

УДК 616.1-072.7:796

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА И ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КАК ОПОРНЫЕ ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ФОНЕ РЕГУЛЯРНОГО ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА

¹Терещенко Ю.В., ¹Исаева А.С., ¹Ахмедов В.А., ²Лялюков А.В.

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, e-mail: j_tereschenko@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Сочинский государственный университет» Минобрнауки России, Сочи

У многих молодых людей, самостоятельно занимающихся в фитнес-центрах и тренажерных залах, имеется потенциальный риск перенапряжения сердечно-сосудистой системы. Цель исследования – оценить функциональное состояние и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у молодых мужчин, регулярно занимающихся кросс-фитом. Проведено обследование 352 здоровых мужчин добровольцев в возрасте от 30 до 45 лет, регулярно занимающихся кросс-фитом. Показано, что у каждого пятого обследованного мужчины имелись признаки изменения вегетативной реактивности, при этом в 5,4% случаев имели место начальные изменения вегетативной регуляции; в 2,0% случаев было отмечено отчетливое вовлечение регуляторных механизмов; в 13,9% случаев отмечался атипичный тип реагирования. Использование нейрометаболического комплекса «Кокарнит» в рамках клинического наблюдения показало положительное влияние коррекции вегетативной дисфункции на характеристики диастолы у лиц в возрасте 30–45 лет на фоне регулярных физических нагрузок: в 71,4% случаев были отмечены гемодинамически более выгодные изменения исходно нормальной диастолической функции, а также в 78,6% случаев наблюдалась нормализация кардиоваскулярных вегетативных тестов при повторном суточном мониторинге ЭКГ, что можно быть обусловлено более согласованной работой звеньев вегетативной нервной системы под влиянием компонентов используемого комплекса.

Ключевые слова: диастолическая функция левого желудочка, вегетативная регуляция сердечной деятельности, вегетативные пробы, Кокарнит

DIASTOLIC HEART FUNCTION AND AUTONOMIC REGULATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AS REFERENCE POINTS FOR METABOLIC SUPPORT DURING THE REGULAR TRAINING PROCESS

¹Tereschenko Yu.V., ¹Isaeva A.S., ¹Akhmedov V.A., ²Lyalyukov A.V.

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, e-mail: j_tereschenko@mail.ru;

²Sochi State University of the Ministry of science and higher education of Russia, Sochi

Many young people working out on their own in fitness centers and gyms have a potential risk of overstraining the cardiovascular system. The aim of research was to assess the functional state of the cardiovascular system in young men who regularly engage in cross-fit. In this study we have evaluated 352 healthy male volunteers aged 30 to 45 years old, who was regularly engaged in cross-fit training. It was shown that every fifth evaluated man had the signs of changes in autonomic reactivity, while in 5.4% of cases there were found initial changes in autonomic regulation; in 2.0% of cases, a distinct involvement of regulatory mechanisms was noted, and in 13.9% of cases, an atypical type of response was noted. The use of the neurometabolic complex «Cocarnit» during the clinical observation have shown a positive effect of the correction of autonomic dysfunction on the characteristics of diastole in persons aged 30–45 years, compared with regular physical activity alone. In 71.4% of cases, hemodynamically more favorable changes in the initially normal diastolic function were noted, and also in 78.6% of cases, normalization of cardiovascular autonomic tests was observed with repeated daily ECG monitoring, which can be due to a more coordinated work of the autonomic nervous system links under the influence of the components of the complex used.

Keywords: left ventricular diastolic function, vegetative regulation of heart activity, vegetative tests, Cocarnit

При регулярной физической активности – занятиях физической культурой и спортом – значительные нагрузки испытывает не только костно-мышечная, но и сердечно-сосудистая система (ССС). Известно, что высокая интенсивность тренировочного процесса приводит к адаптивным функциональным и структурным изменениям СССР [1, 2]. При этом ключевым условием успешной адаптации СССР

к нагрузкам является сбалансированная работа всех звеньев вегетативной нервной системы. Вызванное физической нагрузкой увеличение сердечного выброса чаще всего связывают с увеличением частоты сердечных сокращений, усилением систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и расширением сосудов системного кровообращения. Важным условием обеспечения достаточного сердечного вы-

броса на фоне физических нагрузок является адекватное наполнение сердца в диастолу [3, 4]. Для метаболической поддержки нормальной диастолы у лиц, регулярно занимающихся физической культурой и спортом, необходимо влияние на вегетативную регуляцию и процессы репарации.

Важно отметить, что значительная группа взрослых лиц, самостоятельно занимающихся в фитнес-центрах и тренажерных залах, а также других учреждениях, которые нельзя отнести к спортивным, полностью выпадает из поля зрения врачей. Не секрет, что эта категория людей не всегда пользуется услугами инструкторов, самостоятельно подбирая вид и режим физических нагрузок, имея потенциальный риск перенапряжения ССС. С одной стороны, физически активный образ жизни является несомненным благом для здоровья. Некурящие, регулярно посещающие спортзал молодые люди с нормальным весом определенно считаются наиболее здоровой категорией населения, имеющей низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Но, с другой стороны, убежденность в том, что «спорта много не бывает», в совокупности с неизбежными жизненными стрессами и перегрузками на фоне регулярного интенсивного неконтролируемого тренировочного процесса ставят вопрос о функциональном состоянии и адаптационных возможностях ССС у этой категории людей. Однако данные исследований в этой области пока единичные и разрозненные.

Цель исследования: оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у молодых мужчин, регулярно занимающихся кросс-фитом.

Материалы и методы исследования

В период с 2018 по 2020 г. обследовано 352 здоровых добровольца в возрасте от 30 до 45 лет (средний возраст 38 (31; 43) лет), регулярно (2–3 раза в неделю) занимающихся кросс-фитом, который представляет собой тренировки с комбинацией силы и выносливости и не является спортивной деятельностью. На данном этапе наблюдались только мужчины, чтобы исключить влияние циклических гормональных процессов, происходящих у женщин.

Общие критерии включения: возраст 30–45 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Общие критерии исключения: наличие заболеваний/состояний, требующих постоянной или временной терапии, а также любые острые или обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; тяжелые сопутствующие заболевания; прием любых ле-

карственных препаратов; злоупотребление или подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.

Все обследованные лица имели нормальный индекс массы тела (ИМТ). Средний рост составил 178 (169; 191) см. ИМТ в среднем по группе составил 22,1 (20,1; 24,2) кг/м²; систолическое артериальное давление – 110 (92; 118) мм рт. ст., диастолическое артериальное давление – 70 (60; 80) мм рт. ст. У всех обследованных лиц отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания и никто из них не курил.

Всем наблюдаемым пациентам был проведен клинический осмотр и рутинные исследования ССС: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ и эхоплеркардиография (ЭхоКГ). Анализ ЭКГ проводился по стандартной методике. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием оборудования компании «ИНКАРТ» на следующие после очередной тренировки сутки. При оценке результатов проводился стандартный анализ тренда ЧСС с определением средней ЧСС в периоды бодрствования и сна, максимального и минимального уровня ЧСС, а также циркадного индекса; нарушений ритма и проводимости, пауз ритма и девиаций сегмента ST. Также в протокол суточного мониторирования ЭКГ были включены кардиоваскулярные вегетативные тесты Ewing et al.: проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, активная ортостатическая и кистевая изометрическая пробы [5]. Эхокардиографическое обследование проводилось на сканерах экспертного класса в соответствии с национальными и международными рекомендациями.

Занятия кросс-фитом проходили 3 раза в неделю по 1 часу и включали метаболические тренировки (кардионагрузку), гимнастику (упражнения с собственным весом, тренировка баланса, координации, точности и ловкости) и работу с отягощением (упражнения со штангой или любым другим отягощением, с целью развития силы, мощности и активации крупной мускулатуры). В занятии был 1 круг, включающий большое количество упражнений, которые необходимо сделать за минимальное время для тренирующихся, при этом переходить к следующему заданию можно лишь тогда, когда они закрывали предыдущее упражнение. Нагрузку на мышцы делили и чередовали следующим образом: кардио (скакалка, бег, езда на велосипеде), толкающие (отжимания, жимы), тянущие (различные виды тяг, подтягиваний), упражнения на нижнюю группу мышц (прыжки, выпады, приседания).

Из когорты обследованных пациентов с признаками изменения вегетативной реактивности по результатам кардиоваскулярных вегетативных проб было выбрано 75 человек, которые были разделены на две группы. Первая группа (основная, $n = 42$) продолжила курс тренировок с метаболической поддержкой, вторая группа (контрольная, $n = 33$) – без метаболической поддержки. Обе группы были сопоставимы по возрасту и результатам обследования. В качестве медикаментозной поддержки был использован оригинальный витаминно-метаболический комплекс с доказанной вегетотропной активностью «Кокарнит» («World Medicine»). Этот комплекс представляет собой рациональную комбинацию динатрия аденозинтрифосфата тригидрата (АТФ – 10 мг) и трех витаминов группы «В»: кокарбоксилазы (вит. В1 или тиаминдифосфат – 50 мг), никотинамида (вит. В3 или РР – 20 мг) и цианокобаламина (вит. В12 – 0,5 мг) в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения. Указанный витаминно-метаболический комплекс вводился 1 раз в сутки внутримышечно, 6 инъекций на курс. Среди множества эффектов АТФ и витаминов В1, В3 и В12 наиболее важными в данном случае явились следующие. Аденозин, образующийся из АТФ, воздействуя на пуриnergические рецепторы, регулирует проводимость нервов, способствуя нейропротекторному и анальгезирующему действию, воздействует на электрофизиологические свойства миокарда (К-На-насосы). В малых дозах аденозин, действуя через аденозиновые рецепторы, стимулирует выделение антиноцицептивных нейротрансмиттеров и подавляет выделение ноцицептивных. АТФ является основным внутриклеточным источником энергии, а также выполняет обширные внеклеточные функции, включая увеличение проницаемости кальция в скелетных мышцах и расширение сосудов. Постоянный прием АТФ увеличивает способность к синтезу АТФ в эритроцитах, способствует увеличению притока крови к работающим мышцам, снижению утомляемости и увеличению пиковой мощности во время более поздних циклов повторных тренировок у спортсменов [6]. В исследованиях установлено, что АТФ высвобождается из коронарного эндотелия и эритроцитов в ответ на напряжение, возникающее в результате изменений кровотока и гипоксии. Интракоронарный АТФ, а также аденозин вызывают максимальное расширение коронарных сосудов у человека. Таким образом, АТФ является одним

из факторов, контролирующих коронарный кровоток во время тренировок. Аденозин может высвобождаться непосредственно из кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток после внутри- и внеклеточного распада АТФ соответственно. Инфузия аденозина в низких дозах уменьшает ишемическую нагрузку и улучшает систолическую функцию левого желудочка у пациентов с ишемией миокарда, вызванной физической нагрузкой [7].

Кроме того, входящий в состав Кокарнита витамин В1 (кокарбоксилаза, или тиамин пиродифосфат) уменьшает накопление пирувата и лактата в тканях после тяжелой физической нагрузки, сохраняя порог возбудимости болевых рецепторов и уменьшая чувство усталости и изнеможения. Витамин В3 (никотинамид, или витамин РР) участвует в работе дыхательных цепей и в анаболических реакциях. Витамин В3 в некоторой степени предотвращает острое клеточное повреждение. Витамин В12 (цианокобаламин) кроме прочих эффектов повышает регенераторные свойства тканей.

Повторный клинический осмотр и инструментальное обследование было проведено через 4 недели.

При обработке данных использовали пакеты прикладных программ STATISTICA 6.0, SPSS 10.05. Поскольку характер распределения был отличен от нормального, результаты представлены как Me (LQ; HQ), где Me – медиана, LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ ЭКГ показал, что среди всех обследованных лиц в 33,2% случаев имелась умеренная брадикардия: ЧСС в среднем по группе была 56 (53; 64) уд/мин. Других изменений ЭКГ, характерных для тренировочного процесса, не наблюдалось.

Оценка результатов суточного мониторинга ЭКГ показала, что у обследованных молодых людей наблюдалась преимущественно синусовая брадикардия в течение всех суток с адекватным приростом ЧСС на физическую нагрузку. Так, средняя ЧСС в период бодрствования составила 62,3 (59,2; 65,7) уд/мин, в период сна – 44,8 (41,9; 52,7) уд/мин с достаточным снижением ЧСС в ночные часы (ЦИ 1,29 (1,25; 1,44)). Минимальная ЧСС не выходила за рекомендуемую границу нормы (44 (40; 49) уд/мин). Диагностически значи-

мой эктопической активности, нарушений проведения, пауз ритма продолжительностью более 2 секунд не наблюдалось. Динамика сегмента ST была без особенностей. Анализ статистических параметров variability сердечного ритма в 40,1% случаев показал незначительное усиление парасимпатических влияний на ритм сердца (RMSSD 45 (39; 55) мс, pNN50 27 (23; 35)%) с нормальным диапазоном колебаний ЧСС в течение суток (SDNN 172 (149; 179) мс), в то время как среднесуточные показатели симпатических влияний находились в пределах нормы.

При анализе результатов ЭхоКГ все морфометрические параметры левого желудочка (ЛЖ) находились в коридоре референсных значений (МЖП 0,80 (0,75; 0,90) см, задняя стенка ЛЖ 0,83 (0,75; 0,87) см, конечный диастолический размер 4,78 (4,55; 5,10) см, фракция выброса 67 (62; 76)%, индекс относительной толщины 0,36 (0,33; 0,39), индекс объема левого предсердия – 22 (16; 25) мл/м²). Все обследованные мужчины имели нормальный геометрический паттерн ЛЖ. При оценке диастолической функции по классическому алгоритму в 100% случаев в этой категории пациентов диастолическое наполнение было нормальным, так как все оцениваемые параметры – индекс объема левого предсердия, соотношения E/A, E/e', скорость движения фиброзного митрального кольца, кровотока в легочных венах, время замедления фазы раннего наполнения ЛЖ, время изоволюмического расслабления, скорость потока трикуспидальной регургитации и скорость распространения трансмитрального потока в полости ЛЖ – находились в пределах нормы.

Наиболее интересными оказались результаты анализа кардиоваскулярных вегетативных проб. Оценка полученных коэффициентов показала, что у каждого пятого обследованного мужчины (в 21,3% случаев) имелись признаки изменения вегетативной реактивности, при этом в 5,4% случаев имели место начальные изменения вегетативной регуляции; в 2,0% случаев было отмечено отчетливое вовлечение регуляторных механизмов и в 13,9% случаев отмечался атипичный тип реагирования, наиболее характерный для лиц молодого возраста из-за избыточного симпатического обеспечения. Здесь необходимо подчеркнуть, что нормативы показателей этого тестирования, разработанные Ewing et al. (1986), имеют односторонние пороговые значения и выход теста за пороговое значение оценивается как патологический лишь в случае его чрезмерного уменьшения.

Исключение составляет только реакция систолического АД при активной ортостатической пробе, которая считается патологической в случае чрезмерного возрастания на 3-й минуте ортостаза (более 25 мм рт. ст.). Таким образом, даже при стандартном подходе к оценке полученных коэффициентов можно сделать вывод о достаточно частом наличии напряжения адаптивных механизмов у мужчин 30–45 лет. Напряжение адаптационных возможностей организма на фоне неконтролируемого тренировочного процесса, по всей видимости, проявляется дизрегуляцией работы сосудистого компонента ССС, что, с одной стороны, в последующем может привести к дебюту артериальной гипертензии, с другой стороны, подчеркивается необходимость контроля влияния регулярных физических нагрузок не только на ЧСС, но и на артериальное давление.

Необходимо отметить, что лицам молодого возраста с признаками вегетативной дисфункции свойственна гиперреактивность отделов вегетативной нервной системы, что требует усовершенствования существующей системы оценки вегетативных тестов. Безусловно, частота ритма сердца является суммарным эффектом регуляции не только одного вегетативного отдела нервной системы, участвуют также другие экстра- и интракардиальные механизмы. Возможно, что грань между работой всех этих механизмов регуляции в режиме адаптации (приспособления к меняющимся условиям среды, в первую очередь к физической нагрузке) или компенсации (поддержании функций органа при его повреждении или перегрузке) настолько же тонка, как и грань между нормой и патологией.

Среди лиц, продолживших тренировочный процесс на фоне метаболической поддержки, несмотря на исходные нормальные показатели диастолической функции ЛЖ, в 71,4% случаев было отмечено увеличение вклада пассивного наполнения (пик E трансмитрального кровотока) ЛЖ и, соответственно, уменьшение вклада активного наполнения (пик A трансмитрального кровотока) (табл. 1). Кроме того, выявлено некоторое уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и увеличение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'). Таким образом, даже в рамках нормальной диастолической функции на фоне метаболической поддержки тренировочного процесса у лиц данной возрастной категории происходят гемодинамически более выгодные сдвиги.

Таблица 1

Динамика показателей диастолической функции сердца до и после курса физических тренировок у респондентов основной и контрольной групп

Параметр	Основная группа (n = 42)		p ₁	Контрольная группа (n = 33)		p ₂
	Исходные данные	После курса		Исходные данные	После курса	
E	89 (84; 98)	94 (90; 102)	0,018	88 (82; 97)	89 (81; 95)	0,112
A	54 (47; 61)	50 (45; 60)	0,041	56 (49; 61)	56 (47; 62)	0,612
E/A	1,63 (1,58; 1,64)	1,84 (1,64; 1,92)	0,031	1,60 (1,59–1,65)	1,59 (1,53; 1,64)	0,594
e'	16	19	0,059	16	15	0,772
E/e'	5,5	5,0	0,229	5,5	5,6	0,425
IVRT	79	72	0,061	78	77	0,654

Примечание. E – скорость трансмитрального кровотока в фазу пассивного наполнения ЛЖ, см/с; A – скорость трансмитрального кровотока в фазу активного наполнения ЛЖ, см/с; e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, p-level для статистического критерия Уилкоксона (p₁ – различия в основной группе, p₂ – в контрольной группе).

Таблица 2

Динамика показателей кардиоваскулярных вегетативных проб до и после курса физических тренировок у респондентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 42)		p ₁	Контрольная группа (n = 33)		p ₂
	Исходные данные	После курса		Исходные данные	После курса	
К. ГД	1,46 (1,15; 1,77)	1,60 (1,35; 1,84)	0,281	1,48 (1,17; 1,77)	1,50 (1,18; 1,73)	0,768
К. Вальс.	1,57 (1,34; 1,70)	1,68 (1,49; 1,79)	0,411	1,60 (1,32; 1,76)	1,64 (1,46; 1,77)	0,134
К. 30:15	1,06 (1,01; 1,09)	1,12 (1,07; 1,15)	0,365	1,05 (1,00; 1,08)	1,10 (1,03; 1,14)	0,615
АОП (САД)	11 (6; 15)	8 (5; 9)	0,037	10 (6; 13)	13 (9; 15)	0,166
КИН (ДАД)	17 (13; 19)	20 (15; 25)	0,012	16 (13; 18)	14 (11; 16)	0,218

Примечание. К. ГД – коэффициент пробы с глубоким дыханием; К. Вальс. – коэффициент пробы Вальсальвы; К. 30:15 – коэффициент 30:15 в активной ортостатической пробе; АОП (САД) – изменение систолического артериального давления во время активной ортостатической пробы, мм рт. ст.; КИН (ДАД) – изменения диастолического артериального давления во время кистевой изометрической нагрузки, мм рт. ст. p-level для статистического критерия Уилкоксона (p₁ – различия в основной группе, p₂ – в контрольной группе).

Также среди представителей основной группы в 78,6% случаев наблюдалась нормализация кардиоваскулярных вегетативных тестов при повторном суточном мониторинговании ЭКГ, что может быть обусловлено более согласованной работой звеньев вегетативной нервной системы под влиянием компонентов используемого комплекса (табл. 2). Наиболее значимая динамика отмечалась со стороны артериального давления в активной ортостатической пробе и при кистевой изометрической нагрузке, что свидетельствует о сбалансированном взаимодействии звеньев ССС на фоне метаболической поддержки тренировочного процесса.

Таким образом, данное клиническое наблюдение позволяет предположить эффективность витаминно-метаболического комплекса «Кокарнит» в качестве медикаментозной поддержки нормальных регуляторных процессов на фоне регулярного тренировочного процесса.

Выводы

1. У лиц молодого возраста 30–45 лет целесообразен индивидуальный подбор тренировок с обязательным контролем не только ЧСС, но и артериального давления.
2. У данной категории лиц с признаками изменения вегетативной реактивности по результатам кардиоваскулярных вегета-

тивных проб тренировочный процесс целесообразно проводить на фоне метаболической поддержки.

3. В качестве средства для медикаментозной поддержки тренировочного процесса у данной категории лиц может быть использован витаминно-метаболический комплекс «Кокарнит» («World Medicine»).

Список литературы

1. Andre La Gerche, Dhruvo J. Rakhit, Guido Claessen. Exercise and right ventricle: a potential Achilles' heel. *Cardiovascular research*. 2017. No. 113. P. 1499–1508.
2. Cho J.Y., Kim K.H., Rink L. et al. University athletes and changes in cardiac geometry: insight from the 2015 Gwangju Summer Universiade. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2019. No. 20. P. 407–416. DOI: 10.1093/ehjci/jez196.
3. Pearson M.J., Mungovan S.F., Smart N.A. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017. Vol. 22 No. 2. P. 229–242. DOI: 10.1007/s10741-017-9600-0.
4. Hernandez-Suarez D.F., Kim Y., López F.M., Ramakrishna H. López-Candales A. Qualitative Assessment of Color M-Mode Signals in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function: A Proof of Concept Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019. No. 8, Jun. pii: S1053-0770(19)30510-5.
5. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тихоненко В.М. Исследование и оценка вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторирования ЭКГ и АД. СПб., 2013. 96 с.
6. Chad M. Kerksick, Colin D. Wilborn, Michael D. Roberts, Abbie Smith-Ryan, Susan M. Kleiner, Ralf Jäger, Rick Collins, Mathew Cooke, Jaci N. Davis, Elfege Galvan, Mike Greenwood, Lonnie M. Lowery, Robert Wildman, Jose Antonio & Richard B. Kreider. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018; 15: 38. DOI: 10.1186/s12970-018-0242-y.
7. Ewa Anna Zarębska, Krzysztof Kusy, Ewa Maria Słomińska, Łukasz Kruszyna, Jacek Zieliński. Alterations in Exercise-Induced Plasma Adenosine Triphosphate Concentration in Highly Trained Athletes in a One-Year Training Cycle. *Metabolites*. 2019 Oct; 9(10): 230. DOI: 10.3390/metabo9100230.