



Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни

О.Ю. Зольникова*, М.С. Решетова, М.Н. Иванова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить информацию о возможностях применения метаболомного профилирования для выявления биомаркеров различных заболеваний внутренних органов.

Основные положения. Новое диагностическое направление связано с высокочувствительным спектральным анализом молекул-биомаркеров. В обзоре литературы обсуждаются некоторые из последних достижений с акцентом на применение метаболомики для выявления основных метаболомных изменений при различных заболеваниях. Обсуждается возможность поиска диагностических маркеров при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, респираторной и сердечно-сосудистой систем, в онкологии, эндокринологии, неврологии. Эти результаты определяют и новые потенциальные терапевтические стратегии, делая метаболомику полезной для широкого круга биомедицинских и фармацевтических исследований.

Заключение. Новые данные об изменении метаболомного профиля при разных нозологических формах помогут улучшить понимание патогенеза заболеваний. И разработать новые терапевтические подходы в лечении, учитывая данные индивидуальных характеристик пациента, выявляемые с помощью актуальных молекулярных технологий. Результаты метаболомных исследований могут быть применимы и в качестве мониторинга результатов лечения.

Ключевые слова: метаболиты, метаболомное профилирование, биомаркеры, масс-спектрометрия, жидкостная хроматография, мониторинг лечения

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Решетова М.С., Иванова М.Н., Ивашкин В.Т. Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(1):46–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52>

Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes

Oxana Yu. Zolnikova*, Maria S. Reshetova, Marina N. Ivanova, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. This review will demonstrate possibilities of using metabolomic profiling to identify biomarkers of various internal organs diseases.

Key points. A new diagnostic direction is associated with high-sensitive spectral analysis of biomarker molecules. This review will discuss some of the latest advances with an emphasis on the use of metabolomics to identify major metabolic changes in various diseases. The possibility of finding diagnostic markers in diseases of the gastrointestinal tract, respiratory and cardiovascular systems, in oncology, endocrinology, neurology are discussed. These results define new potential therapeutic strategies, making metabolomics useful for a wide range of biomedical and pharmaceutical research.

Conclusion. Metabolomic profile changes in different types of diseases will help to improve understanding of the pathogenesis. New therapeutic approaches may be developed. They will take into account individual characteristics of the patient, identified by using current molecular technologies. The results of metabolomic studies can be used to monitor treatment outcomes.

Keywords: metabolites, metabolomic profiling, biomarkers, mass spectrometry, liquid chromatography, treatment monitoring

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

For citation: Zolnikova O.Yu., Reshetova M.S., Ivanova M.N., Ivashkin V.T. Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):46–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52>

Метаболомные исследования — сравнительно новое и активно развивающееся научное направление, которое использует передовые методы аналитической химии и вычислительных технологий для описания сложных биохимических процессов. В настоящее время метаболомика находит применение во многих областях науки, включая здоровье человека, разработку лекарственных средств, микробиологию, пищевую промышленность. Разнообразие областей применения метаболомных исследований обусловлено возможностью анализа широкого спектра субстратов, включая твердые вещества (ткани, почва и др.), жидкости (биологические жидкости, вода) и газы (выдыхаемый воздух, запахи). Исследования могут выполняться как *in vivo* (с визуализацией определенных групп клеток) так и *in vitro* (с использованием экстрактов или биожидкостей) [1–4]. Основными аналитическими платформами для изучения метаболома выступают ядерно-магнитно-резонансная (ЯМР) спектроскопия, газовая хроматография масс-спектрометрия (ГХ-МС) и жидкостная хроматография МС (ЖХ-МС) [2]. Зачастую их сочетают между собой, что позволяет точно идентифицировать метаболиты в различных биообразцах и значительно расширить их изучаемый спектр. Метаболомные исследования условно подразделяют на метаболомное профилирование и целевой метаболомный анализ [3]. Профилирование используют, как правило, для поиска различий метаболома при разных нозологических формах. Целевой анализ проводят для определения конкретных метаболитов [4, 5]. На практике профилирование метаболома, как правило, предшествует дальнейшим целевым исследованиям. Фундаментальная основа такого диагностического подхода состоит в том, что продукция каждого метаболита обусловлена течением определенных биохимических реакций в организме, что позволяет использовать некоторые молекулы, имеющие высокую специфичность, в качестве биомаркеров.

Метаболомные исследования в гастроэнтерологии

В ходе исследований с помощью ЯМР высокого разрешения с вращением под магическим углом (HR-MAS) была проведена оценка уровня метаболитов при хроническом и остром панкреатите. Исследование продемонстрировало корреляцию изменений метаболомного профиля и воспалительных изменений поджелудочной железы. При остром некротизирующем панкреатите наблюдалось повышение уровня аминокислот (лейцина, изолейцина, валина) и снижение уровня таурина и жирных кислот по сравнению с хроническим панкреатитом. Авторы предположили, что данные изменения могут являться потенциальными метаболомными маркерами при проведении дифференциального диагноза между хроническим и острым панкреатитом [6]. Также описана работа, посвященная выделению

биомаркеров экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). По результатам анализа в группе пациентов с ЭНПЖ наблюдалось повышение уровня фосфатидилсерина и фосфатидилхолина, пентазина и пептида, состоящего из аргинина, треонина и пролина [7].

В поисках специфичных метаболитов сыворотки крови, способных помочь в прогнозировании возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), сопоставлены изменения микробиоты кишечника и метаболомные профили пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и группы контроля. Каждый образец стула подвергали метагеномному секвенированию и метаболомному анализу с использованием ГХ-МС. В результате исследования было продемонстрировано отличие метаболома у пациентов с ВЗК от группы здоровых добровольцев. На основе обобщения данных секвенирования и метаболомного анализа идентифицированы 122 ассоциации между бактериальным и метаболомным профилем. Одной из важных находок послужила обнаруженная корреляция изменений метаболитов с уменьшением таксономического биоразнообразия кишечника у пациентов с ВЗК [8]. В систематическом обзоре 2020 года обобщены наблюдения 64 исследований, направленных на изучение метаболома различных биологических сред организма у пациентов с ВЗК. Авторы обращают внимание, что при выборе материала для исследования необходимо учитывать высокую лабильность метаболомных показателей мочи и кала в зависимости от диеты пациента. Сыворотка и плазма крови в данном случае более медленно реагируют на изменения в рационе питания и могут нести в себе более статичную информацию о метаболомном профиле и о системном метаболизме в целом (табл. 1) [9]. В работах, описывающих анализ метаболитов крови пациентов с ВЗК, наблюдалась изменения уровня аминокислот с разветвленной цепью. Так, в группах пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом выявлено повышение уровня изолейцина, лейцина и валина по сравнению с группой контроля. 3-гидроксибутират, продукт распада перечисленных выше аминокислот, был повышен в 5 наблюдениях у пациентов с язвенным колитом. В то же время уровень глутамина при ВЗК был снижен, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении синтеза белков плотных контактов и нарушении целостности кишечной стенки. Наблюдалось увеличение отношения уровня кинуренина и триптофана. Уровни липидов, арахидоновой кислоты и арахидоната менялись разнонаправленно в образцах крови и кала, демонстрируя более низкие значения в крови и повышаясь в образцах стула [9].

В исследовании пациентов с целиакией определено повышение содержания индолкарбоновых (индолуксусной и индолпропионовой кислоты) и дикарбоновых кислот (янтарной и fumarовой

Таблица 1. Изменения метаболома при ВЗК [9]

Биологический субстрат	Выявленные изменения метаболома
Кал	↑ Ацилкарнитины, Лизофосфохолины, Триацилглицериды ↓ Первичные и вторичные желчные кислоты ↓ КЦЖК Аминокислоты: ↑ Лейцин, Изолейцин, Валин ↑ Аланин, Глицин, Лизин, Фенилаланин, Таурин, Тирозин
Моча	↑ Цитрат, Сукцинат ↓ Формиат, Гиппурат, Тригонеллин ↓ КЦЖК Аминокислоты: ↓ Аланин, Таурин, Аспарагин, Глицин
Кровь	↑ 3-Гидрокси-бутират ↑ Продукты катаболизма триптофана ↓ Арахидоновая кислота Аминокислоты: ↑ Изолейцин ↓ Триптофан ↓ Глутамин, Гистидин ↓ Лейцин, Изолейцин, Валин
Биопсийный материал	↓ Холин, Глиатилин ↓ Миоинозитол Аминокислоты: ↑ Аспарат ↓ Лейцин, Изолейцин, Валин ↓ Аланин, Глутамин, Глутамат
Выдыхаемый воздух	↑ Пентан ↓ Сероводород

кислот). Индоловые кислоты являются метаболитами триптофана, имеют потенциальное нейропротективное действие и призваны предотвращать развитие окислительного стресса. Повышение ди-карбоновых кислот некоторыми авторами расценивается в качестве маркера гипоксии [10].

Большой интерес представляет изучение метаболомного профиля у пациентов с заболеваниями печени. Отмечено, что уровень гликохолевой кислоты, таурохолевой кислоты, фенилаланина, аминокислот с разветвленной цепью нарастает с увеличением тяжести заболевания от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), НАСГ-цирроз, в то время как значения глутатиона при этих нозологических формах снижаются ($p < 0,001$ для каждого состояния) [11, 12].

Метаболомные исследования в пульмонологии

На сегодняшний день исследований метаболома у пациентов с заболеваниями органов дыхания описано немного. Часто речь идет об изучении летучих органических соединений в концентрате выдыхаемого воздуха. В образцах выдыхаемого воздуха больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА) и здоровых добровольцев было идентифицировано 9 соединений (2,3-дигидро-1-инден-1-он, этил цитрат, деканол-1, 2-феноксизтанол и др.), обладающих наибольшей значимостью в дифференциальной диагностике групп. Математический анализ полученных данных позволил разделить здоровых

и больных БА с точностью 75 %, здоровых и больных ХОБЛ с точностью 85 %, больных БА и ХОБЛ с точностью 83 % [13]. По мнению К. Bowerman et al., спектр метаболомного профиля сыворотки крови при ХОБЛ объединяет 46 % липидов, 20 % ксе-нобиотиков и 20 % метаболитов, связанных с аминокислотами, включая N-ацетилглутамат и его аналог N-карбамоилглутамат [14]. В проведенных исследованиях выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между метаболитами глицерофосфолипидов и трех продуктов окислительного стресса (супероксиддисмутаза (SOD), миелопироксидаза (MPO) и 8-изопростогландин F2 α (8-изо-PGF2 α)). Наряду с этим было обнаружено, что диагностические значения SOD, MPO и 8-iso-PGF2 α в мокроте проявляют высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании тяжести течения ХОБЛ [15].

В серии работ, проведенных у пациентов с БА, наиболее измененными путями метаболизма были биосинтез омега-6 или омега-3 жирных кислот, в том числе арахидоновой, линолевой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, а также метаболизм галактозы и цитрата [16, 17]. Измененные уровни γ -токоферола/ β -токоферола положительно коррелировали с составом кишечной микробиоты (семейство *Christensenellaceae*) [18]. Установлено существенное снижение содержания продуцируемых микробиотой короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата и бутирата), изменение их спектра и изоформ [19]. Выявлена

обратная корреляционная связь между содержанием дикарбоновых кислот (субериновой (октандиовой) и себадиновой (декандиовой)) с объемом форсированного выдоха пациентов [20–22].

К. Hasegawa et al. провели метаболомный анализ сыворотки крови младенцев с тяжелым бронхиолитом. Ученые исследовали взаимосвязь уровня 25-гидроксикальциферола (25ОНД) в сыворотке крови с метаболомом и тяжестью течения бронхиолита. Было установлено, что метаболиты (фибринопептид А, N1-метиладенозин, сфингомиелин), коррелирующие с низким уровнем 25ОНД, достоверно связаны с более частым использованием ИВЛ у этих больных. В то же время определены 6 метаболитов (1-(1-енилстеароил)-2-олеилглицерофосфорилэтаноламин (GPE), 1-(1-енилстеароил)-2-линолеил-GPE, изоурсодезоксихолат, 1-линолеил-глицерофосфат (GPA), глицерат, глицилвалин), коррелирующих с более высоким уровнем 25ОНД и низкой частотой использования ИВЛ [23].

При помощи масс-спектрометрии подтверждены различия метаболомного спектра выдыхаемого воздуха у пациентов с острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС) при COVID-19 (28 пациентов) и в отсутствие такового (12 пациентов). В ходе многомерного анализа с точностью 93 % (чувствительность 90 %, специфичность 94 %) определен характерный «отпечаток дыхания» для COVID-19. Тремя наиболее отличающимися заметными летучими соединениями у пациентов с ОРДС при COVID-19 были метилпент-2-еналь, 2,4-октадиен-1-хлоргептан и нонаналь [24].

Метаболомные исследования в кардиологии

При помощи метаболомного профилирования показан более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с триметиламин-N-оксидом (ТМАО) [25–27]. Последующие целевые метаболомные исследования позволили установить, что ТМАО является побочным продуктом триметиламина, который, в свою очередь, представляет собой продукт микробного распада карнитина, бетаина и холина, получаемых из мяса и фосфолипидов, содержащихся в рационе [28–30]. ТМАО изменяет баланс холестерина за счет нарушения активности флавиномоноксигеназы 3 [31]. Хотя роль ТМАО в физиологии человека все еще уточняется, существует большое количество доказательств, что эндогенно продуцируемый ТМАО в достаточно высоких количествах является метаболитом, провоцирующим развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы. В исследовании Х. Chen et al. продемонстрирована взаимосвязь прогрессирования атеросклероза и нарушений метаболизма жирных кислот, в первую очередь пальмитиновой кислоты, которая существенно ускоряет развитие атеросклеротических изменений путем активации воспаления и апоптоза [32].

Изменения метаболомного профиля коррелируют с тяжестью течения хронической сердечной

недостаточности (ХСН) и систолической дисфункции миокарда. Наиболее важными метаболитами в этом патогенетическом сочетании являются 2-гидроксипутират, глицин, метилмалонат и мио-инозитол [33]. У пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ выявлены более высокие концентрации ацилкарнитиннов, карнитина, бетаина и аминокислот в сыворотке при низких уровнях фосфатидилхолинов, лизофосфатидилхолинов и сфингомиелинов [34].

Метаболомные исследования в онкологии

Рак широко известен как генетическое заболевание, возникающее в результате мутаций ключевых онкогенов или опухолевых супрессоров. Однако в последние годы в понимании этого заболевания произошли существенные изменения. Отчасти это связано с «повторным открытием» двух метаболитических процессов (аэробного гликолиза и глутаминолиза), которые обнаруживаются практически во всех опухолях, а также тесно связаны с рядом известных онкогенов и онкосупрессоров [35, 36]. Выявленные с помощью метаболомных исследований онкомолекулы представляют собой эндогенные метаболиты, накопление которых инициирует и/или поддерживает рост и метастазирование опухоли. Первым подтвержденным онкометаболитом был 2-гидроксиглутарат, в высоких концентрациях обнаруживаемый в глиомах [37, 38]. Это соединение, по-видимому, косвенно изменяет паттерны метилирования гистонов, что в конечном итоге приводит к онкогенезу. Позднее в качестве онкометаболитов определены фумарат, сукцинат, сарказин, глутамин, аспаргин и лактат [35–38].

В качестве метаболитов, ассоциированных с риском развития рака легких, признаны халфенпрокс, перметрин, а также сульфон биотина, который представляет собой окисленный биотин (также известен как витамин Н). Обсуждается, что причина увеличения активности этих метаболитов связана с курением [39].

В литературе представлен анализ метаболома мочи пациентов с онкологическими и предраковыми заболеваниями верхних отделов ЖКТ [40]. В данном исследовании приняли участие 44 пациента с карциномой пищевода, 31 пациент с пищеводом Барретта и 75 здоровых людей в группе контроля. Результаты исследования продемонстрировали четкие различия метаболомного профиля исследуемых групп [40]. Большое внимание в настоящее время уделяется роли короткоцепочечных жирных кислот (бутират), индолкарбоновых (индолуксусная, индолпропионовая) и дикарбоновых кислот (янтарная, фумаровая), продуцируемых микробиотой, в патогенезе рака толстой кишки. Эти метаболиты, по мнению исследователей, обладают опухолесупрессивными свойствами, и их содержание существенно снижается при опухолевом поражении кишки [10, 41].

По мере дальнейшего изучения причинных связей становится понятно, что многие

из онкометаболитов действуют как сигнальные молекулы или структурные регуляторы, которые влияют на иммунные клетки, активацию проканцерогенных воспалительных путей, контролируя процессы клеточного деления.

Метаболомные исследования в эндокринологии

Метаболомное профилирование позволило установить в качестве прогностического маркера развития сахарного диабета (СД) изменение уровня аминокислот. В частности, повышение в сыворотке крови количества аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин) и малоизвестной аминокислоты (аминоадипиновая кислота) может быть использовано для идентификации людей с риском развития СД 2-го типа. Предполагается, что уровни этих маркеров несут прогностический потенциал задолго до начала заболевания. С одной стороны, могут быть связаны с диетическими факторами, а с другой — быть обусловленными изменением состава микробиоты кишечника (снижением содержания *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*). Последний фактор, в свою очередь, может способствовать развитию инсулинорезистентности и диабета [42–44].

Метаболомные исследования в неврологии

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, опосредуются развитием митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. Наряду с этим у пациентов выявлен ряд характерных изменений в метаболомном профиле. Так, при болезни Паркинсона нарушен метаболизм аминокислот, жирных кислот, глутатиона, что свидетельствует в пользу повышенного оксидативного стресса, наличия нейровоспаления, а также нарушения регуляции глюкозы [45]. R. He et al. установили корреляционные связи между содержанием гомованилиновой кислоты (метаболита дофамина) и имеющимися у пациентов двигательными нарушениями [46]. В качестве предикторов развития болезни Альцгеймера обсуждается изменение содержания в сыворотке крови уровней церамида,

сфингомиелина и фосфатидилхолина. Некоторые из этих метаболитов коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений и могут выступать в качестве маркеров прогрессирования заболевания [47].

При демиелинизирующих заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе, метаболомный профиль характеризуется увеличением содержания кетоновых тел (β -гидроксibuтирата, ацетоацетата, ацетона), что связано с нарушением обмена трикарбоновых жирных кислот в митохондриях. Отмечено увеличение содержания холина и фосфолипидов, а также снижение триптофана и его нейроактивного метаболита кинуренина [47–50].

Интересные находки касаются пациентов с шизофренией. Известно, что это заболевание связано с наличием инсулинорезистентности и повышенным содержанием триглицеридов с длинноцепочечными насыщенными жирными кислотами (с 16 и более атомами углерода), а также аминокислот с разветвленной цепью (фенилаланин, тирозин, пролин, глутаминовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота). Изначально такие метаболические изменения связывали с побочными эффектами антипсихотических препаратов. В настоящее время доказано, что названные изменения характерны для всех пациентов с шизофренией, вне зависимости от проводимой медикаментозной терапии, и выступают в качестве биомаркеров заболевания. В целом известно, что для всех психозов свойственны глутамат-зависимые механизмы развития. Однако характерной и отличительной чертой шизофрении служит увеличение содержания пролина, образуемого из глутамата [47].

Заключение

Современная медицина объединяет в себе стратегию профилактики, своевременной диагностики и лечения заболеваний внутренних органов.

Метаболомные исследования, включающие всестороннюю характеристику метаболитов, все чаще проводятся для понимания механизмов развития болезни, поиска биомаркеров заболеваний, определения новых терапевтических стратегий и мониторинга результатов лечения.

Литература / References

1. Wishart D. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(7):473–84. DOI: 10.1038/nrd.2016.32
2. van de Velde B., Guillaume D., Kohler I. Supercritical fluid chromatography — Mass spectrometry in metabolomics: Past, present, and future perspectives. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020;1161:122444. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122444
3. Kelly R.S., Kelly M.P., Kelly P.T. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(12):165936. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165936
4. Ghosh T., Philtrou D., Zhang W., Kechris K., Ghosh D. Reproducibility of mass spectrometry based metabolomics data. *BMC Bioinformatics.* 2021;22(1):423. DOI: 10.1186/s12859-021-04336-9
5. Kondoh H., Kameda M., Yanagida M. Whole Blood Metabolomics in Aging Research. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):175. DOI: 10.3390/ijms22010175
6. Ma C., Tian B., Wang J., Yang G., Pan C., Lu J. Metabolic characteristics of acute necrotizing pancreatitis and chronic pancreatitis. *Mol Med Rep.* 2012;6(1):57–62. DOI: 10.3892/mmr.2012.881
7. Diaz C., Jiménez-Luna C., Diéguez-Castillo C. Untargeted metabolomics for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Med.* 2021;57(9):1–9. DOI: 10.3390/medicina57090876
8. Franzosa E.A., Sirota-Madi A., Avila-Pacheco J. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory

- bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019;4(2):293–305. DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4
9. *Gallagher K., Catesson A., Griffin J., Holmes E., Williams H.* Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. 2021;15(5):813–26. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa227
 10. *Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б.* Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Вестник Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. 2014;3:12–23. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Serum metabolome and intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2014;3:12–23 (In Russ.)].
 11. *Masarone M., Troisi J., Aglitti A., Torre P., Colucci A., Dallio M.* Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. *Metabolomics.* 2021;17(2):12. DOI: 10.1007/s11306-020-01756-1
 12. *Nimer N., Choucair I., Wang Z., Nemet I., Li L., Gukasyan J.* Bile acids profile, histopathological indices and genetic variants for non-alcoholic fatty liver disease progression. *Metabolism.* 2020; 116:154457. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154457
 13. *Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., Ревельский А.И., Родионов А.А., Ревельский И.А. и др.* Метаболомный подход в диагностике бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Российский биомедицинский журнал. 2011;4:1266–77. [Anokhina T.N., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G., Revelsky A.I., Rodionov A.A., Revelsky I.A., et al. Metabolomic approach in the diagnosis of asthma and COPD. *Russian Biomedical Journal.* 2011;4:1266–77 (In Russ.)].
 14. *Bowerman K., Rehman S., Vaughan A., Lachner N., Budden K.* Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):5886. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0
 15. *Zhu T., Li S., Wang J., Liu Ch, Gao L., Zeng Yu., et al.* Induced sputum metabolomic profiles and oxidative stress are associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity: potential use for predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J.* 2020;11(4):645–59. DOI: 10.1007/s13167-020-00227-w
 16. *Albornoz A., Alarcon P., Morales N., Uberti B., Henriquez C., Manosalva C., et al.* Metabolomics analysis of bronchoalveolar lavage fluid samples in horses with naturally-occurring asthma and experimentally-induced airway inflammation. *Res Vet Sci.* 2020;133:276–82. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.09.033
 17. *Villaseñor A., Equiluz-Gracia I., Moreira A., Wheelock C.E., Escribese M.M.* Metabolomics in the Identification of Biomarkers of Asthma. *Metabolites.* 2021;11(6):346. DOI: 10.3390/metabo11060346
 18. *Lee-Sarwar K.A., Kelly R.S., Lasky-Su J., Zeiger R.S., O'Connor G.T., Sandel M.T., et al.* Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):442–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.032
 19. *Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N., et al.* A metabolic activity of the intestinal microflora in patients with bronchial asthma. *Clinics and Practice.* 2019;9:1126. DOI: 10.4081/cp.2019.1126
 20. *Xu S., Panettieri R., Jude J.* Metabolomics in asthma: A platform for discovery. *Mol Aspects Med.* 2021;3:100990. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100990
 21. *Wang C., Jiang S., Zhang S., Ouyang Z., Wang G., Wang F.* Research Progress of Metabolomics in Asthma. *Metabolites.* 2021;11(9):567. DOI: 10.3390/metabo11090567
 22. *Papamichael M., Katsardis C., Sarandi E., Georgaki S., Frima E.S., Varvarigou A. et al.* Application of Metabolomics in Pediatric Asthma: Prediction, Diagnosis and Personalized Treatment. *Metabolites.* 2021;11(4):251. DOI: 10.3390/metabo11040251
 23. *Hasegawa K., Stewart C.J., Celedón J.C., Mansbach J.M., Tierney C., Camargo C.A.* Serum 25-hydroxyvitamin D, metabolome, and bronchiolitis severity among infants-A multicenter cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):441–5. DOI: 10.1111/pai.12880
 24. *Grassin-Delyle S., Roquencourt C., Moine P., Saffroy G., Carn S., Heming N.* Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine.* 2021;63:103154. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103154
 25. *Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B.* Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368:1575–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
 26. *Amin A.M.* Metabolomics applications in coronary artery disease personalized medicine. *Adv Clin Chem.* 2021;102:233–70. DOI: 10.1016/bs.acc.2020.08.003
 27. *Murthy V.L., Reis J.P., Pico A.R., Kitchen R., Lima J.A., Lloyd-Jones D., et al.* Comprehensive Metabolic Phenotyping Refines Cardiovascular Risk in Young Adults. *Circulation.* 2020;142(22):2110–27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047689
 28. *Koeth R. A., Wang Z., Levison B., Buffa J., Org E., et al.* Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013;19:576–85. DOI: 10.1038/nm.3145
 29. *Wang Z., Tang W., Buffa J., Fu X., Britt E., et al.* Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J.* 2014;35:904–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002
 30. *Nayor M., Brown K.J., Vasan R.S.* The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Circ Res.* 2021;128(2):287–303. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315890
 31. *Warrier M., Shih D., Burrows A., Ferguson D., Gromovsky A., Brown A., et al.* The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance. *Cell Rep.* 2015;10:326–38. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.036
 32. *Chen X., Liu L., Palacios G.* Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *Journal of Separation Science.* 2010;33:2776–83. DOI: 10.1002/jssc.201000395
 33. *Deidda M., Piras C., Dessalvi C.* Metabolomic approach to functional and metabolic myocardial changes in heart failure. *Journal of Translational Medicine.* 2015;13:297. DOI: 10.1186/s12967-015-0661-3
 34. *Zordoky B.N., Sung M.M., Ezekowitz J.* Metabolomic Fingerprint of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0124844. DOI: 10.1371/journal.pone.0124844
 35. *Wishart D.S.* Is cancer a genetic disease or a metabolic disease? *EBioMedicine.* 2015;2(6):478–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.05.022
 36. *Qu W., Oya S., Lieberman B., Ploessl K., Wang L., et al.* Preparation and characterization of L-[5-11C]-glutamine for metabolic imaging of tumors. *J Nucl Med.* 2012;53(1):98–105. DOI: 10.2967/jnumed.111.093831
 37. *Losman J.A., Looper R., Koivunen P.* (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science.* 2013;339(6127):1621–5. DOI: 10.1126/science.1231677
 38. *Zhu L., Ploessl K., Zhou R., Mankoff D., Kung H.* Metabolic Imaging of Glutamine in Cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(4):533–7. DOI: 10.2967/jnumed.116.182345
 39. *Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И.* Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. Вестник РАМН. 2016;71(3):255–60. [Lisitsa A.V., Ponomarenko E.A., Lokhov P.G., Archakov A.I. Postgenomic Medicine: Alternative to Biomarkers. *Annals of the*

- Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(3):255–60 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn64
40. Davis V.W., Schiller D.E., Eurich D. Urinary metabolomic signature of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *World J Surg Onc.* 2021;10:271. DOI: 10.1186/1477-7819-10-271
 41. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):326–44. DOI: 10.3322/caac.21398
 42. Bar N., Korem T., Weissbrod O., Zeevi D, Rothschild D., et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature.* 2020;588(7836):135–40. DOI: 10.1038/s41586-020-2896-2
 43. De Angelis M., Garruti G., Minervini F., Bonfrate L., Portincasa P., Gobetti M. The Food-gut Human Axis: The Effects of Diet on Gut Microbiota and Metabolome. *Curr Med Chem.* 2019;26(19):3567–83. DOI: 10.2174/0929867324666170428103848
 44. Chen Z.Z., Gerszten R.E. Metabolomics and Proteomics in Type 2 Diabetes. *Circ Res.* 2020;126(11):1613–27. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315898
 45. Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K., et al. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208752. DOI: 10.1371/journal.pone.0208752
 46. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:305. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00305
 47. Orešič M., Tang J., Seppänen-Laakso T., Mattila I., Saarni S.E., Saarni S.I., et al. Metabolome in schizophrenia and other psychotic disorders: a general population-based study. *Genome Med.* 2011;3(3):19. DOI: 10.1186/gm233
 48. Tripp B.A., Dillon S.T., Yuan M., Asara J.M., Vasunilashorn S.M., Fong T.G., et al. Targeted metabolomics analysis of postoperative delirium. *Sci Rep.* 2021;11(1):1521. DOI: 10.1038/s41598-020-80412-z
 49. Liu L., Zhao J., Chen Y., Feng R. Metabolomics strategy assisted by transcriptomics analysis to identify biomarkers associated with schizophrenia. *Anal Chim Acta.* 2020;1140:18–29. DOI: 10.1016/j.aca.2020.09.054
 50. Wu L., Han Y., Zheng Z., Peng G., Liu P., Yue S., et al. Altered Gut Microbial Metabolites in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Signals in Host-Microbe Interplay. *Nutrients.* 2021;13(1):228. DOI: 10.3390/nu13010228.

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Решетова Мария Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Иванова Марина Николаевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: schtern93@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7157-6627>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

Information about the authors

Oxana Yu. Zolnikova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Maria S. Reshetova — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Marina N. Ivanova — graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: schtern93@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7157-6627>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Department Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 17.11.2021 Принята: 22.12.2021 Опубликована: 28.02.2022
Submitted: 17.11.2021 Accepted: 22.12.2021 Published: 28.02.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author