На правах рукописи

КАБУРОВА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА

Связь микробиоты кишечника с новыми молекулярными и генетическими маркерами фиброза миокарда и системного воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН **Драпкина Оксана Михайловна**

Официальные оппоненты:
заведующая кафедрой факультетской
терапии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор **Кисляк Оксана Андреевна**

начальник службы анализа и перспективного
планирования Управления по реализации
федеральных проектов, заведующая кафедрой
кардиологии Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург,
доктор медицинских наук, профессор **Виллевальде Светлана Вадимовна**

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Защита диссертации состоится « _____» _____ 2023 г. в _____часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактический медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан « _____» _____ 20_____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук **Бочкарева Елена Викторовна**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

вчСРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок
ДД	- диастолическая дисфункция
ДИ	- доверительный интервал
e’	- максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу на уровне межжелудочковой перегородки
ИМТ	- индекс массы тела
ИФА	- иммуноферментный анализ
КМ	- кишечная микробиота
КЦЖК	- короткоцепочечные жирные кислоты
ЛЖ	- левый желудочек
ЛПС	- липополисахарид
МикроРНК	- микрорибонуклеиновая кислота
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОШ	- отношение шансов
Пик А	- максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего диастолического наполнения
Пик Е	- максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
рРНК	- рибосомальная рибонуклеиновая кислота
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ТМАО	- триметиламин-N-оксид
ТШХ	- тест с шестиминутной ходьбой
ФВ	- фракция выброса
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «ЦСП» ФМБА России	- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства
ФК	- функциональный класс
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ	- хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния у больных с ХСН
ЭхоКГ	- эхокардиография
ASV	- варианты последовательностей ампликонов
ECV	- объем внеклеточного матрикса
IL	- интерлейкин
miRNA	- микрорибонуклеиновая кислота
LAL-тест	- реакция лизата амебоцитов с эндотоксином
Me	- медиана
NT-proBNP	- N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
NYHA	- Нью-Йоркская ассоциация сердца
PICP	- С-терминальный пропептид проколлагена I типа
PIIINP	- N-терминальный пропептид проколлагена III типа
sST2	- растворимый супрессор туморогенности 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН, распространенность ХСН I–IV ФК в европейской части России составила 7,0% (Беленков Ю.Н. и др., 2011). В сравнении с 1998 г. к 2014 г. число пациентов I–IV ФК увеличилось в 2 раза (Фомин И.В., 2016). По данным отечественных (Мареев В.Ю. и др., 2006) и зарубежных эпидемиологических исследований (Vasan RS, et al., 1999; Kitzman DV, et al., 2001), распространенность ХСНсФВ ЛЖ может составлять наибольшую часть (51% – 63%) всех случаев ХСН в популяции и стать основной причиной увеличения распространенности ХСН в будущем. Эти данные, а также рост продолжительности жизни и увеличение бремени патогенетически связанных с ХСНсФВ коморбидных состояний, приводящих к системному вялотекущему воспалению и микроваскулярному воспалению эндотелия коронарных сосудов (Paulus WJ, et al., 2013; Franssen C, et al., 2016), вносящему вклад в развитие гипертрофии кардиомиоцитов и ригидности миокарда, позволили определить ХСНсФВ как одну из неинфекционных эпидемий XXI века (Naing P, 2019).

Стремительное развитие технологии метагеномного секвенирования 16S рРНК КМ позволило углубить представление о роли состава и метаболизма ее представителей в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (Kumar D, et al., 2021) и ХСН (Kitai T, et al., 2018). Ко второй декаде XXI века наиболее изученной группой среди лиц с ХСН являются пациенты с ФВ ЛЖ <50%, у которых выявлены избыточный бактериальный рост и бактериальная адгезия (Sandek A, et al., 2007). Это приводит к росту транслокации компонентов бактерий через несостоятельный кишечный барьер с повышением уровня циркулирующего ЛПС (Kamo T, et al., 2017), что приводит к активации сигнального каскада с ростом продукции провоспалительных цитокинов и поддержанием системного вялотекущего воспаления (Zabell A, et al., 2017). В других работах выявлен дисбаланс КМ, вовлеченной в метаболизм протективных (таких как КЦЖК) и пагубных метаболитов бактерий (например, ТМАО) у пациентов с ХСН (Cui X, et al., 2018). Предполагается связь между выским уровнем ТМАО и активацией экспрессии факторов эндотелиального воспаления (Ma G, et al., 2017), фиброзом миокарда

(Brown JM, et al., 2018). Секвенирование 16S рРНК КМ при ХСН с ФВ ЛЖ <50% продемонстрировало не только снижение разнообразия микробного пейзажа, но и аналогичный тренд в отношении основных бактерий-продуцентов бутирата (масляной кислоты), представленность которых была обратно связана с уровнем воспалительных маркеров (Kamo T, et al., 2017; Kummen M, et al., 2018). Данные об изменении КМ у пациентов с ХСНсФВ к настоящему времени чрезвычайно ограничены в мировой литературе (Hummel S, et al., 2019), отсутствуют у пациентов в РФ и не фокусировались на установлении связи между представленностью бактерий КМ и маркерами, отражающими патогенез данной формы ХСН. С учетом этих факторов, а также принимая во внимание многогранный патогенез ХСНсФВ при отсутствии влияющего на ее прогноз лечения, актуальным и практически важным является раскрытие новых механизмов развития и прогрессирования данного синдрома.

Цель исследования – изучить связь кишечной микробиоты с фиброзом миокарда и состоянием хронического вялотекущего системного воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состава КМ у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ в сравнении с группой контроля без ХСНсФВ.
2. Изучить уровни ТМАО и ЛПС у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ в сравнении с группой контроля.
3. Оценить связь состава КМ с маркерами системного воспаления и эндотоксемии у пациентов с ХСНсФВ.
4. Проанализировать связь КМ с молекулярными и генетическими маркерами фиброза миокарда у пациентов с ХСНсФВ.
5. Исследовать связь состава КМ с уровнем NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ.
6. Оценить связь состава КМ с выраженностью фиброза миокарда, оцененной в ходе Т1-картирования миокарда при МРТ у пациентов с ХСНсФВ.

Научная новизна

Впервые в РФ проведено сравнение состава КМ, оцененного методом

секвенирования 16S рРНК, а также уровней ТМАО и ЛПС у пациентов с ХСНсФВ с данными показателями у лиц без диастолической дисфункции миокарда. Впервые изучена ассоциация представителей КМ, оцененных методом секвенирования 16S рРНК, с уровнем маркеров системного вялотекущего воспаления и эндотоксемии у пациентов с ХСНсФВ.

Впервые изучена ассоциация представителей КМ с биохимическими маркерами фиброза миокарда, микроРНК и NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ. Впервые изучена связь представителей КМ с показателями диффузного интерстициального фиброза, определенного методом Т1-картирования миокарда при МРТ.

Показано, что для пациентов с ХСНсФВ характерно снижение представленности ведущих продуцентов КЦЖК (в частности, бутирата) на фоне изменения относительной представленности родов условно-патогенных бактерий КМ. Впервые в российской когорте пациентов с ХСНсФВ установлен более высокий уровень ТМАО и ЛПС в сравнении с группой контроля.

Впервые показаны статистически значимые связи продуцентов КЦЖК и условно-патогенных бактерий, относительная представленность которых была определена методом секвенирования 16S рРНК, с маркерами системного воспаления и эндотоксемии.

Выявлена связь продуцентов масляной кислоты и условно-патогенных родов, оцененных методом секвенирования 16S рРНК, с молекулярными и генетическими маркерами фиброза миокарда при ХСНсФВ.

Впервые у пациентов с ХСНсФВ продемонстрирована обратная связь продуцирующего бутират рода *Gemmiger* и прямая связь продуцирующего лактат рода *Lactobacillus* с уровнем NT-proBNP.

Продемонстрирована обратная связь между важнейшим продуцентом масляной кислоты родом *Faecalibacterium*, а также родом *Lachnoclostridium* и ECV у пациентов с ХСНсФВ.

Теоретическая и практическая значимость. Работа отражает роль КМ в развитии ХСНсФВ, в том числе посредством снижения продукции КЦЖК. Демонстрирует перспективу оценки КМ как компонента патогенеза ХСНсФВ,

дополняет результаты о составе КМ, описанные для больных ХСН с ФВ ЛЖ <50%, и, следовательно, вносит вклад в развитие трансляционной медицины.

Результаты позволяют расширить представление о связи состава КМ с маркерами фиброза миокарда, системного воспаления, эндотоксемии, NT-proBNP и с данными золотого стандарта неинвазивной оценки фиброза миокарда у пациентов с ХСНсФВ.

Исследование способствует разработке принципов коррекции патогенетических звеньев ХСНсФВ посредством модификации состава и метаболизма КМ.

Методология и методы исследования. Исследование одномоментное неинтервенционное. Объект исследования – пациенты с ХСНсФВ и пациенты с нормальной функцией диастолы. Для решения поставленных задач использовался комплекс аналитических, лабораторных, клинико-инструментальных и статистических методов. Основными методами являлись: ЭхоКГ, количественное определение маркеров фиброза миокарда и системного воспаления методом ИФА, ПЦР, жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, LAL-теста; секвенирование 16S рРНК КМ, Т1-картирование миокарда в рамках МРТ с контрастированием.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных с ХСНсФВ показано снижение представленности бактерий, относящихся к продуцентам КЦЖК (в первую очередь, масляной кислоты), и изменение относительной представленности условно-патогенных бактерий (в частности, увеличение *Pseudomonas* и *Atopobium*, снижение *Peptococcus* и *Haemophilus*) в сравнении с контрольной группой пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ.

2. Уровень ТМАО и ЛПС статистически значимо выше у пациентов с ХСНсФВ, чем в контрольной группе.

3. Снижение представленности продуцирующих КЦЖК родов *Faecalibacterium* и *Oscillospira* в группе ХСНсФВ обратно ассоциировано с уровнем IL-1β и IL-6 соответственно. Относительная представленность *Haemophius* и *Pseudomonas* прямо ассоциирована с уровнем IL-1β и ЛПС соответственно, а

относительная представленность рода *Oscillospira* имеет прямую связь с вчСРБ при ХСНсФВ. Ряд грамположительных бактерий (*Faecalibacterium, Eubacterium* и *Peptococcus*) имеют прямую связь с уровнем ЛПС в группе ХСНсФВ.

4. У лиц с ХСНсФВ выявлено, что род *Gemminger* обратно связан с уровнем PICP, в то время как роды *Eubacterium* и *Roseburia* прямо ассоциированы с уровнем ТМАО. Показано, что продуцирующие КЦЖК род *Oscillospira* и неклассифицированный род семейства *Lachnospiraceae* обратно ассоциированы с уровнем экспрессии микроРНК, отражающих фиброз миокарда, в то время как род *Lactobacillus* имеет прямую ассоциацию с микроРНК.

5. Для группы ХСНсФВ характерна прямая связь относительной представленности рода *Lactobacillus*, а также обратная связь представленности *Gemmiger* и *Candidatus Soleaferrea* с уровнем NT-proBNP.

6. У пациентов с ХСНсФВ отмечается обратная связь между представленностью продуцирующих бутират бактерий родов *Faecalibacterium, Lachnoclostridium* и ECV.

Внедрение. Результаты внедрены в работу терапевтического и кардиологического отделений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 18 февраля 2021 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол №31/2 от 18.02.2021 г.). Результаты исследования представлены в виде докладов на Конгрессе Европейского общества кардиологов совместно с Всемирным конгрессом кардиологов (Париж, 2019), Конгрессе Европейского общества кардиологов (дистанционный формат, 2020 г.), Конференции с мастер-классом «Анаэробная инфекция: скрытые угрозы и новые надежды» (Москва, 2019 г.), 17-м ежегодном Симпозиуме изучения сердца Норвежского Центра исследований сердечной недостаточности (Осло, 2019 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования Scopus и Web of Science, и 3 тезисов.

Личное участие автора заключалось в организации и проведении всех этапов исследования: разработка протокола исследования и базы данных; анализ

первичной медицинской документации; отбор пациентов; проведение врачебного осмотра пациентов; организация проведения инструментальных и лабораторных методов обследования, направление на биобанкирование крови; проведение ТШХ и заполнение опросников по питанию и форм ШОКС; сбор и подготовка биоматериала к транспортировке в лабораторию; участие в проведении и анализе данных МРТ сердца с Т1-картированием миокарда, обработка данных и их введение в базу; участие в статистическом анализе; подготовка статей и докладов по теме исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 182 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, включающего 463 источника, из них 18 отечественных и 445 иностранных. Работа проиллюстрирована 24 таблицами и 9 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, исследование проведено в соответствии с представленным дизайном (рисунок 1).

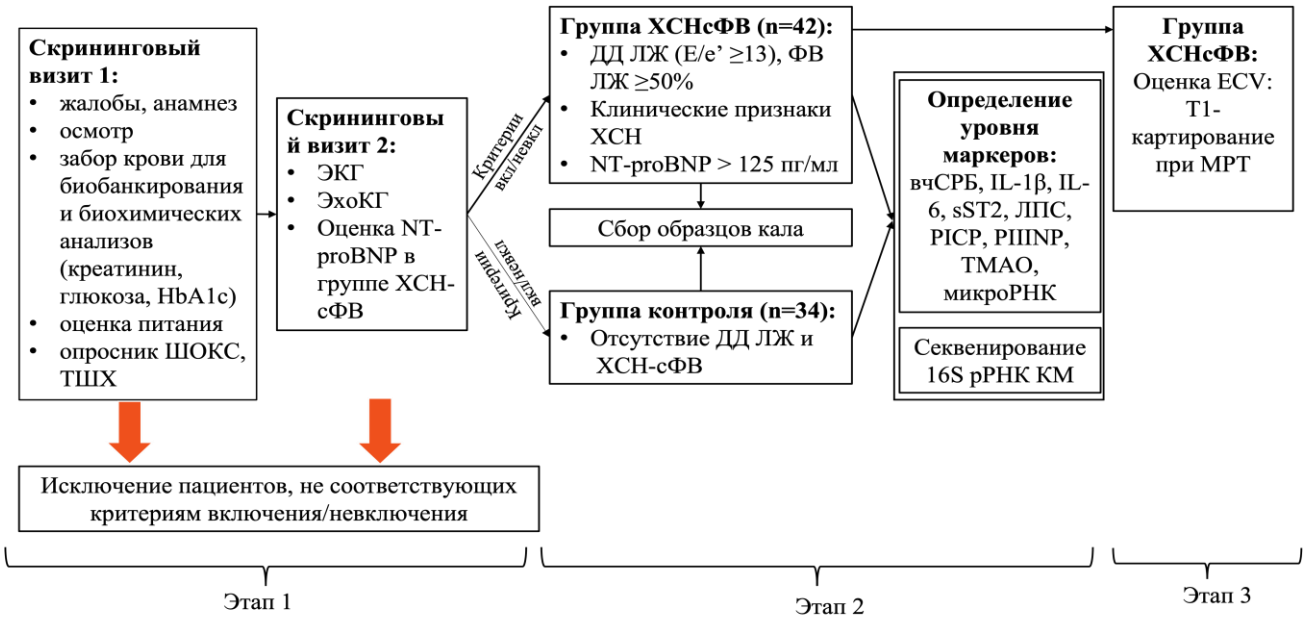

Рисунок 1 – Дизайн исследования.

В исследование включено 76 участников, среди которых – 42 пациента с ХСНсФВ в основной группе и 34 пациента в контрольной группе.

Критерии включения в группу ХСНсФВ:

- возраст 18-79 лет,
- клинические признаки ХСН, ФВ ЛЖ ≥50% и ДД миокарда ЛЖ (E/e' ≥13) при ЭхоКГ,
- уровень NT-proBNP>125 пг/мл,
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля:

- возраст 18-79 лет,
- отсутствие симптомов и признаков ХСН, ДД ЛЖ при ЭхоКГ,
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения для обеих групп: ИМТ ≥35 мг/м^2, СКФ <30 мл/мин/1,73м^2 по формуле CKD-EPI, аллергия на гадолиний-содержащий контраст, сахарный диабет, курение или отказ от него ≤10 лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести или бронхиальная астма тяжелой и средне тяжелой степени тяжести, иные причины ДД ЛЖ, нарушение локальной сократимости миокарда при ЭхоКГ, постоянная форма фибрилляции предсердий, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без радикального излечения, острые инфекционные заболевания или обострение хронических за 2-х недели до включения в исследование, беременность и лактация, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, прием антимикробных, пробиотических препаратов или системных глюкокортикостероидов в течение последних 3-х мес. до включения в исследование.

Характер питания оценивали с помощью опросника The Healthy Eating Index 2015 (Krebs-Smith S.M., 2018). Электрокардиография в 12 отведениях выполнялось на электрокардиографе Schiller Cardioovit AT-10 (Швейцария), трансторакальная ЭхоКГ – на ультразвуковой системе Phillips iE-33 (Нидерланды). В группе ХСНсФВ оценивали уровень NT-proBNP методом ИФА (реактивы «Вектор-БЕСТ», Россия; фотометр Multiscan FC, Thermo Fisher Scientific, США).

Оценка маркеров системного воспаления и фиброза миокарда в сыворотке крови. Определяли уровень вчСРБ на фотометре Multiscan FC, Thermo Fisher Scientific, США с набором реактивов «Вектор-БЕСТ», Россия, ИФА-анализ

провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, sST2), маркеров фиброза сердечной мышцы (PICP, PIIINP) проводили с использованием ИФА-ридера Multiskan-MS (Thermo Labsystems, Финляндия) и реактивов Cloud-Clone Corp. (США) для IL-1β, IL-6 и PIIINP. Для оценки PICP использовали реактив Novus Biologicals (США), для оценки sST2 – Critical Diagnostics (США). Уровень ТМАО оценивали методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (Agilent 6460C QQQ UPLC-MS/MS, Agilent, США), использован реактив Cloud-Clone Corp., США. Для оценки уровня ЛПС был использован хромогенный метод (LAL-тест) и набор реактивов Hycult Biotech (Голландия). Уровень экспрессии miRNA-183-3p, -193b-3p, -21-3p и -545-5p определяли количественной ПЦР с применением термоциклера StepOnePlus (Applied Biosystems, США).

Забор кала и секвенирование 16S рРНК КМ. Контейнер с калом герметично закрывали крышкой и транспортировали в сумке-холодильнике при температуре до +8ºС в течение не более 2-х часов в лабораторию ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, где осуществлялась пробоподготовка, выделение ДНК и последующая подготовка библиотек и секвенирования. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата регионов V3-V4 гена 16S рРНК бактерий. Анализ V3-V4 региона 16S рРНК КМ проведен на высокопроизводительном секвенаторе Illumina MiSeq (США) методом парно-концевого чтения (2x230 п.о.) с суммарным покрытием не менее 10000 пар ридов на образец. Биоинформатическая обработка данных выполнялась с применением автоматизированного алгоритма, который включал оценку качества данных (FASTQC, MULTIQC), удаление ридов низкого качества, триммирование праймеров (QIIME2 cutadapt), определение ASV, фильтрацию химерных прочтений (QIIME2 DADA2), выравнивание прочтений на референсные таксономические последовательности (HITdb v1.00).

Оценка ECV в рамках МРТ сердца с Т1-картированием миокарда в группе ХСНсФВ выполнена на магнитно-резонансном томографе General Electric Optima MR 450w GEM (США) с напряжением магнитного поля 1,5 Тл. Для картирования применяли методику получения изображения 2D MOLLI с толщиной среза 8 мм по короткой оси, через середины базального, среднего и апикального сегментов. На 18–20 минуте выполнялась серия отсроченного постконтрастного

картирования. Расчет результатов картирования проводился в программном обеспечении CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада).

Статистический анализ. Статистическая обработка проведена с помощью среды анализа данных R 3.5.1. Фильтрация ридов и классификация по таксонам проводились в программе QIIME. Для количественных показателей с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]; для балльных шкал определяли среднее (M) и стандартное отклонение (SD); для качественных признаков приводились абсолютное количество (n) и доля (%). Выполняли сравнительный анализ количественных, порядковых (критерий Манна-Уитни) и качественных (точный тест Фишера) признаков. Поправка на ковариаты (пол, возраст, ИМТ, прием антигипертензивных препаратов, статинов, антиагрегантов, антикоагулянтов) при сравнительном анализе групп проводилась с помощью модели логистической регрессии. Проведен корреляционный анализ Спирмена; применена модель логистической регрессии (в том числе с поправкой на пол и возраст) с оценкой ОШ и 95% ДИ. Уровень значимости принят <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 42 пациента с ХСНсФВ (24 мужчины и 18 женщин) в возрасте 46 – 79 лет и 34 пациента контрольной группы без признаков диастолической дисфункции (14,7 % мужчин) в возрасте 56 – 76 лет. Доля мужчин была статистически значимо выше в группе ХСНсФВ (p<0,001). Медианы возраста пациентов исследованных групп были сопоставимы. Основные характеристики изученных групп представлены в таблице 1. Значения уровня глюкозы, СКФ, доли пациентов, перенесших инсульт, были сопоставимы в группах (p>0,05). Пациенты с ХСНсФВ имели более высокие значения систолического и диастолического артериального давления, гликированного гемоглобина, креатинина, более высокую долю лиц с артериальной гипертонией, фибрилляцией предсердий, перенесших радиочастотную или криобаллонную абляцию устьев легочных вен (p<0,05).

Пациенты с ХСНсФВ статистически значимо чаще, чем пациенты группы контроля (p<0,001) принимали диуретики (83,3% и 20,6% соответственно), антикоагулянты (40,5% и 0%) и β-адреноблокаторы (90,5% и 20,6%). При оценке

характера питания в группах исследования статистически значимых различий по основным категориям продуктов не отмечалось (p>0,05).

Таблица 1 – Основные характеристики пациентов с ХСНсФВ и контрольной группы (n=76)

Показатель	ХСНсФВ (n=42)	Контроль (n=34)	p
Me [25%; 75%]			
Возраст, лет	67,0 [64,0; 71,5]	65,0 [62,0; 69,0]	0,200[1]
ИМТ, кг/м^2	30,2 [26,7; 33,3]	26,2 [21,8; 28,4]	**0,014**[1]
Окружность талии, см	103,5 [95,2; 110,2]	90,0 [85,2; 99,5]	**<0,001**[1]
Окружность бедер, см	109,5 [105,0; 116,8]	104,5 [102,0; 111,8]	0,059[1]
ШОКС, баллы	3,0 [2,0; 3,0]	–	–
Дистанция в ТШХ, м	434,5 [417,0; 441,0]	–	–
	n (%)		
Мужской пол, n (%)	24 (57,1)	5 (14,7)	**<0,001**[2]
ФК ХСН по NYHA, n (%) I II	 29 (69,0) 13 (31,0)	–	–

Примечание: [1] – по критерию Манна-Уитни, [2] – по точному тесту Фишера.

Значения показателей ЭхоКГ (отражающих параметры внутрисердечной гемодинамики, размерные и объемные характеристики камер сердца) у больных ХСНсФВ были статистически значимо выше в сравнении с пациентами группы контроля, за исключением ряда показателей диастолической функции: отношение пиков E/A и e’ было статистически значимо ниже при ХСНсФВ (p=0,030 и p<0,001 соответственно). Значения E/e’ составили в группе ХСНсФВ и контроля 13,0 [13,0; 14,0] и 7,0 [6,0; 7,4] соответственно (p<0,001). Значение ФВ ЛЖ было сопоставимо при ХСНсФВ 63,0 [59,0; 65,8] % и в группе контроля 64,0 [60,0; 66,0] % (p=0,669).

Значение уровня NT-proBNP при ХСНсФВ составило 178,0 [136,0; 295,0] пг/мл. У пациентов с ХСНсФВ уровень PICP был выше, чем в группе контроля (p=0,037), уровни других маркеров не продемонстрировали статистически значимой разницы между исследуемыми группами (таблица 2). Экспрессия miRNA-183-3p была ниже в основной группе (p=0,001), тогда как miRNA-193b-3p у пациентов с ХСНсФВ имела больший уровень экспрессии (p=0,046).

При изучении выраженности диффузного интерстициального фиброза миокарда значение ECV при T1-картировании в рамках МРТ у пациентов с ХСНсФВ составило 30,7 [27,8; 33,3] %.

Таблица 2 – Маркеры фиброза и системного воспаления у больных ХСНсФВ и группы контроля (n=76), Me [25%; 75%]

Маркер	ХСНсФВ (n=42)	Контроль (n=34)	*p*
вчСРБ (МЕ/л)	2,1 [1,3; 4,2]	1,3 [0,8; 3,3]	0,148
IL-1β (пг/мл)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,379
IL-6 (пг/мл)	10,8 [0,0; 25,4]	12,5 [0,0; 22,7]	0,714
PICP (пг/мл)	918,0 [700,0; 1032,8]	795,0 [424,0; 960,8]	**0,037**
PIIINP (нг/мл)	6,2 [4,0; 8.2]	5,1 [3,7; 6,5]	0,240
sST2 (нг/мл)	45,5 [29,1; 62,5]	43,0 [23,2; 62,2]	0,623
miRNA-183-3p	34,2 [34,1; 34,4]	34,4 [34,3; 34,6]	**0,001**
miRNA-21-3p	34,1 [33,3; 34,5]	34,4 [32,4; 34,7]	0,419
miRNA-545-5p	27,5 [27,4; 27,6]	27,5 [27,4; 27,5]	0,748
miRNA-193b-3p	34,9 [34,6; 35,2]	34,6 [34,3; 34,9]	**0,046**

Особенности состава КМ у пациентов с ХСНсФВ в сравнении с группой контроля

Наиболее широко представленными в общей выборке пациентов оказались типы *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, которые после поправки на ковариаты статистически значимо не различались между исследуемыми группами (p=0,245, p=0,055, p=0,093 соответственно). Разнообразие КМ изучалось с помощью индекса видового α-разнообразия Шеннона (значение после поправки на ковариаты было сопоставимо, p=0,230). Т.о., бактериальное сообщество изученных групп имеет схожую стабильность и устойчивость. Отношение *Firmicutes/Bacteroidetes* после поправки на ковариаты в основной и контрольной группе также было сопоставимо (p=0,350). На уровне родов в ходе секвенирования 16S рРНК КМ было выделено 178 ASV. При сравнении микробного состава в двух группах на уровне родов после поправки на ковариаты статистически значимо отличались следующие рода: *Atopobium*, *Pseudomonas* и *Oscillospira* (таблица 3).

Таблица 3 – Различия на уровне родов бактерий между группой ХСНсФВ и группой контроля до и после поправки на ковариаты

Представленность	ХСНсФВ (n=42)	Контроль (n=34)	*p*	*p**
Atopobium, %	0,0 [0,0; 0,0], 14,3[1]	0,0 [0,0; 0,0], 0[1]	**0,030**	**0,015**
Pseudomonas, %	0,0 [0,0; 0,0], 23,8[1]	0,0 [0,0; 0,0], 2,9[1]	**0,013**	**0,024**
Oscillospira, %	0,1 [0,0; 0,2], 69,0[1]	0,1 [0,1; 0,3], 82,4[1]	**0,018**	**0,032**

Примечание: p – до поправки на ковариаты по критерию Манна-Уитни; p* – после поправки на ковариаты; [1] – распространенность присутствия параметра

Кроме того, роды бактерий, относительная представленность которых статистически значимо различалась между изучаемыми группами, принадлежали преимущественно типу *Firmicutes* и гораздо реже типам *Proteobacteria* (роды *Pseudomonas и Haemophilus*) и *Actinobacteria* (род *Atopobium*). Внушительная часть бактерий, имеющих низкую представленность у пациентов с ХСНсФВ, относится к продуцентам КЦЖК, особенно масляной кислоты (известна как ключевая КЦЖК, обеспечивающая метаболические процессы в колоноцитах, что позволяет контролировать проницаемость кишечного барьера), или характеризует КМ здоровых популяций. Обнаружено изменение относительной представленности условно-патогенных родов в группе ХСНсФВ: увеличение представленности родов *Pseudomonas, Atopobium* и ее снижение для родов *Haemophilus* и *Peptococcus* (рисунки 2-4).

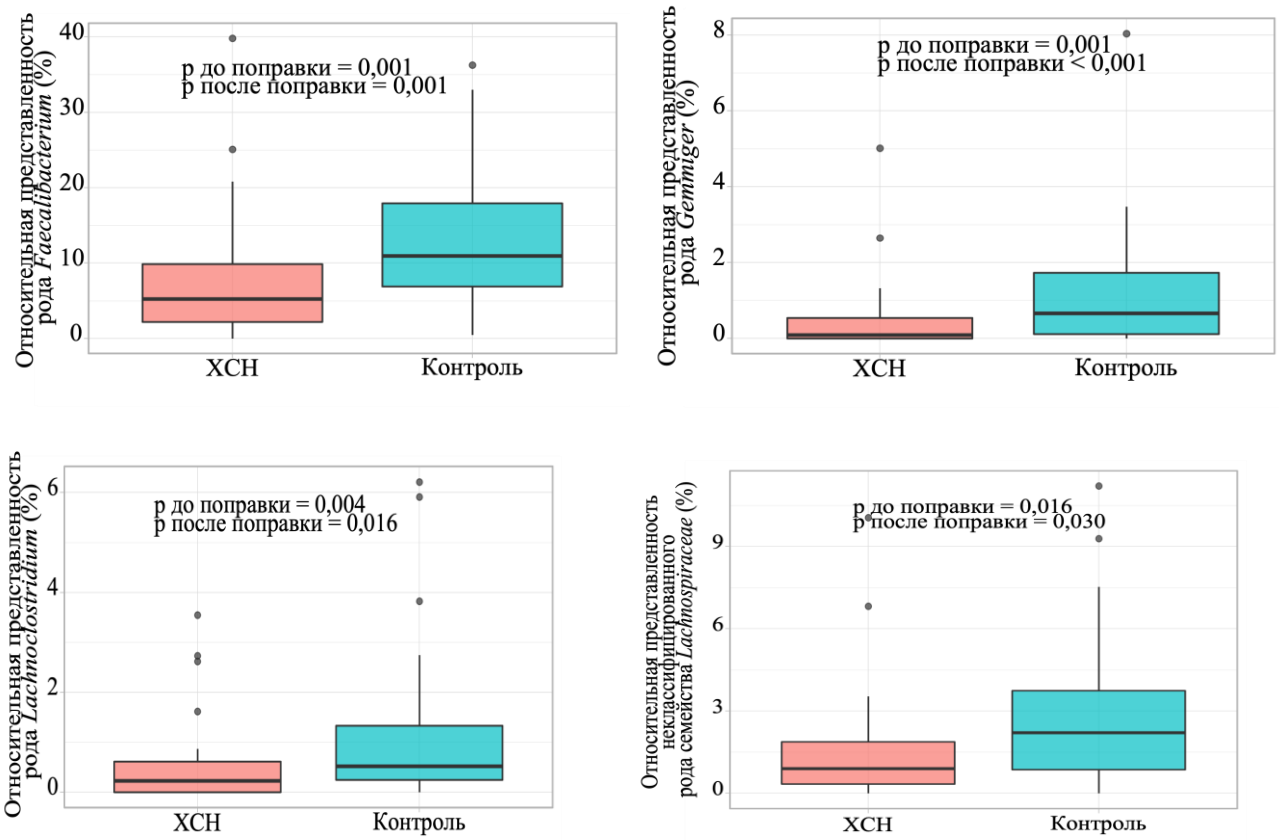

Рисунок 2 – Относительная представленность родов *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Lachnoclostridium* и неклассифицированного рода семейства *Lachnospiraceae* в группах ХСНсФВ и контроля.

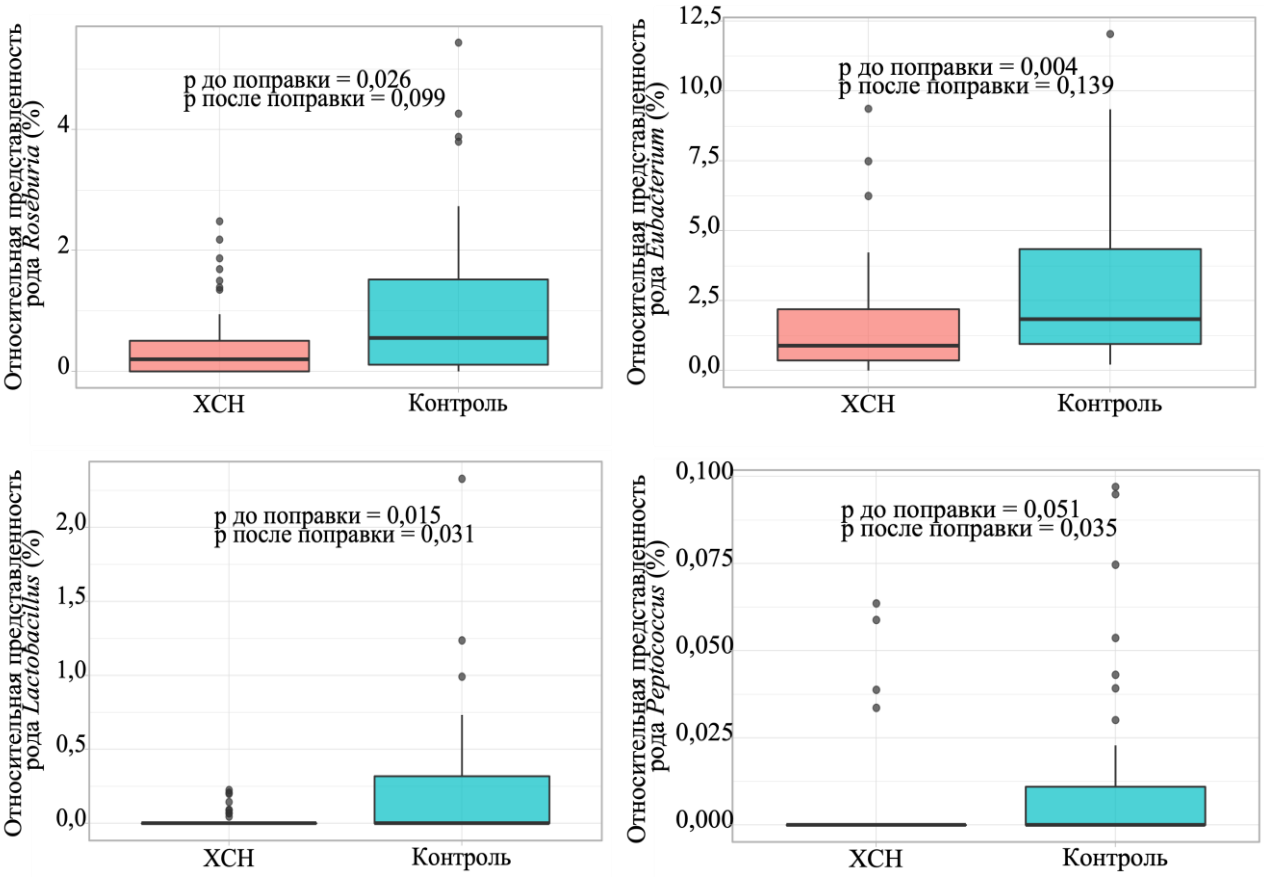

Рисунок 3 – Относительная представленность родов *Roseburia*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* и *Peptococcus* в группах ХСНсФВ и контроля.

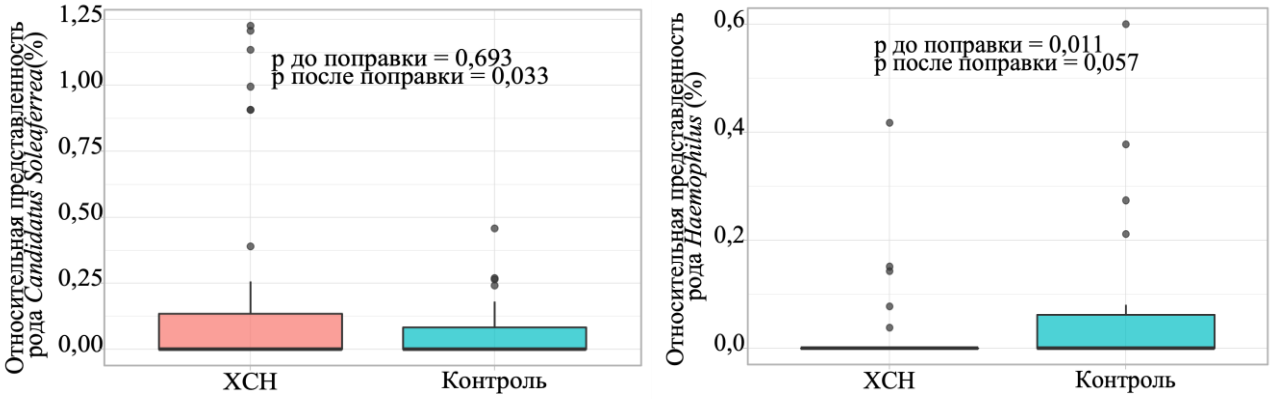

Рисунок 4 – Относительная представленность родов *Haemophilus* и *Candidatus Soleaferrea* в группах ХСНсФВ и контроля.

Сравнение уровня ТМАО и ЛПС у лиц с ХСНсФВ и группы контроля

Обнаружен статистически значимо больший уровень ТМАО в группе ХСНсФВ в сравнении с контрольной – 437,0 [312,5; 545,8] и 264,0 [163,0; 376,5] пг/мл соответственно после поправки на ковариаты (p<0,001).

В связи с этим уровень ТМАО может рассматриваться в качестве

перспективного маркера метаболизма КМ и отражать аспекты патогенеза при ХСНсФВ. Высокий уровень ТМАО при ХСНсФВ может быть обусловлен особенностями метаболизма бактерий, активностью ферментов, ответственных за синтез ТМАО, поскольку ни один бактериальный таксон, известный как значимый продуцент ТМАО, не различался между группами.

После поправки на ковариаты установлен более высокий уровень ЛПС при ХСНсФВ, чем в контрольной группе (p=0,018), что свидетельствует о более выраженном состоянии системного вялотекущего воспаления, спровоцированного эндотоксемией, у пациентов с ХСНсФВ.

Связь состава КМ с маркерами системного воспаления и эндотоксемии у пациентов с ХСНсФВ

В ходе дальнейшего анализа в фокусе внимания находились роды КМ, для которых было доказано статистически значимое изменение относительной представленности у пациентов группы ХСНсФВ в сравнении с контролем.

Данные о связи относительной представленности этих родов КМ с маркерами системного воспаления и эндотоксемии в ходе корреляционного и регрессионного анализа представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Связь КМ и маркеров системного воспаления и эндотоксемии в группе ХСНсФВ по данным корреляционного анализа

Маркер	Род	Размер эффекта	p
IL-1β	*Faecalibacterium* [1] (↓)	-0,36	**0,018**
	Haemophilus [2] (↓)	0,37	**0,017**
ЛПС	*Peptococcus* [3] (↓)	0,31	**0,043**
	Faecalibacterium [1] (↓)	0,32	**0,038**
	Eubacterium [2] (↓)	0,34	**0,026**
	Pseudomonas [1] (↑)	0,32	**0,038**

Примечание: [1] – p <0,05 до и после поправки на ковариаты, [2] – p <0,05 до поправки, [3]– p <0,05 после поправки. Стрелки указывают изменение относительной представленности родов бактерий в группе ХСНсФВ в сравнении с контрольной.

Данные подтверждают связь низкой относительной представленности продуцентов кишечного бутирата *Faecalibacterium* и *Oscillospira*, а также высокой относительной представленности условно-патогенных грамотрицательных родов *Haemophilus* и *Pseudomonas* с системным вялотекущим воспалением.

Таблица 5 – Регрессионный анализ связи родов КМ с уровнем маркеров системного воспаления и эндотоксемии в группе ХСНсФВ

Род	Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	*p*	Многофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	*p*
вчСРБ				
Oscillospira[1] (↓)	3,86 (0,94–17,57)	0,063	4,03 (1,14–15,72)	**0,036**
IL-1β				
Haemophilus [2] (↓)	8,82 (0,81–131,26)	**0,040**	32,37 (2,07–1237,69)	**0,025**
IL-6				
Oscillospira[1] (↓)	0,26 (0,06–1,06)	0,063	0,25 (0,06–0,88)	**0,036**
ЛПС				
Faecalibacterium [1] (↓)	4,34 (0,85–30,09)	0,085	5,54 (1,25–32,47)	**0,035**
Pseudomonas [1] (↑)	6,14 (1,08–40,57)	**0,020**	7,09 (1,45–42,39)	**0,020**

Примечание: [1] – p <0,05 до и после поправки на ковариаты, [2] – p <0,05 до поправки. Стрелки указывают изменение относительной представленности родов бактерий в группе ХСНсФВ в сравнении с контрольной.

Связь КМ с молекулярными и генетическими маркерами фиброза миокарда в группе с ХСНсФВ

В обследованной группе пациентов с ХСНсФВ низкая относительная представленность рода *Gemmiger* ассоциирована с увеличением уровня PICP (r= -0,35, p=0,25). Низкая относительная представленность рода *Eubacterium* прямо ассоциирована с уровнем ТМАО (r=0,31, p=0,044). Низкая относительная представленность неклассифицированного рода семейства *Lachnospiraceae* при ХСНсФВ ассоциирована с ростом уровня экспрессии miRNA-193b-3p (r= -0,33, p=0,044). Данные регрессионного анализа представлены в таблице 6.

Полученные результаты обосновывают связь продуцентов бутирата (*Gemmiger*, *Oscillospira*, неклассифицированного рода семейства *Lachnospiraceae*) и лактата (*Lactobacillus*) с развитием фиброза миокарда. Связь низкой относительной представленности *Eubacterium* и *Roseburia* с ростом ТМАО поднимает вопрос способности бактерий к передаче генов ферментов, участвующих в синтезе триметиламина бактериям, изначально не обладающим указанными свойствами.

Таблица 6 – Регрессионный анализ связи родов КМ с уровнем маркеров фиброза миокарда в группе ХСНсФВ

Род	Однофакторный анализ ОШ (95%ДИ)	*p*	Многофакторный анализ ОШ (95%ДИ)	***p***
ТМАО				
Eubacterium [2] (↓)	3,86 (0,94–17,57)	0,063	4,11 (1,1–17,23)	**0,041**
Roseburia [2] (↓)	5,95 (1,38–29,64)	**0,013**	9,2 (2,18–53,12)	**0,005**
miRNA-183-3p				
Oscillospira [1] (↓)	0,14 (0,02–0,65)	**0,009**	0,12 (0,03–0,5)	**0,006**
Lactobacillus [1] (↓)	4,75 (0,73–54,70)	0,124	7,57 (1,28–68,21)	**0,040**
miRNA-193b-3p				
Неклассифицированный род семейства *Lachnospiraceae* [1](↓)	0,17 (0,03–0,81)	**0,022**	0,16 (0,03–0,64)	**0,014**
miRNA-21-3p				
Oscillospira [1] (↓)	0,22 (0,04–1,00)	0,050	0,18 (0,04–0,72)	**0,021**
miRNA-545-5p				
Oscillospira [1] (↓)	0,22 (0,04–1,00)	0,050	0,22 (0,05–0,84)	**0,031**

Примечание: [1] – *p* <0,05 до и после поправки на ковариаты, [2] – *p* <0,05 до поправки на ковариаты. Стрелки указывают на статистически значимое изменение относительной представленности родов бактерий в группе ХСНсФВ в сравнении с контрольной.

Связь состава КМ с уровнем NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ

Низкая представленность рода *Lactobacillus* при ХСНсФВ связана со снижением уровня NT-proBNP (r=0,45, *p*=0,003); высокая относительная представленность рода *Candidatus Soleaferrea* в группе ХСНсФВ ассоциирована со снижением уровня NT-proBNP (r= -0,37, p=0,017). По данным многофакторного регрессионного анализа низкая относительная представленность рода *Gemmiger* у пациентов с ХСНсФВ ассоциирована с высоким уровнем NT-proBNP – ОШ: 0,27, 95% ДИ 0,07–0,97 (*p*=0,049).

Эти данные подтверждают роль низкой представленности продуцентов бутирата (*Gemmiger*) в дисфункции миокарда. Известно, что род *Lactobacillus* отличается большим разнообразием видов с плейотропизмом свойств, в связи с чем в будущих исследованиях важна идентификация видов рода *Lactobacillus* для детального выяснения роли его представителей в дисфункции миокарда.

Связь состава КМ с выраженностью фиброза миокарда, оцененного в ходе Т1-картирования миокарда при МРТ в группе ХСНсФВ

Снижение представленности родов *Faecalibacterium* и *Lachnoclostridium* при ХСНсФВ ассоциировано с ростом ECV (r= -0,35, *p*=0,024 и r= -0,32, *p*=0,037 соответственно), свидетельствующим о более выраженном фиброзе миокарда. В ходе многофакторного регрессионного анализа снижение относительной представленности родов *Lachnoclostridium* и *Faecalibacterium* также было ассоциировано с увеличением показателя ECV – ОШ: 0,1(95% ДИ 0,01–0,5), (*p*=0,010) и ОШ: 0,19 (95% ДИ 0,03–0,84), (*p*=0,038) соответственно и более значительной выраженностью диффузного интерстициального фиброза.

Дефицит наиболее значимого продуцента масляной кислоты (*Faecalibacterium)* был обратно связан с ростом IL-1β и ECV, что указывает на взаимосвязь низкого уровня масляной кислоты, системного воспаления и фиброза миокарда.

По данным литературы, бактерии рода *Lachnoclostridium* способны продуцировать КЦЖК и ТМАО, но в настоящей работе отсутствовала связь между *Lachnoclostridium* и ТМАО, что свидетельствует о преобладающей роли низкого уровня КЦЖК в развитии интерстициального фиброза миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Сравнение состава кишечной микробиоты в группе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и в контрольной группе без диастолической дисфункции установило снижение относительной представленности родов бактерий, характеризующих здоровую кишечную микробиоту и относящихся к продуцентам короткоцепочечных жирных кислот: *Faecalibacterium* (*p*=0,001), *Lactobacillus* (*p*=0,031), *Lachnoclostridium* (*p*=0,016), *Gemmiger* (*p*<0,001), *Oscillospira* (*p*=0,032), неклассифицированный род семейства *Lachnospiraceae* (*p*=0,030), *Roseburia* (*p*=0,026), *Eubacterium* (*p*=0,004), изменение относительной представленности условно-патогенных родов: *Pseudomonas* (*p*=0,024), *Atopobium* (*p*=0,015), *Peptococcus* (*p*=0,035), *Haemophilus* (*p*=0,011), а также увеличение относительной представленности рода *Candidatus Soleaferrea*

(p=0,033).

2. Уровень триметиламин-N-оксида выше в группе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сравнении с контрольной группой – 437,0 [312,5; 545,8] и 264,0[163,0; 376,5] пг/мл соответственно (p<0,001). Уровень липополисахарида выше при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сравнении с контрольной группой (p=0,018).

3. В ходе анализа ассоциации родов кишечной микробиоты с маркерами системного воспаления и эндотоксемии в группе с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса установлено, что низкая относительная представленность *Faecalibacterium* ассоциирована с высоким уровнем интерлейкина-1β (r= -0,36, p=0,018) и низким уровнем липополисахарида (ОШ=5,54, p=0,035); низкая относительная представленность *Haemophilus* ассоциирована со снижением уровня интерлейкина-1β (ОШ=32,37, p=0,025); низкая относительная представленность рода *Oscillospira* ассоциирована с низким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (ОШ=4,03, p=0,036) и высоким уровнем интерлейкина-6 (ОШ=0,25, p=0,036); низкая относительная представленность родов *Eubacterium и Peptococcus* ассоциирована со снижением уровня липополисахарида (r=0,34, p=0,026 и r=0,31, p=0,043 соответственно); высокая относительная представленность рода *Pseudomonas* ассоциирована с ростом уровня липополисахарида (ОШ=7,09, p=0,020).

4. Изучение связи представителей кишечной микробиоты с маркерами фиброза миокарда демонстрирует, что в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса: низкая относительная представленность рода *Gemmiger* ассоциирована с высоким уровнем С-терминального пропептида проколлагена I типа (r= -0,35, p=0,025); низкая относительная представленность *Lactobacillus* ассоциирована с низкой экспрессией микрорибонуклеиновой кислоты 183-3p (ОШ=7,57, p=0,040); низкая относительная представленность *Oscillospira* ассоциирована с высокой экспрессией микрорибонуклеиновых кислот: 183-3p (ОШ=0,12, p=0,006), 21-3p (ОШ=0,18, p=0,021), 545-5p (ОШ=0,22, p=0,031); низкая относительная представленность

неклассифицированного рода *Lachnospiraceae* ассоциирована с ростом экспрессии микрорибонуклеиновой кислоты 193b-3p (ОШ=0,16, *p*=0,014); низкая относительная представленность *Roseburia* и *Eubacterium* ассоциирована с более низким уровнем триметиламин-N-оксида (ОШ=9,2, *p*=0,005 и ОШ=4,11, *p*=0,041 соответственно).

5. В группе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса низкая относительная представленность рода *Lactobacillus* (r=0,45, *p*=0,003) ассоциирована с низким уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида; низкая относительная представленность рода *Gemmiger* ассоциирована с более высоким уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (ОШ=0,27, *p*=0,049); высокая относительная представленность рода *Candidatus Soleaferrea* (r= -0,37, *p*=0,017) коррелирует со снижением уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

6. Низкая относительная представленность бутират-продуцирующих бактерий родов *Faecalibacterium* (ОШ=0,19, *p*=0,038) и *Lachnoclostridium* (ОШ=0,1, *p*=0,010) связана с увеличением объема внеклеточного матрикса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса оценка состава кишечной микробиоты, а также уровней триметиламин-N-оксида и липополисахарида является перспективным инструментом изучения деталей патогенеза и их таргетной коррекции.

2. Состав кишечной микробиоты может являться новой терапевтической мишенью в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, а также показателем для мониторинга коррекции бактериального состава.

3. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса для оценки состояния системного вялотекущего воспаления целесообразно определение относительной представленности родов *Haemophilus*,

Faecalibacterium, Oscillospira, Pseudomonas, Eubacterium, Peptococcus.

4. Изучение относительной представленности родов *Gemmiger, Eubacterium, Roseburia, Oscillospira, Lactobacillus, Faecalibacterium, Lachnoclostridium* и неклассифицированного рода семейства *Lachnospiracea,* ассоциированных с уровнем маркеров фиброза миокарда или объемом внеклеточного матрикса, целесообразно для детализации патогенеза фиброза миокарда при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования Scopus и Web of Science:

1. **Кабурова А.Н.** Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса / Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., Яфарова А.А., Корецкий С.Н., Покровская М.С., Макаров В.В., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Ефимова И.А., Серебрянская З.З. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2022. – Т.21, №9. – С.13-22.

2. Drapkina O.M. Targeting Gut Microbiota as a Novel Strategy for Prevention and Treatment of Hypertension, Atrial Fibrillation and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspectives / Drapkina O.M., Yafarova A.A., **Kaburova A.N.**, Kiselev A.R. // Biomedicines – 2022. Т.10, №8. – С.1-17.

3. **Кабурова А.Н.** Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / **Кабурова А.Н.**, Драпкина О.М., Юдин С.М., Корецкий С.Н., Макаров В.В., Покровская М.С., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Ефимова И.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2021, Т.20, №4. – С.58-66.

4. **Кабурова А.Н.** Связь состава микробиоты кишечника с объемом внеклеточного матрикса, оцененного методом Т1-картирования миокарда, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / **Кабурова А.Н.**, Драпкина О.М., Юдин С.М., Корецкий

С.Н., Макаров В.В., Покровская М.С., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Вишнякова М.В., Ефимова И.А., Абраменко А.С // Профилактическая медицина – 2021. Т.24, №11. – С.28-35.

5. Драпкина О.М. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей / Драпкина О.М., **Кабурова А.Н**. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2016, Т.12, №1. – С.66-71.

6. Драпкина О.М. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии / Драпкина О.М., **Кабурова А.Н.** // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2020; Т.16, №2. – С. 277-285.

Тезисы:

7. **Kaburova A.N.** Serum Trimethylamine N-Oxide levels and 16S rRNA gut microbiota profiling in patients with heart failure and preserved ejection fraction and healthy individuals / **Kaburova A.N.**, Poyarkov S.V., Makarov V.V., Drapkina O.M., Uydin S.M., Pokrovskaya M.S., Koretsky S.N., Efimova I.A., Matskevich L.A., Gomiranova N.V. // ESC Congress 2019 together with the World Congress of Cardiology. 31 August – 04 September 2019, Paris, France. European Heart Journal – 2019. – Vol. 40, Issue Suppl._1. ehz747.0060. P.62

8. **Kaburova A.N.** The link between left ventricular extracellular volume determined by T1 myocardial mapping and gut microbiota composition in individuals with heart failure and preserved ejection fraction / **Kaburova A.N.**, Drapkina O.M., Uydin S.M., Vishnyakova M.V., Pokrovskaya M.S., Koretsky S.N., Abramenko A.S., Chermensky G.V., Efimova I.A., Makarov V.V. // ESC Congress 2020 (Online). 29 August – 02 September 2020. European Heart Journal – 2020. – Vol. 41, Issue Suppl._2. ehaa946.0864. P.864.

9. **Kaburova A.N.** The relationship between the key markers of myocardial fibrosis and gut microbiota composition in patients with heart failure and preserved ejection fraction / **Kaburova A.N.**, Drapkina O.M., Uydin S.M., Pokrovskaya M.S., Koretsky S.N., Efimova I.A., Makarov V.V. // ESC Congress 2020 (Online). 29 August – 02 September 2020. European Heart Journal – 2020. – Vol. 41, Issue Suppl._2. ehaa946.0861. P.861.