

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

**Пальцев М.А.<sup>1,2</sup>, Зольникова О.Ю.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### **Аннотация**

Определение достоверного риска развития того или иного заболевания является сложной задачей и требует тщательного анализа многих факторов. Для каждого человека характерна уникальная комбинация генетических полиморфизмов. Приведенные в статье генетические и метаболомные исследования в диагностике заболеваний при разных нозологических формах крайне актуальны для индивидуального подхода в медицине. Это целиком и полностью соответствует основной стратегии персонализированной медицины, где индивидуальное отношение к каждому пациенту направлено на раннее выявление не столько морфологических признаков болезни, сколько ранних молекулярных и клеточных изменений. И несмотря на то, что ряд приведенных в статье данных требует валидации в крупномасштабных исследованиях, эти методы в скором времени станут важным шагом вперед на пути к обеспечению точной медицинской помощи, при которой у человека будут учитываться изменчивость генов, влияние окружающей среды и личного образа жизни. Предполагается, что такая высокая степень индивидуализации будет более эффективной с точки зрения результатов и затрат на оказание медицинской помощи, чем традиционные общие рекомендации. Генетические и метаболомные исследования в рамках персонализированного подхода к сохранению здоровья человека представляют собой практический инструмент поддержания активного долголетия, современного и своевременного лечения. Они служат ключевым инструментом ранней диагностики заболевания, определения риска развития болезни, мониторинга эффективности, подобранной с учетом индивидуальных характеристик терапии.

### **Ключевые слова:**

генетические исследования, метаболом, ранняя диагностика заболеваний, ДНК-диагностика, сохранение здоровья, активное долголетие.

## GENETIC AND METABOLOMIC RESEARCH AS A BASIS FOR MODERN PERSONALIZED MEDICINE

**Paltsev M.A.<sup>1,2</sup>, Zolnikova O.Yu.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### **Abstract**

Determining the reliable risk of developing a particular disease is a complex task and requires careful analysis of many factors. Each person is characterized by a unique combination of genetic polymorphisms. The genetic and metabolomic studies in the diagnosis of diseases in various nosological forms presented in the article are extremely relevant for an individual approach in medicine. This fully corresponds to the main strategy of personalized medicine, where an individual approach to each patient is aimed at early detection of not so much morphological signs of the disease as early molecular and cellular changes. And despite the fact that a number of the data presented in the article require validation in large-scale studies, these methods will soon become an important step forward in providing accurate medical care, which will take into account the variability of genes, the influence of the environment and personal lifestyle. It is assumed that such a high degree of individualization will be more effective in terms of results and costs of providing medical care than traditional general recommendations. Genetic and metabolomic studies within the framework of a personalized approach to maintaining human health are a practical tool for maintaining active longevity, modern and timely treatment. They serve as a key tool for early diagnosis of the disease, determining the risk of developing the disease, monitoring the effectiveness of therapy selected taking into account the individual characteristics.

### **Keywords:**

genetic studies, metabolome, early diagnosis of diseases, DNA diagnostics, maintaining health, active longevity.

Главный вектор персонализированной медицины направлен на распознавание заболеваний в доклинической стадии, оценке рисков их развития, определении тактики лечебных и профилактических мероприятий для каждого конкретного человека. Основные стратегии прецизионного подхода реализуются посредством геномных, метаболомных, протеомных, транскриптомных исследований. Интеграция «омиксных» показателей в перечень диагностических методов уже успешно применяется во многих областях медицины, включая онкологию, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и др. [1-4]. В этой статье внимание будет сосредоточено преимущественно на достижениях геномных и метаболомных исследований в диагностике заболеваний.

### **Генетические исследования в диагностике заболеваний**

В настоящее время современная наука располагает всеми возможностями для индивидуального подхода в профилактике заболеваний, их ранней диагностике, персонализированного подбора тактики лечения, а также контроля эффективности проводимой терапии.

Хорошо известно, что легче предотвратить болезнь, чем лечить, а любое лечение лучше проходит на ранних стадиях заболевания. Поэтому диагностика и выявление заболеваний, имеющих наследственную предрасположенность, является основной целью геномных персонализированных исследований. Современная ДНК-диагностика позволяет не только выявлять генетические нарушения при уже возникших заболеваниях, но и выявлять у здорового человека гены, потенциально приводящие к болезням.

Среди наследственных заболеваний, за развитие которых отвечают определенные гены, наиболее известны муковисцидоз, гемофилия, фенилкетонурия, синдром Дауна, и другие врожденные пороки развития. Однако, даже если у человека нет наследственных заболеваний, он может являться носителем определенных «дефектных» генов, сочетание которых в супружеской паре может привести к рождению ребенка с наследственной патологией. В этой связи генетические исследования для прегравидарной подготовки приобретают особую ценность и могут помочь избежать серьезных последствий. Общепринятым подходом является и проведение предимплантационной генетической диагностики эмбриона, развившегося в результате искусственного оплодотворения, с последующим решением вопроса целесообразно-

сти имплантации эмбриона в матку. В России, так же, как и в большинстве других стран мира, реализуется проведение расширенного неонатального скрининга. Доступно обследование на 36 наследственных заболеваний: фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз, галактоземию, спинальную мышечную атрофию, первичные иммунодефициты и группу наследственных болезней обмена веществ [7, 16, 20]. Скрининг новорожденных – это, вне всякого сомнения, самый успешный пример использования «омиксных» технологий в клинической практике, поскольку благодаря раннему выявлению и вмешательству течение заболевания может быть более благоприятным.

В отличие от моногенных болезней, обусловленных одной единственной мутацией, для мультифакторных заболеваний характерно наличие так называемой генетической предрасположенности, которая ассоциирована с полиморфизмом генов и их суммарным (аддитивным) эффектом. Мультифакторные социально-значимые заболевания (сахарный диабет, гипертония, ожирение, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания и др.) представляют собой самую частую причину снижения качества жизни и смерти. Начальная стадия любого из заболеваний протекает, как правило, бессимптомно, поэтому для осуществления своевременной диагностики и профилактики важно знать уровень риска развития той или иной нозологической формы. Генетическая предрасположенность реализуется под действием целого ряда факторов внешней среды. От генетических мутаций невозможно избавиться, но можно минимизировать их влияние на здоровье человека с помощью индивидуально-подобранных диет, физических нагрузок, лекарственных средств и других профилактических процедур.

Генетическое исследование достаточно провести однократно в течение жизни. Оно позволит определить индивидуальную степень риска ко многим заболеваниям; скорректировать факторы окружающей среды (питание, образ жизни, прием лекарственных препаратов) в соответствии с выявленными генетическими рисками; разработать индивидуальный протокол скрининговых исследований для раннего выявления и коррекции мультифакторных заболеваний и их осложнений.

Определение достоверного риска развития того или иного заболевания является сложной задачей и требует тщательного анализа многих факторов. Для каждого человека характерна уникальная комбинация генетических полиморфизмов. Имен-

но поэтому индивидуальный риск часто отличается от среднего в популяции – у кого-то он выше, у кого-то ниже. В ходе научных исследований было выявлено множество генетических маркеров (мутаций/полиморфизмов), наличие которых ассоциировано с повышенным риском развития тех или иных нозологических форм. Благодаря анализу этих маркеров можно оценить индивидуальный риск человека в сравнении с общепопуляционным. Относительный риск развития мультифакторного заболевания может считаться повышенным или пониженным в зависимости от результатов проведенного молекулярно-генетического исследования. Показатель абсолютного риска является более точным, но его расчет требует анализа дополнительных показателей – пол, возраст, индивидуальный и семейный анамнез, образ жизни, условия среды, показатели антропометрии, данные лабораторных и инструментальных обследований.

В таблице 1 приведен перечень генов, анализ которых может определить риск развития некоторых мультифакторных заболеваний [1-25].

Проведение исследований названных генов позволяет выявить повышение относительного риска развития гипертонической болезни, венозных тромбозов, гипергомоцистеинемии, сахарного диабета, ожирения, атеросклероза, болезни Альцгеймера, остеопороза, онкологических заболеваний, некоторых форм бесплодия, бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Высокая точность генетических исследований помогает избежать или существенно снизить риск онкологических заболеваний. Генетические маркеры призваны проследить уязвимость пациента к развитию фактически всех видов рака (легких, молочной железы, рака яичников и матки, предстательной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, кожи, лейкоза/лейкемии) [1-25].

Таблица 1

Гены, ассоциированные с развитием различных нозологических форм

NOS3, ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, BKR2, REN - регуляция артериального давления
ADRB2 – кодирование бета-2-адренорецепторов
F5, F2, F7, FGB, ITGB3, ITGA2, F13A1, PAI1, MTHFR, MTRR, MTR - свертывающая система крови и обмен гомоцистеина
VDR3, COL1A1, CALCR, ESR1 (ER), BGP – минеральный метаболизм костной ткани
APOE, APOCIII, PPARA, PPARC, PPARG, UCP2, UCP3, PPARGC1A, LPL, LEPR, FTO, FABP2, PLIN1 - обмен углеводов и жиров
CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP1B1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP17A1, CYP19, PON1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, NAT2, TMPT, MDR1, mEPHX, VKORC1 – I, II и III фазы детоксикации, метаболизм ксенобиотиков
AR – рецептор андрогенов
ADH1B, ALDH2 - метаболизм алкоголя
IL4, TNF $\alpha$ – воспалительные и аллергические реакции
NOS1 – рецептор нейрональной NO-синтазы 1
MMP1 – рецептор металлопротеиназы 1
DQB1, DQA1, CTLA4 - сахарный диабет 1 типа
CCR5 – восприимчивость к ВИЧ-1 инфекции
L-MYC, TP53 – контроль клеточного цикла
THSR – рецептор тиреотропного гормона гипофиза
FSHR – рецептор фолликулостимулирующего гормона
BRCA1, BRCA2, CHEK2 – риск наследственной (семейной) формы рака молочной железы и яичников
COMT – метаболизм катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и др.)
LCT – фермент лактаза
DRD2A, HTR2A – рецепторы, отвечающие за передачу нервных импульсов
ACTN3, AMPD1 - формирование мышечных волокон
PPP3R1 (CNB1) – рецептор кальциневрина

### **Метаболомные исследования в диагностике заболеваний**

В рамках персонализированного подхода к сохранению здоровья и активного долголетия безусловную значимость приобретают метаболомные исследования, которые с одной стороны могут выступать в качестве диагностических маркеров, с другой стороны быть критериями течения заболевания и эффективности проводимой медикаментозной терапии. Так, например, изучение обмена аминокислот необходимо для диагностики цистиноза. Основным метаболическим дефектом при цистинозе связан с врожденным нарушением реабсорбции практически всех аминокислот [15, 16]. При другом наследственном пороке обмена – гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона), помимо общей гипераминоацидурии, отмечаются снижение концентрации медьсодержащего белка – церулоплазмينا - в сыворотке крови и отложение меди в мозге, печени, почках. Следствием таких наследственных заболеваний является увеличение содержания в тканях продуктов обмена, оказывающих токсическое влияние в первую очередь на ЦНС [15-18]. Потеря способности организма синтезировать фенилаланин-4-монооксигеназу, катализирующую превращение фенилаланина в тирозин ассоциирована с развитием фенилкетонурии [15, 19, 20]. Метаболический дефект при альбинизме связан с потерей способности синтезировать меланоцитами тирозиназу – фермент, контролирующий окисление тирозина [15, 21]. Болезнь Хартнупа характеризуется специфическими нарушениями обмена триптофана, которые могут быть определены в ходе персональных метаболомных исследований [15, 22].

### **Заболевания сердечно-сосудистой системы**

С помощью метаболомных исследований можно определить уровень триметиламин- N- оксида (ТМАО) – метаболита экзогенного холина, лецитина и L-карнитина, повышение которого оказывает проатерогенный эффект, способствуя развитию атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний [23-28]. Mehta A. и соавторами было установлено различие в метаболизме керамидов, триптофана, мочевины, соотношения аспартата/аспарагина, тирозина и лизина, участвующих в системном воспалении у пациентов с ишемической болезнью сердца [29]. А соотношение кинуренин/триптофан, уровень серина и треонина определены как ранние биомаркеры заболеваний периферических артерий [30].

### **Заболевания желудочно-кишечного тракта**

Известны специфические метаболиты воспа-

лительных заболеваний кишечника в первую очередь, касающиеся изменения уровня аминокислот с разветвленной цепью (повышение уровня изолейцина, лейцина и валина, снижение глутамината). Уровень которых также нарастает при увеличении тяжести заболевания от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени [31]. Целевое метаболомное профилирование позволяет выявить недостаток в организме липотропных веществ типа холина, метионина, витамина F, которые предохраняют печень от жировой инфильтрации, участвуя в синтезе фосфолипидов. В исследованиях Zhao S. установлено, что желчные кислоты и полиненасыщенные жирные кислоты связаны с хроническим течением и тяжестью лекарственного поражения печени [32].

Значительно более высокие уровни метаболитов липидов (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и др.) могут помочь клиницистам в прогнозировании риска развития рака поджелудочной железы [33], а значения олеиновой кислоты могут выступать прогностическим маркером колоректального рака [10]. В свою очередь показано, что метаболизм глицерофосфолипидов связан с онкогенезом плоскоклеточного рака пищевода.

Определены метаболомные профили при целиакии характеризующиеся повышением содержания индолкарбоновых и дикарбоновых кислот [2,36]. Кроме того, известно, что индолы имеют потенциальное нейропротективное действие и призваны предотвращать развитие окислительного стресса [34].

### **Заболевания бронхолегочной системы**

При заболеваниях респираторного тракта идентифицированы метаболиты дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (2,3-дигидро-1-инден-1-он, этил цитрат, деканол-1, 2-феноксизтанол и др.) [35], а также метаболиты, прогнозирующие риск тяжелого течения бронхиолита, требующего использования искусственной вентиляции легких [36]. При помощи таргетной метаболомики идентифицированы сывороточные биомаркеры (сульфоксиметионин, глутамат, аспартат, глутамин, аспарагин, метионин, пиридоксат, d-глутаминовая кислота и ксантин) для диагностики туберкулеза легких [37].

Dhawan D. и соавторами отмечена ассоциация повышенного уровня лауриновой кислоты с тяжестью течения COVID-19. С точностью 93% (чувствительность: 90%, специфичность: 94%) определен характерный “отпечаток дыхания” для

острого респираторного дистресс синдрома, вызванного COVID-19. Основными метаболитами в этом случае являются метилпент-2-еналь, 2,4-октадиен-1-хлоргептан и нонаналь [38]. В качестве метаболитов, ассоциированных с риском развития рака легких признаны халфенпрокс, перметрин [39, 40].

#### **Заболевания эндокринной системы**

По мнению ряда исследователей, прогностическим маркером развития сахарного диабета является повышение в сыворотке крови аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин). Эти данные крайне важны поскольку уровни названных маркеров изменяются задолго до начала заболевания [15,41], и своевременная диагностика и лечение могут существенно улучшить прогноз пациентов. В то же время показано, что  $\alpha$ -кетокислоты с разветвленной цепью и глутамат/глутамин являются метаболическими биомаркерами резистентности к инсулину при детском ожирении [42]. В исследованиях установлено, что увеличение содержания пяти метаболитов (пиперидин, циклогексиламин, стеариолэтаноламид, N-ацетилнейраминавая кислота, 1,2-дистеариолглицеро-3-фосфохолин) ассоциировано с риском развития осложнений сахарного диабета 2 типа [43].

#### **Заболевания мочевыделительной системы**

В плане персонализированного подхода к диагностике и лечению заболеваний мочевыделительной системы известно, что более низкие уровни норвалина, L-аспарагиновой кислоты, 1,5-ангидроглюцита и метаболитов карнитина связаны с прогрессированием диабетической нефропатии. А значительное снижение концентрации дезокси-холевой кислоты, хенодезоксихолевой кислоты и холевой кислоты могут выступать потенциальными биомаркерами терминальной почечной недостаточности [44].

Крайне важно, что высокий риск онкологических заболеваний может быть установлен на доклинических стадиях путем анализа специфических метаболитов. Так 1-метилникотинамид и глицин, участвующие в синтезе нуклеотидов и энергетическом обмене, значительно изменяются у пациентов с раком простаты [45], метаболитами-маркерами рака яичников с большой прогностической и предиктивной значимостью названы остеопонтин, мезотелин [46].

#### **Заболевания нервной системы**

По изменению профиля метаболитов на ранних стадиях могут быть диагностированы болезни пе-

риферической и центральной нервной системы. Нарушение уровня глутатиона и жирных кислот характерно для болезни Паркинсона. В то время как, церамид, сфингомиелин, 2,5-ди-трет-бутил-гидрохинон и 13-НОТРЕ(r) в спинномозговой жидкости, а также арахидоноил, 3-трет-бутиладипиновая кислота и 1-метилмочевая кислота в сыворотке крови связаны с когнитивными изменениями и риском развития болезни Альцгеймера [15, 47, 48]. Предполагается, что фенотипы деменции при болезни Альцгеймера ассоциированы с различием в уровнях деканоилкарнитина, тетрадекадиенилкарнитина и пимелилкарнитина [49].

При демиелинизирующих заболеваниях нервной системы, в частности при рассеянном склерозе, метаболомный профиль характеризуется изменением содержания глутамата, деценоилкарнитина и увеличением уровня кетоновых тел ( $\beta$ -гидроксibuтирата, ацетоацетата, ацетона), что отражает нарушение обмена трикарбоновых жирных кислот в митохондриях [50]. Группой авторов под руководством Zahoog I. установлено, что нарушения в метаболических путях цитратного цикла, пирувата, сфинголипида и глицерофосфолипида определяют патогенез рассеянного склероза и дают ключ к разработке потенциальных терапевтических стратегий [51].

Метаболическому профилированию могут подвергаться любые биожидкости организма человека. Так нецелелевое профилирование мочи показало, что себациновая кислота, глутаровая кислота, 3-метилгистидин, аллантаин, L-изолейцин и каприловая кислота выступают потенциальными биомаркерами депрессии [52], а нарушения метаболизма аминокислот и сфинголипидов могут предоставить ценную информацию при лечении нервной анорексии [53].

#### **Заболевания опорно-двигательного аппарата**

У пациентов с ревматоидным артритом метаболомные исследования позволили получить представление о циркулирующих биомаркерах различных клинических подгрупп, отражающих активность заболевания и предсказывающих ответ на лечение. Swank K.R. и соавт. показано, что субстраты глюконовой кислоты и трикарбоновых кислот повышаются у пациентов с остеоартритом, тогда как кардиолипиды и гликофинголипиды выше у лиц, страдающих ревматоидным артритом [54]. Метаболомные сигнатуры сыворотки пациентов с анкилозирующим спондилитом отражают нарушение метаболизма аминокислот (лизин, серин, пролин, аланин), коррелирующее с активностью заболевания [55].

Приведенные результаты изучения метаболома человека при разных нозологических формах крайне актуальны для индивидуального подхода в медицине и отражают потенциальную идею создания адресных диагностических панелей биомаркеров. Это целиком и полностью соответствует основной стратегии персонализированной медицины, где индивидуальное отношение к каждому пациенту направлено на раннее выявление не столько морфологических признаков болезни, сколько ранних молекулярных и клеточных изменений. В этой связи «омиксные» технологии способствует значительному улучшению понимания патогенеза и патофизиологии заболевания, дифференцируя в том числе различные клинические фенотипы.

И несмотря на то, что ряд приведенных в статье данных требует валидации в крупномасштабных исследованиях, этот комплексный метод в скором времени станет важным шагом вперед на пути к обеспечению точной медицинской помощи, при которой у человека будут учитываться изменчивость генов, влияние окружающей среды и личного образа жизни. Предполагается, что такая высокая степень индивидуализации будет более эффективной с точки зрения результатов и затрат на оказание медицинской помощи, чем традиционные общие рекомендации.

Подводя итог сказанному, следует отметить, что генетические и метаболомные исследования в рамках персонализированного подхода к сохранению здоровья человека представляют собой практический инструмент поддержания активного долголетия, современного и своевременного лечения. Они служат ключевым инструментом ранней диагностики заболевания, определения риска развития болезни, мониторинга эффективности, подобранной с учетом индивидуальных характеристик терапии.

## Литература

1. Arbitrio M. Pharmacogenomics: Challenges and Future. *Genes (Basel)*. 2024;15(6):714. doi: 10.3390/genes15060714
2. Dzau V.J., Hodgkinson C.P. Precision Hypertension. *Hypertension*. 2024 Apr;81(4):702-708. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21710
3. Sacabelos R. Pharmacogenomics: A gateway to personalized medicine. *Med Clin (Barc)*. 2024;162(4):179-181. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.11.008
4. Boscolo Bielo L., Trapani D., Repetto M., Crimini E., Valenza C., Belli C., Criscitiello C., Marra A., Subbiah V., Curigliano G. Variant allele frequency: a decision-making tool in precision oncology? *Trends Cancer*. 2023 Dec;9(12):1058-1068. doi: 10.1016/j.trecan.2023.08.011
5. D'Gama A.M., Agrawal P.B. Genomic medicine in neonatal care: progress and challenges. *Eur J Hum Genet*. 2023 Dec;31(12):1357-1363. doi: 10.1038/s41431-023-01464-z
6. Usui Y., Momozawa Y. Personalized medicine with germline pathogenic variants: Importance of population- and region-wide evidence. *Cancer Sci*. 2023 Oct;114(10):3816-3824. doi: 10.1111/cas.15922.
7. Пальцев М.А., Зольникова О.Ю. Метаболомные исследования с позиции персонализированной медицины. *Молекулярная медицина*. 2023; 21 (1): 3–7. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-01-01>
8. Ji S., Feng L., Fu Z., Wu G., Wu Y. et al. Pharmacoproteogenomic characterization of liver cancer organoids for precision oncology. *Sci Transl Med*. 2023;15(706):eadg3358. doi:10.1126/scitranslmed.adg3358.
9. Lörsch A.M., Jung J., Lange S., Pfarr N., Mogler C., Illert A.L. Personalisierte Medizin in der Onkologie [Personalized medicine in oncology]. *Pathologie (Heidelb)*. 2024;45(3):180-189. German. doi: 10.1007/s00292-024-01315-8.
10. Zhang Y., Wang D., Lv B., Hou X., Liu Q., Liao C., Xu R., Zhang Y., Xu F., Zhang P. Oleic Acid and Insulin as Key Characteristics of T2D Promote Colorectal Cancer Deterioration in Xenograft Mice Revealed by Functional Metabolomics. *Front. Oncol*. 2021; 11: 685059
11. Drugan T., Leucua D. Evaluating Novel Biomarkers for Personalized Medicine. *Diagnostics*. 2024; 14(6):587. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060587>
12. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952-963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
13. Lin C., Tian Q., Guo S., Xie D., Cai Y., Wang Z., Chu H., Qiu S., Tang S., Zhang A. Metabolomics for Clinical Biomarker Discovery and Therapeutic Target Identification. *Molecules*. 2024; 29(10):2198. <https://doi.org/10.3390/molecules29102198>
14. Murciano-Goroff Y.R., Suehnholz S.P., Drilon A., Chakravarty D. Precision Oncology: 2023 in Review. *Cancer Discov*. 2023;13(12):2525-2531. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-1194.
15. Wullich B., Taubert H., Goebell P.J., Kuwert T., Beck M., Schott C., Baur A.S., Eckstein M., Wach S. Individualisierte Präzisionsmedizin [Individualized precision medicine]. *Urologie*. 2023;62(9):879-888 doi: 10.1007/s00120-023-02151-z
16. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины Профилактическая медицина. 2019; 22(3):26-30. doi: 10.17116/profmed20192203126
17. O'Gorman A/, Brennan L. Metabolomic applications in nutritional research: a perspective. *J Sci Food Agric*. 2015;95(13):2567-70. doi:10.1002/jsfa.7070
18. van Spronsen F.J., Blau N., Harding C., Burlina A., Longo N., Bosch A.M. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):36. doi: 10.1038/s41572-021-00267-0

19. Villaseñor A., Eguiluz-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
20. Пальцев М.А., Чемезов А.С., Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Полякова В.О., Бедушкина Н.Н., Кветной И.М. Омиксные технологии: роль и значение для развития персонализированной медицины. *Молекулярная медицина*. 2019; 17 (4): 3–8. doi:10.29296/24999490-2019-04-01
21. 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
22. Lopez-Leon S., Tuvblad C., Forero D.A. Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. *Biology of Sport*. 2016; 33(1):3-6.
23. Ivashkin V., Fadeeva M., Skhirtladze M., Zolnikova O. Intestinal microbiota in the pathogenesis of chronic heart failure. *Italian Journal of Medicine* 2020;14:1-8 doi:10.4081/ijm.2019.1185
24. Gyngell C., Savulescu J. J Ethics of genomic passports: should the genetically resistant be exempted from lockdowns and quarantines? *Med Ethics*. 2021:107297. doi: 10.1136/medethics-2021-107297
25. Boini K.M., Hussain T., Li P.L., Koka S. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammatory Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):152-162. doi:10.1159/000484623
26. Chun H., Park K., Kim C.H., Khang G. Novel biomaterials for regenerative medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer-Verlag: Singapore. 2018;1077:537 doi:10.1007/978-981-13-0947-2\_21
27. Gallagher K., Catesson A., Griffin J., Holmes E., Williams H. Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. 2021;15:813-826. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa227
28. Maruvada P., Lampe J.W., Wishart D.S., Barupal D., Chester D.N., Dodd D., et al. Perspective: Dietary Biomarkers of Intake and Exposure-Exploration with Omics Approaches. *Adv Nutr*. 2020;11(2):200-215. doi:10.1093/advances/nmz075.
29. Mehta A., Liu C., Nayak A., Tahhan A.S., Ko Y.A., Dhindsa D.S., Kim J.H., Hayek S.S.; Sperling L.S., Mehta P.K. Untargeted high-resolution plasma metabolomic profiling predicts outcomes in patients with coronary artery disease. *PLoS ONE* 2020; 15: e0237579
30. Huc T., Drapala A., Gawrys M., Konop M., Bielinska K., et al. Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1805-H1820. doi:10.1152/ajpheart.00536.2018
31. 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
32. Zhao S., Fu H., Zhou T., Cai M., Huang Y., Gan Q., Zhang C., Qian C., Wang J., Zhang Z. Alteration of Bile Acids and Omega-6 PUFAs Are Correlated with the Progression and Prognosis of Drug-Induced Liver Injury. *Front. Immunol*. 2022;13: 772368
33. Zhang Y., Wang D., Lv B., Hou X., Liu Q., Liao C., Xu R., Zhang Y., Xu F., Zhang P. Oleic Acid and Insulin as Key Characteristics of T2D Promote Colorectal Cancer Deterioration in Xenograft Mice Revealed by Functional Metabolomics. *Front. Oncol*. 2021; 11: 685059
34. Naylor 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
35. Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Appolonova S.A., Lapina T.L. Gut Microbiota and its Metabolites in Pathogenesis of NAFLD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(5):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>
36. 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;368:1575-1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400
37. Cho Y., Park Y., Sim B., Kim J., Lee, H., Cho S.N., Kang Y.A., Lee S.G. Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach. *Sci. Rep*. 2020; 10: 3825
38. Dhawan D. Omics Approaches Towards Transforming Personalized Medicine. *OMICs technologies and bio-engineering: towards improving quality of life, v. 1: Emerging fields, animal and medical biotechnologies*. Academic Press: London. 2018; 1: 25-46. doi:10.1016/B978-0-12-804659-3.00002-6
39. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (9): 685–98. doi:10.1038/nri2378.
40. 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
41. Brouwer-Brolsma E., Brennan L., Drevon C., van Kranen H., Manach C., Dragsted L. et al. Combining traditional dietary assessment methods with novel metabolomics techniques: present efforts by the Food Biomarker Alliance. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):619-627. doi:10.1017/S0029665117003949
42. Gumus Balikcioglu P., Jachthuber Trub C., Balikcioglu M., Ilkayeva O., White P.J., Muehlbauer M., Bain J.R., Armstrong S., Freemark M. Branched-chain  $\alpha$ -keto acids and glutamate/glutamine: Biomarkers of insulin resistance in childhood obesity. *Endocrinol. Diabetes Metab*. 2023; 6: e388.
43. Tomofuji Y., Suzuki K., Kishikawa T., Shojima N., Hosoe J., Inagaki K., Matsubayashi S., Ishihara H., Watada H., Ishigaki Y. Identification of serum metabolome signatures associated with retinal and

- renal complications of type 2 diabetes. *Commun. Med.* 2023; 3: 5
44. Li R., Zeng L., Xie S., Chen J., Yu Y., Zhong L. Targeted metabolomics study of serum bile acid profile in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Peer J.* 2019; 7: e7145
45. Gómez-Cebrián N., García-Flores M., Rubio-Briones J., López-Guerrero J.A., Pineda-Lucena A., Puchades-Carrasco L. Targeted Metabolomics Analyses Reveal Specific Metabolic Alterations in High-Grade Prostate Cancer Patients. *J. Proteome Res.* 2020; 19: 4082–4092
46. Passaro A., Al Bakir M., Hamilton E.G., Diehn M., André F., et al. Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell.* 2024;187(7):1617-1635. doi: 10.1016/j.cell.2024.02.041
47. Pino-Lagos K., Benson M.J., Noelle R.J. Retinoic Acid in the Immune System. *Ann. N. York Acad. Sc.* 2008; 1143 (1): 170–87. doi:10.1196/annals.1443.017.
48. Topaloglu R. Nephropathic cystinosis: an update on genetic conditioning. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1347-1352. doi:10.1007/s00467-020-04638-9
49. Peng S., Shen Y., Wang M., Zhang J. Serum and CSF Metabolites in Stroke-Free Patients Are Associated with Vascular Risk Factors and Cognitive Performance. *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12:193
50. Kasakin M.F., Rogachev A.D., Predtechenskaya E.V., Zaigraev V.J., Koval V.V., Pokrovsky A.G. Targeted metabolomics approach for identification of relapsing-remitting multiple sclerosis markers and evaluation of diagnostic models. *Medchemcomm* 2019; 10:1803–1809.
51. Zahoor I., Suhail H., Datta I., Ahmed M.E., Poisson L.M., Waters J., Rashid F., Bin R., Singh J., Cergnet M. Blood-based untargeted metabolomics in relapsing-remitting multiple sclerosis revealed the testable therapeutic target. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2022; 119: e2123265119.
52. Zhang C., Mo Y.Y., Feng S.S., Meng M.W., Chen S.Y., Huang H.M., Ling X., Song H., Liang Y.H., Ou S.F. Urinary metabolomics study of anti-depressive mechanisms of *Millettia speciosa* Champ on rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021; 205: 114338
53. Yao H., Yu P.C., Jiang C.M. Metabolomics-driven identification of perturbations in amino acid and sphingolipid metabolism as therapeutic targets in a rat model of anorexia nervosa disease using chemometric analysis and a multivariate analysis platform. *RSC Adv.* 2020;10: 4928–4941
54. Swank K.R., Furness J.E., Baker E.A., Gehrke C.K., Biebelhausen S.P., Baker K.C. Metabolomic Profiling in the Characterization of Degenerative Bone and Joint Diseases. *Metabolites* 2020; 10: 223
55. Zhou Y., Zhang X., Chen R., Han S., Liu Y., Liu X., Gao M., Yang C., Lu D., Sun B. Serum amino acid metabolic profiles of ankylosing spondylitis by targeted metabolomics analysis. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39: 2325–2336.

---

**Контакты авторов:**

Пальцев М.А.

e-mail: mpaltzev@gmail.com

**Конфликт интересов:** отсутствует