

УДК 616.8-009.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111854>

Обзорная статья



Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе болезни Паркинсона

И.В. Красаков^{1, 2}, И.В. Литвиненко¹, Г.Г. Родионов², Н.И. Давыдова²,
С.С. Алексанин², Е.В. Светкина²

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Паркинсона тесно связана с дисфункцией энтеральной нервной системы и дисбиозом микробиоты кишечника. Короткоцепочечные жирные кислоты являются основными метаболитами, образующимися в результате ферментации пищевых волокон бактериями кишечника, и предположительно играют ключевую роль в перекрестном взаимодействии кишечника и мозга. В статье представлен обзор литературы, посвященный изучению вклада короткоцепочечных жирных кислот в патогенез болезни Паркинсона. Обсуждается, что у пациентов с болезнью Паркинсона концентрация ацетата, пропионата и бутирата в плазме выше, чем в контрольной группе. Данные изменения коррелируют с тяжестью клинической картины болезни Паркинсона, уровнем провоспалительных бактерий кишечника и провоспалительных цитокинов. Причиной таких изменений, возможно, является избыточное заселение кишечника пациентов с болезнью Паркинсона такими бактериями, как клостридии и руминококки, что приводит к регуляторным иммунным реакциям, воспалению кишечника, повышенной проницаемости кишечного барьера, избыточному поступлению в первую очередь пропионата в центральную нервную систему и активизации нейровоспаления. Продемонстрирована важность дальнейшего изучения взаимосвязи изменений микробиоты кишечника, ее метаболома, Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов с болезнью Паркинсона. Обосновано исследование плазмы крови пациентов с болезнью Паркинсона именно с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии для истинной, клинически значимой оценки взаимодействия «кишечник–мозг».

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; короткоцепочечные жирные кислоты; метаболом; метод газовой хромато-масс-спектрометрии; микробиота кишечника; нейровоспаление; патогенез.

Как цитировать:

Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Давыдова Н.И., Алексанин С.С., Светкина Е.В. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе болезни Паркинсона // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 4. С. 439–444. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111854>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111854>

Review Article

Role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease

Igor V. Krasakov^{1, 2}, Igor V. Litvinenko¹, Gennadiy G. Rodionov²,
Nataliya I. Davydova², Sergey S. Aleksanin², Ekaterina V. Svetkina²

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

Parkinson's disease is tightly related to enteric nervous system dysfunction and gut microbiota dysbiosis. Short-chain fatty acids are the main metabolites produced by the gut bacteria fermentation of dietary fiber and are suggested to play a key role in gut–brain cross-talk. The article presents a review of the literature on the contribution of short-chain fatty acids to the pathogenesis of Parkinson's disease. Patients with Parkinson's disease have higher plasma concentrations of acetate, propionate, and butyrate than controls. These changes correlate with the severity of the clinical picture of Parkinson's disease, levels of pro-inflammatory gut bacteria and pro-inflammatory cytokines. The cause of these changes may be an over-population of the gut of Parkinson's disease patients with bacteria such as clostridia and ruminococci, leading to regulatory immune reactions, intestinal inflammation, increased permeability of the intestinal barrier, excessive intake primarily of propionate in the central nervous system, and activation of neuroinflammation. The importance of further study of the relationship between changes in gut microbiota, its metabolome, and the immune system T-cell in patients with Parkinson's disease is demonstrated. Justified the study of blood plasma from patients with Parkinson's disease using gas chromatography–mass spectrometry for the accurate, clinically relevant, assessment of the gut–brain crosstalk.

Keywords: gas chromatography–mass spectrometry; gut microbiota; metabolome; neuroinflammation; Parkinson's disease; pathogenesis; short-chain fatty acids.

To cite this article:

Krasakov IV, Litvinenko IV, Rodionov GG, Davydova NI, Aleksanin SS, Svetkina EV. Role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(4):439–444. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111854>

Received: 12.10.2022

Accepted: 19.10.2022

Published: 17.11.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы активно обсуждается вопрос вклада кишечника в патогенез спорадической формы болезни Паркинсона (БП). Развитие гипотезы формирования системы «кишечник–мозг», а впоследствии и гипотезы «двойного удара» [1], привело к проведению многочисленных исследований, направленных на поиск различий составов микробиоты кишечника у пациентов с БП и контрольной группы. Предприняты попытки определения корреляций выявленных отличий с тяжестью и темпами прогрессирования заболевания. Более того, проводится поиск бактерий, которые могли бы являться потенциальными биомаркерами БП. К сожалению, полученные результаты зачастую противоречивы, и все чаще встает вопрос об информативности и необходимости дальнейшего развития данного направления.

Недостаточный оптимизм в отношении изучения особенностей состава микробиоты кишечника при БП заставляет направить исследовательский интерес на метаболиты кишечника, и в частности на короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

КЦЖК являются основными метаболитами, образующимися в результате ферментации пищевых волокон бактериями кишечника, и предположительно играют ключевую роль в перекрестном взаимодействии кишечника и мозга [2, 3]. Ацетат производится в результате работы большинства анаэробов кишечника, пропионат — в основном бактериями типа *Bacteroidetes*, а бутират — бактериями типа *Firmicutes* [4, 5]. В норме большая часть КЦЖК, вырабатываемых в толстой кишке, поглощается и утилизируется колоноцитами, и лишь незначительная их часть попадает в кровь [6]. КЦЖК оказывают местное воздействие, поддерживая целостность кишечного барьера и формируя врожденный иммунитет слизистой оболочки кишечника. Кроме того, они оказывают дистанционное влияние (путем попадания в системный кровоток) на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), воздействуя на синтез белков плотных контактов, а также способны проникать через ГЭБ, оказывая влияние на нейроны путем активации рецепторов, сопряженных с G-белком (G protein-coupled receptors, GPCRs) [6].

Исследование *in vivo* на модели трансгенных мышей с чрезмерной экспрессией α -синуклеина показало, что их стерильность в отношении кишечной микробиоты (Germ-free мыши, GF-мыши) приводит к устранению фенотипа заболевания, а пероральное кормление КЦЖК возобновляет патологический процесс, характерный для БП (увеличение агрегации α -синуклеина и активация микроглии) [2]. При этом в образцах фекалий GF-мышей наблюдалась более низкая концентрация КЦЖК, что позволяет предположить наличие негативного влияния избыточного

поступления и/или неправильного соотношения ацетата, пропионата и бутирата на нейровоспаление. Кроме того, введение образцов микробиома стула пациентов с БП мышам еще больше усилило проявление двигательных нарушений.

Интересно, что в зависимости от метода и материала исследования получены различные результаты оценки уровня содержания КЦЖК у пациентов с БП. Так, Unger с соавт. (2016) в результате сравнительного исследования КЦЖК в образцах кала пациентов с БП и соответствующей по возрасту контрольной группы выявили снижение содержания ацетата, пропионата и бутирата у пациентов с БП [3]. Противоположные результаты были получены при сравнительной оценке КЦЖК в плазме крови с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) [7], где в сравнении с контрольной группой у пациентов с БП отмечалось значительное повышение уровня КЦЖК. Более того, последующие исследования с использованием ГХ-МС позволили продемонстрировать снижение уровня ацетата и пропионата в плазме крови у пациентов с мультисистемной атрофией (МСА), но не у пациентов с БП [8]. Данные результаты позволили предложить оценку уровня ацетата и пропионата в плазме крови в качестве критерия дифференциальной диагностики МСА паркинсонического типа (МСА тип П) и БП. Площадь под кривой (area under the curve, AUC) составила 0,89 (95 % ДИ 0,80–0,97), 91 % специфичность и 80 % чувствительность. Таким образом, проблема выбора метода и материалов исследования метаболома повторяет историю с метабиотой кишечника при БП (спорные результаты исследования кала методом секвенирования микробиоты по маркерному фрагменту V3-V4 гена бактериальной 16S рРНК). Ранее мы показали, что для истинной, клинически значимой, оценки взаимодействия «кишечник–мозг» необходимо исследовать именно плазму крови, и именно методом ГХ-МС [9].

В 2022 г. опубликованы результаты крупного исследования (уровень достоверности доказательств — 3), направленного на оценку уровня КЦЖК в кале и плазме крови у двух групп пациентов (96 с БП и 85 контрольная группа), а также оценку взаимосвязи уровней КЦЖК с клинической картиной, изменениями в составе микробиоты и уровнем цитокинов [10]. Оценка уровня КЦЖК проводили с помощью ГХ-МС, изменения микробиоты — путем секвенирования метагеномной ДНК методом случайного фрагментирования (whole metagenome shotgun sequencing) образцов кала.

У пациентов с БП концентрация ацетата, пропионата и бутирата в плазме была выше, чем в контрольной группе, тогда как уровень этих показателей в кале был ниже. Количество баллов III части унифицированной шкалы оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) коррелировало с повышенными концентрациями пропионата в плазме ($r = 0,26$, $p = 0,042$) у пациентов с БП.

Показатели краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) отрицательно коррелировали с уровнями бутирата ($r = -0,09$, $p = 0,027$) и валерата ($r = -0,032$, $p = 0,033$) в плазме крови. В группе пациентов с БП было выявлено избыточное количество таких провоспалительных бактерий, как *Clostridiales NK3B98* и *Ruminococcus sp. AM07-15*, уровень которых значительно коррелировал с повышенным уровнем в плазме крови КЦЖК, особенно пропионата. Выявленные изменения состава микробиоты в очередной раз подтверждают полученные нами ранее результаты с использованием ГХ-МС [9]. Кроме того, выявлены корреляции уровня ацетата в плазме с интерфероном гамма (IFN γ) ($r = 0,301$, $p = 0,003$) и тенденция достоверной связи с фактором некроза опухоли (TNF- α) ($r = 0,197$, $p = 0,051$); уровень плазменного бутирата коррелировал с IFN- γ ($r = 0,194$, $p = 0,06$).

Одним из возможных объяснений расхождения показателей уровня КЦЖК в плазме (повышение) и стуле (норма/снижение) может быть повышенная проницаемость кишечника (нарушение работы кишечного барьера), что позволяет КЦЖК попадать в системный кровоток. Так, исследования на модели грызунов показали, что одним из самых ранних патологических изменений при БП является воспаление кишечника с нарушением плотных контактов. КЦЖК может проникать через ГЭБ и оказывать влияние на нейроны и микроглию [11]. Какое это будет влияние — позитивное или отрицательное, по всей видимости, зависит от количества КЦЖК, прошедших через ГЭБ. При низком, физиологическом, уровне КЦЖК в системном кровотоке они оказывают благоприятное воздействие, в том числе на целостность ГЭБ и эпигенетические механизмы регуляции нейрогенеза. В то же время КЦЖК могут оказывать и патологическое воздействие, если их уровень находится в диапазоне концентрации, которая, как было показано, способствует нейровоспалению в модели трансгенных мышей с чрезмерной экспрессией α -синуклеина (ацетат 67,5 ммоль, пропионат 25 ммоль, бутират 40 ммоль) [2]. Выявленные закономерности свидетельствуют о важности проведения дальнейших исследований молекулярных механизмов действия КЦЖК в различных диапазонах концентраций в центральной нервной системе (ЦНС) при БП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rietdijk C.D., Perez-Pardo P., Garssen J., et al. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. P. 37. DOI: 10.3389/fneur.2017.00037
2. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease // *Cell.* 2016. Vol. 167, No. 6. P. 1469–1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018
3. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U., et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's

Безусловный интерес вызывает взаимосвязь уровня пропионовой кислоты в плазме крови пациентов с БП с выраженностью моторных симптомов, уровнем провоспалительных цитокинов, а также концентрацией «провоспалительных» бактерий семейств *Clostridia* и *Ruminococcus*. Ранее было отмечено, что повышение именно уровня пропионата вызывает дисфункцию митохондрий, активирует Т-клеточный иммунитет и усиливает оксидативный стресс, особенно в стриатуме [12], а численность бактерий порядка *Clostridiales* положительно коррелирует с регуляторным Т-клеточным транскрипционным фактором FOXP3 [13]. Возможно, именно избыточное заселение кишечника пациентов с БП вышеперечисленными бактериями приводит к регуляторным иммунным реакциям, воспалению кишечника, повышенной проницаемости кишечного барьера, избыточному поступлению пропионата в ЦНС. В связи с этим представляют интерес дальнейшие исследования по оценке влияния КЦЖК на Т-клеточное звено иммунной системы при БП, в том числе на минорную субпопуляцию $\gamma\delta$ Т-клеток, которые могут играть важную роль в регуляции хронического воспаления при данном заболевании [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при БП происходит изменение не только состава микробиома, но и состава метаболома желудочно-кишечного тракта. Показано, что КЦЖК, по всей видимости, имеют большой потенциал влияния на нейровоспаление. Их роль в патогенезе БП будет еще долго оставаться в фокусе фундаментальных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

- disease and age-matched controls // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. Vol. 32. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019
4. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // *Biochem. J.* 2017. Vol. 474, No. 11. P. 1823–1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
5. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota // *Environ. Microbiol.* 2017. Vol. 19, No. 1. P. 29–41. DOI: 10.1111/1462-2920
6. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication //

Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. 2019. Vol. 16, No. 8. P. 461–478. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3

7. Shin C., Lim Y., Lim H., Ahn T.B. Plasma Short-Chain Fatty Acids in Patients with Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* 2020. Vol. 35, No. 6. P. 1021–1027. DOI: 10.1002/mds.28016

8. He X., Qian Y., Xu S., et al. Plasma Short-Chain Fatty Acids Differences in Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease // *J. Parkinsons Dis.* 2021. Vol. 11, No. 3. P. 1167–1176. DOI: 10.3233/JPD-212604

9. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018. Т. 12, № 4. С. 23–29. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3

10. Chen S.J., Chen C.C., Liao H.Y., et al. Association of Fecal and Plasma Levels of Short-Chain Fatty Acids with Gut Microbiota and Clinical Severity in Patients with Parkinson Disease // *Neurology.* 2022. Vol. 98, No. 8. P. e848–e858. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013225

11. Kelly L.P., Carvey P.M., Keshavarzian A., et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2014. Vol. 29, No. 8. P. 999–1009. DOI: 10.1002/mds.25736

12. Kim C.H., Park J., Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation // *Immune Netw.* 2014. Vol. 14, No. 6. P. 277–288. DOI: 10.4110/in.2014.14.6.277

13. Lindenberg F., Krych L., Fielden J., et al. Expression of immune regulatory genes correlate with the abundance of specific Clostridiales and Verrucomicrobia species in the equine ileum and cecum // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. Art. 12674. DOI: 10.1038/s41598-019-49081-5

14. Красаков И.В., Давыдова Н.И., Калашникова А.А., и др. Особенности показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022. Т. 16, № 1. С. 14–23. DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.2

REFERENCES

1. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, et al. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2017;8:37. DOI: 10.3389/fneur.2017.00037

2. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167(6):1469–1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018

3. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:66–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019

4. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823–1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510

5. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29–41. DOI: 10.1111/1462-2920

6. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461–478. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3

7. Shin C, Lim Y, Lim H, Ahn TB. Plasma Short-Chain Fatty Acids in Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020;35(6):1021–1027. DOI: 10.1002/mds.28016

8. He X, Qian Y, Xu S, et al. Plasma Short-Chain Fatty Acids Differences in Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(3):1167–1176. DOI: 10.3233/JPD-212604

9. Krasakov IV, Litvinenko IV, Rodionov GG, et al. Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(4):23–29. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3

10. Chen SJ, Chen CC, Liao HY, et al. Association of Fecal and Plasma Levels of Short-Chain Fatty Acids with Gut Microbiota and Clinical Severity in Patients with Parkinson Disease. *Neurology.* 2022;98(8):e848–e858. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013225

11. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(8):999–1009. DOI: 10.1002/mds.25736

12. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw.* 2014;14(6):277–288. DOI: 10.4110/in.2014.14.6.277

13. Lindenberg F, Krych L, Fielden J, et al. Expression of immune regulatory genes correlate with the abundance of specific Clostridiales and Verrucomicrobia species in the equine ileum and cecum. *Sci Rep.* 2019;9(1):12674. DOI: 10.1038/s41598-019-49081-5

14. Krasakov IV, Davydova NI, Kalashnikova AA, et al. Features of innate and adaptive immunity in patients with Parkinson's disease. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2022;16(1):14–23. (In Russ.) DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.2

ОБ АВТОРАХ

*Игорь Вячеславович Красаков, канд. мед. наук;
адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 4/2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>;
eLibrary SPIN: 9891-8300; Researcher ID: I-8865-2016;
Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*Igor V. Krasakov, M.D., Ph.D. (Medicine);
address: 4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>;
eLibrary SPIN: 9891-8300; Researcher ID: I-8865-2016;
Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Геннадий Георгиевич Родионов, докт. мед. наук;
eLibrary SPIN: 6471-3933; e-mail: rodgengeor@yandex.ru

Наталья Ивановна Давыдова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8644-905X>;
eLibrary SPIN: 7914-5866; e-mail: davydova777@yandex.ru

Сергей Сергеевич Алексанин, докт. мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>;
eLibrary SPIN: 1256-5967; e-mail: medicine@nrterm.ru

Екатерина Владимировна Светкина, врач клинической
лабораторной диагностики;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-5980>;
eLibrary SPIN: 4224-5518; e-mail: svetkina.evl@gmail.com

AUTHORS' INFO

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Gennadiy G. Rodionov, M.D., D.Sc. (Medicine);
eLibrary SPIN: 6471-3933; e-mail: rodgengeor@yandex.ru

Nataliya I. Davydova, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8644-905X>;
eLibrary SPIN: 7914-5866; e-mail: davydova777@yandex.ru

Sergey S. Aleksanin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, corres-
ponding member of RAS; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>;
eLibrary SPIN: 1256-5967; e-mail: medicine@nrterm.ru

Ekaterina V. Svetkina, M.D., clinical laboratory
diagnostics specialist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-5980>;
eLibrary SPIN: 4224-5518; e-mail: svetkina.evl@gmail.com