женщин этот показатель составил –10,1 % (в диапазоне от –23,3 до –1,63 %). Сила хвата кисти у мужчин составила в среднем 32,8 (31,9–35,6) кг, у женщин – 23,75 (21,2–26,2) кг. Так же, как и участники кластеров 2 и 3, пациенты кластера 4 демонстрируют более длительное время выполнения теста «Подъем со стула», затрачивая на это более 15 с, что свидетельствует о снижении мышечной силы. Результаты теста SPPB показали средний результат в 9 (8–11) баллов. Только у 22 % пациентов этого кластера было выявлено снижение мышечной функции и ограничение физической активности.

В кластере 4 уровень КЦЖК заметно ниже средних по всей исследуемой выборке (табл. 3). Уровни КЦЖК в этом кластере формируются в порядке от $\beta C5$ к $C4$, что отражается пропорцией:

$$\beta C5/C5/C6/\alpha C5/iC4/C3/C4 = 1,5 : 2 : 3 : 4 : 7 : 18 : 65.$$

Это соотношение показывает относительную концентрацию кислот друг к другу, где, например, уровень $C4$ в 65 раз выше, чем уровень $\beta C5$. Этот специфический порядок уровней КЦЖК, обнаруженный у пациентов кластера 4, получил название «Тип 3».

Апостериорный анализ (Post-hoc analysis)

С целью выявления различий между выявленными кластерами был проведен апостериорный анализ. Нас интересовали в большей степени следующие показатели: наличие саркопении, уровень задержки жидкости, уровень КЦЖК.

В ранее проведенном анализе все обследованные были распределены на группы пациентов, имеющих и не имеющих декомпенсацию ХСН и саркопению. Согласно полученным результатам пациенты в кластерах 1 и 2 находились в стадии декомпенсации ХСН (при этом уровень задержки жидкости не имел статистически значимой разницы: 19,9 (18,1–24,0) л в кластере 1; 21,2 (18,7–26,1) л в кластере 2; $p = 0,66$), и не имели саркопении (иСММ: 11,6 (10,7–12,7) кг/м² в кластере 1; 12,9 (10,3–15,5) кг/м² в кластере 2; $p = 0,348$).

В кластерах 3 и 4 пациенты находились в ранней стадии компенсации, и более компенсированные пациенты были распределены в кластер 3 (уровень внеклеточной жидкости: 13,6 (12,6–14,8) л в кластере 3; 16,6 (14,9–19,1) л в кластере 4; $p = 0,000355$). В данных кластерах были выявлены пациенты с саркопенией (иСММ: 7,2 (6,6–7,9) кг/м² для кластера 3; 8,7 (7,7–9,5) кг/м² для кластера 4; $p = 0,00062$), причем более тяжелые пациенты распределены в кластер 3.

Только пациенты кластера 1 имели сохраненную мышечную силу ($p = 0,000632$ при сравнении кластеров 1 и 2; $p = 0,000186$ при сравнении кластеров 1 и 3; $p = 0,00000206$ при сравнении кластеров 1 и 4), тогда как снижение мышечной силы у пациентов из кластеров 2, 3 и 4 статистической значимости не имело ($p = 0,288$ при сравнении кластеров 2 и 3; $p = 0,876$ при сравнении кластеров 2 и 4). Однако пациенты кластера 3 имели более выраженное снижение мышечной силы в сравнении с пациентами кластера 4 ($p = 0,009$).

Были проведены попарные сравнения значений всех изучаемых КЦЖК в выделенных ранее кластерах (рис. 2). Результаты проведенного анализа позволили выявить закономерности межкластерных различий:

- между кластерами 1 и 4 и кластерами 2 и 4 выявлены статистически достоверные различия в уровне абсолютно всех изучаемых кислот, между кластерами 2 и 4 эти различия были более значимы ($p = 0,00001$);
- между кластерами 1 и 2 и кластерами 3 и 4 выявлены различия между кислотами $iC4$, $C3$, $\alpha C5$, $\beta C5$ и $C6$; более значимые различия оказались

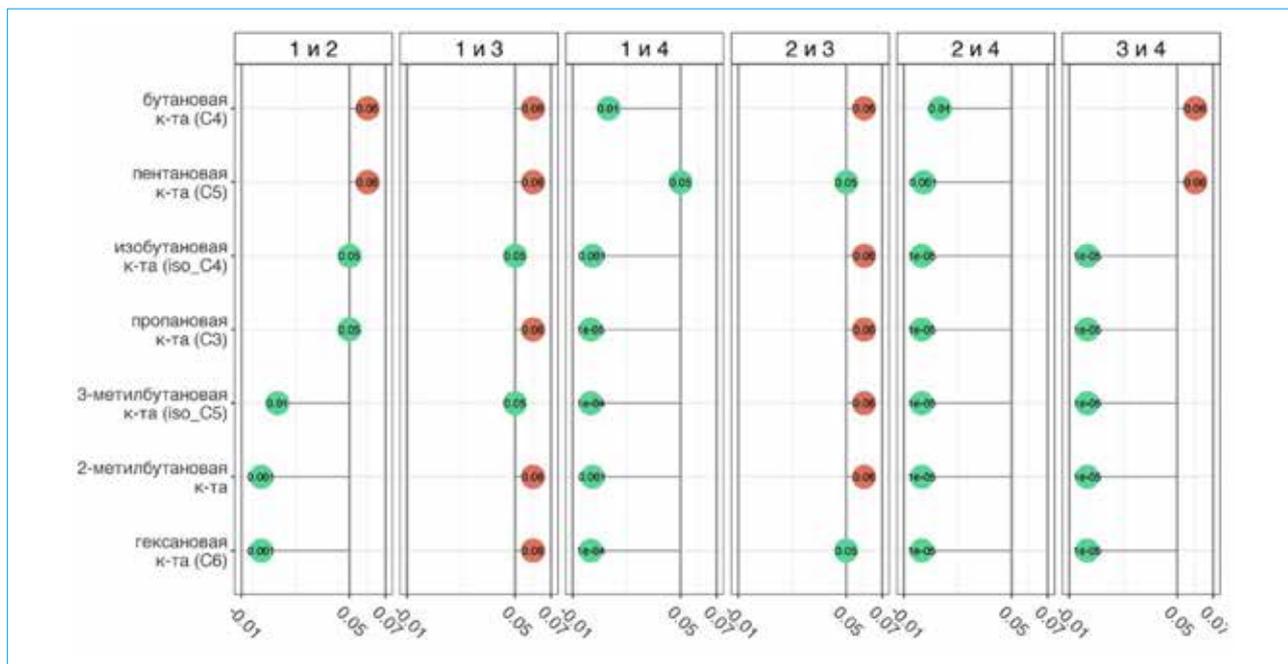


Рисунок 2. Апостериорный анализ

Figure 2. Post-hoc analysis

между кластерами 3 и 4 ($p = 0,00001$), тогда как уровень C4 и C5 значимых различий не имел ($p = 0,06$).

На рисунке 2 показаны результаты статистического сравнения уровней КЦЖК между четырьмя различными кластерами пациентов. Каждый столбец на графике соответствует сравнению между двумя кластерами (например, «1 vs. 2», «1 vs. 3» и так далее), и каждая строка представляет конкретную КЦЖК (например, бутановая кислота, пентановая кислота и т. д.). В каждом поле графика отмечены точки, которые представляют значение p для сравнения уровней конкретной КЦЖК между двумя кластерами. Числа, указанные возле точек, отображают величину значения p (вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы о том, что между группами нет различий). Зеленый цвет точек указывает на отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$), в то время как красный цвет обозначает статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Обсуждение

Наши результаты показывают, что уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и саркопенией значительно выше по сравнению с контрольными значениями, что может быть связано с нарушением целостности кишечного барьера. Повышенная проницаемость кишечника у пациентов с ХСН, как показано в исследовании A. Sandek et al. [10, 11], связана

с гипоксией и отеком стенки кишечника, что приводит к увеличению проницаемости и повышению уровня КЦЖК в периферической крови. Эти изменения могут отражать ухудшение барьерной функции кишечника, что подтверждается высокими уровнями бутирата и пентановой кислоты в крови пациентов.

Известно, что бутират играет важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и обладает противовоспалительным действием [12]. Повышенные уровни бутирата в плазме крови могут указывать на усиленное проникновение через поврежденную стенку кишечника, что согласуется с нарушением барьерной функции у пациентов с ХСН и саркопенией. Дополнительно высокие концентрации пентановой кислоты, вероятно, также связаны с повышенной проницаемостью кишечника и изменениями в микробиоте, что может влиять на метаболические процессы и прогрессирование саркопении [13, 14].

Кишечная микробиота и ее метаболиты, включая КЦЖК, играют ключевую роль в патогенезе саркопении и ХСН [15, 16]. Нарушения в составе микробиоты, особенно снижение количества полезных бактерий и увеличение условно-патогенных видов, ассоциированы со снижением биоразнообразия и ухудшением метаболического статуса [17, 18]. Исследования показывают, что изменения в уровнях таких КЦЖК, как бутират и пропионат, могут способствовать воспалительным процессам, что приводит к потере мышечной массы и снижению физической активности [19]. Например, J. Yin et al. [3] показали, что воспалительные изменения

играют важную роль в патогенезе саркопении, что также подтверждается нашими результатами.

Важным аспектом наших выводов является гетерогенность среди пациентов, что подтверждается кластерным анализом. Кластеры пациентов продемонстрировали различные уровни КЦЖК и клинические характеристики, что может указывать на разные стадии заболевания и необходимость индивидуализированного подхода к лечению. Пациенты из кластеров с высокими уровнями бутирата и пентановой кислоты, вероятно, имеют более выраженные нарушения в составе микробиоты и воспалительные процессы, что требует особого внимания в рамках терапевтических подходов [15, 16].

Таким образом, наши результаты подчеркивают важность комплексного подхода к лечению пациентов с ХСН и саркопенией, включая коррекцию кишечной микробиоты и барьерной функции

кишечника для снижения уровней КЦЖК и минимизации воспалительных процессов. Необходимы дальнейшие исследования для более детального понимания механизмов взаимодействия между микробиотой, метаболитами кишечника и патогенезом саркопении, что может помочь в разработке новых терапевтических стратегий [3, 16, 19].

Выводы

Различия в уровнях КЦЖК между кластерами указывают на возможные связи между метаболизмом КЦЖК, сердечной недостаточностью и прогрессированием саркопении. Эти различия могут служить биомаркерами для выявления пациентов с высоким риском саркопении и предполагают необходимость индивидуализированного подхода в лечении, включая коррекцию метаболизма КЦЖК и микробиоты кишечника.

Литература / References

1. Emami A., Saitoh M., Valentova M., Sandek A., Evertz R., Ebner N., et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1580–7. DOI: 10.1002/ejhf.1304
2. Зарудский А.А. Саркопения и ее компоненты у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020;(2):132–44. [Zarudskii A.A. Sarcopenia and its components in patients with systolic heart failure. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2020;(2):132–44. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00037
3. Yin J., Lu X., Qian Z., Xu W., Zhou X. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics.* 2019;9(14):4019–29. DOI: 10.7150/thno.33000
4. Clark A., Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front Physiol.* 2017;8:319. DOI: 10.3389/fphys.2017.00319
5. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017;35:36–45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001
6. Schiffrin E.J., Morley J.E., Donnet-Hughes A., Guigoz Y. The inflammatory status of the elderly: The intestinal contribution. *Mutat Res.* 2010;690(1–2):50–6. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.07.011
7. Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010;5(5):e10667. DOI: 10.1371/journal.pone.0010667
8. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
9. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., Glynn R.J., Berkman L.F., Blazer D.G., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85–94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85
10. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., Buhner S., Weber-Eibel J., von Haehling S., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
11. Sandek A., Swidsinski A., Schroedl W., Watson A., Valentova M., Herrmann R., et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1092–102. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1179
12. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
13. Derrien M., Vaughan E.E., Plugge C.M., de Vos W.M. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1469–76. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
14. 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. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
15. Zhao P., Zhao S., Tian J., Liu X. Significance of gut microbiota and short-chain fatty acids in heart failure. *Nutrients.* 2022;14(18):3758. DOI: 10.3390/nu14183758
16. Lv W.Q., Lin X., Shen H., Liu H.M., Qiu X., Li B.Y., et al. Human gut microbiome impacts skeletal muscle mass via gut microbial synthesis of the short-chain fatty acid butyrate among healthy menopausal women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1860–70. DOI: 10.1002/jcsm.12788
17. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. М., 2013. [Arutyunov G.P., Bylova N.A., Rumyantsev S.A. Extracardiac manifestations in chronic heart failure. Moscow, 2013. (In Russ.)].
18. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science.* 2015;350(6265):1214–5. DOI: 10.1126/science.aac8469
19. Zhao J., Huang Y., Yu X. A narrative review of gut-muscle axis and sarcopenia: The potential role of gut microbiota. *Int J Gen Med.* 2021;14:1263–73. DOI: 10.2147/IJGM.S301141

Сведения об авторах

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий специалист организационно-методического отдела по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: sokolova_av@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Драгунов Дмитрий Олегович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий организационно-методическим отделом по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: tamops2211@gmail.com; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Климова Анастасия Вячеславовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; специалист организационно-методического отдела по терапии, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: klimova_av@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>

Голубев Ярослав Владимирович — младший научный сотрудник научно-испытательного центра, младший научный сотрудник отдела медицинской химии и токсикологии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tolstoyliterature@mail.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.

Шмиголь Татьяна Анатольевна — кандидат биологических наук, заведующий отделом медицинской химии и токсикологии, доцент кафедры химии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: toxica@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-0845>

Information about the authors

Anna V. Sokolova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: sokolova_av@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Dmitrii O. Dragunov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: tamops2211@gmail.com; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Anastasiya V. Klimova — Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Specialist of the Organizational and Methodological Department for Therapy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: klimova_av@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>

Yaroslav V. Golubev — Junior Researcher at the Scientific Testing Center, Junior Researcher of the Department of Medical Chemistry and Toxicology at the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tolstoyliterature@mail.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.

Tatiana A. Shmigol — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Medical Chemistry and Toxicology, Associate Professor of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: toxica@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-0845>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Негребетский Вадим Витальевич — доктор химических наук, доцент, профессор РАН, директор Института фармации и медицинской химии, директор научно-испытательного центра Института фармации и медицинской химии, заведующий кафедрой химии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: negrebetsky1@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической медицины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arutyunov_gp@rsmu.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Климова А.В., Негребетский В.В.

Сбор и статистическая обработка материалов: Климова А.В., Соколова А.В., Голубев Я.В., Шмиголь Т.А., Драгунов Д.О.

Анализ и интерпретация данных, написание текста: Соколова А.В., Климова А.В.

Финальное редактирование: Арутюнов Г.П.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Драгунов Д.О.

Vadim V. Negrebetsky — Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Director of the Scientific Testing Center, Head of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: negrebetsky1@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>

Gregory P. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1 of the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: arutyunov_gp@rsmu.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Authors' contributions

Research concept and design: Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Klimova A.V., Negrebetsky V.V.

Data collection and statistical processing: Klimova A.V., Sokolova A.V., Golubev Ya.V., Shmigol T.A., Dragunov D.O.

Data analysis and interpretation, text writing: Sokolova A.V., Klimova A.V.

Final editing: Arutyunov G.P.

Proof checking and approval with authors: Dragunov D.O.

Поступила: 29.08.2024 Принята: 10.01.2025 Опубликована: 28.02.2025
Submitted: 29.08. Accepted: 10.01.2025 Published: 28.02.2025