

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>
УДК 616.36-02-008.9



Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент

М.С. Решетова*, П.А. Маркин, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова, О.А. Байдалин, И.А. Волошин, И.Р. Юнусов, О.Ю. Зольникова, Р.В. Масленников, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: изучение метаболомического профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие пациенты с диагнозом «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) ($n = 44$), пациенты с диагнозом «алкогольная болезнь печени» (АБП) ($n = 40$) и 14 здоровых добровольцев. Уровень метаболитов в сыворотке крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Был проведен одномоментный целевой метаболомный анализ 96 метаболитов сыворотки крови пациентов. Статистический анализ с использованием метода главных компонент выявил шесть основных факторов, включающих метаболиты из различных метаболомических путей. Сравнительный анализ между группами пациентов и контрольной группой выявил статистически значимые различия в метаболомической активности отдельных факторов, в совокупности отражающие изменения метаболомного профиля. У пациентов с НАЖБП и АБП по сравнению с контрольной группой были повышены уровни ацилкарнитинов, уридина, метанефрина, асимметричного и общего диметиларгина. Напротив, уровни тирозина, эпинефрина и метионина были значительно повышены у пациентов с АБП по сравнению как с пациентами с НАЖБП, так и со здоровыми добровольцами. Среди пациентов с циррозом печени (как с АБП, так и с НАЖБП) наблюдалась заметная тенденция к изменению метаболомической активности факторов, коррелирующих с показателями печеночной недостаточности и индексом FIB-4. По мере прогрессирования цирроза печени на разных стадиях заболевания, согласно классификации по шкале Чайлда — Пью, наблюдались статистически значимые изменения уровней метаболитов с учетом наличия гипокоагуляции, гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, асцита и печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: метаболомный профиль, метод главных компонент, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Решетова М.С., Маркин П.А., Апполонова С.А., Шестакова К.М., Байдалин О.А., Волошин И.А., Юнусов И.Р., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Определение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени методом главных компонент. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):54–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>

Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis

María S. Reshetova*, Pavel A. Markin, Svetlana A. Appolonova, Kseniia M. Shestakova, Oleg A. Baydalin, Iliia A. Voloshin, Ismail R. Yunusov, Oxana Y. Zolnikova, Roman V. Maslennikov, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. The present study included patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ($n = 44$), patients diagnosed with alcoholic liver disease (ALD) ($n = 40$) and 14 healthy volunteers. The level of metabolites in the blood serum were determined via high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry.

Results. In this study, a cross-sectional targeted metabolomic analysis of 96 serum metabolites was performed in patients. Statistical analysis using the principal component method identified six main factors, comprising metabolites from various metabolic pathways. Comparative analysis between patient groups and the control group revealed statistically significant differences in the metabolic activity of individual factors, collectively reflecting alterations in the metabolomic profile. Levels of acylcarnitines, uridine, metanephrine, asymmetric and total dimethylarginine were elevated in patients with NAFLD and ALD compared to the control group. Carnitine, short chain acylcarnitines, valine, leucine, lysine, and alanine were significantly higher in patients with NAFLD compared to those with ALD. In contrast, levels of tyrosine, epinephrine, and methionine were significantly increased in ALD patients compared to both NAFLD patients and healthy volunteers. Among patients with liver cirrhosis (both ALD and NAFLD), there was a noticeable trend toward altered metabolic activity of factors correlating with liver failure indicators and the FIB-4 index. As liver cirrhosis progressed, statistically significant changes in metabolite levels were observed across Child — Pugh classes, taking into account hypocoagulation, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, the presence of ascites, and hepatic encephalopathy.

Keywords: metabolomic profile, principal component analysis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis

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

For citation: Reshetova M.S., Markin P.A., Appolonova S.A., Shestakova K.M., Baydalin O.A., Voloshin I.A., Yunusov I.R., Zolnikova O.Y., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Metabolomic Profiling of Patients with Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Principal Component Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):54–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-54-70>

Введение

Понимание процессов развития и прогрессирования заболеваний невозможно без совершенствования исследовательских подходов. Одним из таких научных направлений в настоящее время является развитие метаболомики — отрасли биохимии, призванной изучать концентрации малых молекул (метаболитов) в биологических средах [1]. В настоящее время описано более 220 тысяч активных метаболитов, принимающих участие в различных биохимических процессах в организме. Поддержание гомеостаза во многом определяется регуляцией процессов анаболизма и катаболизма высокоактивных малых молекул: аминокислот, липидов, сахаров, органических кислот и пр. Изменения метаболома наблюдаются на фоне различных эндогенных процессов внутри макроорганизма, и эти изменения более точно характеризуют определенный биологический фенотип.

В клинической медицине изучение метаболома позволяет более точно описать изменения на фоне заболеваний различных органов и систем. Проводимые исследования сконцентрированы на поиске новых, более точных биомаркеров, призванных улучшить диагностику и профилактику заболеваний, а также молекулярных точек приложения потенциальных лекарственных средств. На сегодняшний день уже определены некоторые метаболомные маркеры — предикторы сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений и ряда онкологических заболеваний [2–4].

Современным доминирующим статистическим методом, используемым в метаболомике, является факторный анализ корреляционной матрицы методом главных компонент. В ходе этого анализа становится возможным выявить комплексные факторы (компоненты), включающие в себя основные

переменные, наиболее полно и точно объясняющие наблюдаемые корреляционные связи, а также факторы, которые могут отражать и скрытые взаимосвязи биохимических процессов в организме человека на фоне различных заболеваний.

Целью настоящего исследования являлось изучение метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) № 01-22 от 20.01.2022, в период с 22.02.2022 по 14.02.2023. В работу были включены пациенты с установленным диагнозом НАЖБП. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины и данных лабораторных и инструментальных исследований, а также исключения других этиологических факторов повреждения печени (диагноз *per exclusionem*). При выявлении употребления алкоголя в гепатотоксических дозировках в течение > 6 мес. (> 30 г/день для мужчин и > 20 г/день для женщин) устанавливался диагноз АБП.

Всем пациентам выполнен скрининг на наличие маркеров вирусного гепатита (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc-total, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HCV-total, Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG), маркеров первичного билиарного холангита и аутоиммунного гепатита (AMA, ANA, SMA и anti-LKM1), а также гемохроматоза (уровень ферритина, насыщение трансферрина железом) и болезни Вильсона (уровень церулоплазмينا, кольца

Кайзера — Флейшера, суточное количество меди в моче, уровень свободной меди в плазме крови). Пациентам также проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и исследование уровня альфа-фетопroteина для исключения новообразований печени и органов брюшной полости. Вариант повреждения печени (стеатогепатит/цирроз печени) был установлен с учетом заключения гистологического исследования в совокупности с клиническими данными, а также данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

Группу контроля составили здоровые добровольцы, не предъявляющие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без сопутствующих заболеваний дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем и онкологических заболеваний, обратившиеся в клинику для проведения профилактического осмотра.

Метаболомный анализ

На первом этапе при поступлении пациента в стационар производился забор крови из плечевой вены в вакуумные пробирки 2 мл с активатором свертывания. Образцы крови центрифугировали в стандартных условиях при ускорении 3000 g в течение 10 мин. После осаждения супернатант переливали во вторичную полипропиленовую пробирку типа Эппендорф. Образцы хранили при температуре ниже -80°C до момента анализа.

На втором этапе были приготовлены растворы внутренних стандартов метаболитов. После размораживания к 10 мкл исследуемых образцов сыворотки в полипропиленовой пробирке типа Эппендорф были добавлены 40 мкл смеси внутренних стандартов IS-mix. Образовавшуюся смесь упаривали досуха в центрифужном вакуумном испарителе при температуре 40°C . К сухому остатку была добавлена смесь для дериватизации (раствор фенилизотиоцианата в пиридине), далее раствор был перемешан на вортексе в течение 10 с и оставлен при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем образцы были упарены досуха в центрифужном вакуумном испарителе при температуре 40°C . К сухому остатку было добавлено 100 мкл 5 мМ раствора ацетата аммония в метаноле. Образцы были перемешаны на шейкере в течение 30 мин. К образцам плазмы и лабораторным образцам плазмы были добавлены 100 мкл деионизированной воды, а к стандартным растворам (Ca11-6, QCs) — 100 мкл раствора 0.1 PBS. Образовавшиеся растворы были перемешаны на вортексе в течение 10 с и центрифугированы при 14 900 g и температуре 20°C в течение 10 мин. Супернатант объемом 150 мкл был перенесен в полипропиленовую микровиалку для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа.

В ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) определение соединений в пробе проводили по двум характеристикам:

времени удерживания вещества и характеристичным масс-спектрометрическим переходам. Хроматографическое разделение веществ проводили с помощью градиентного элюирования. Масс-спектрометрическое детектирование проводилось в режиме мониторинга множественных реакций (multiple reaction monitoring, MRM).

Параметры высокоэффективного жидкостного хроматографа: аналитическая колонка для ВЭЖХ — ACQUITY UPLC VEN c18 2,1 × 50 мм; размер частиц — 1,7 мкм; предколоночный фильтр ACQUITY UPLC VEN C18; термостатирование аналитической колонки — 40°C ; скорость потока подвижной фазы — 0,50 мл/мин. Состав подвижной фазы: фаза а — 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде деионизированной; фаза б — 100%-ный ацетонитрил для хроматографии. Объем вводимой пробы — 5 мкл. Общее время анализа — 5 мин.

Параметры тандемного квадрупольного масс-спектрометрического детектора: тип ионизации — электрораспыление с нагреваемым потоком распыляющего газа (agilent jet stream); температура газа-распылителя — 300°C ; скорость потока газа-распылителя — 11 л/мин; давление на небулайзере — 35 psi; температура защитного газа — 300°C ; поток защитного газа — 11 л/мин; напряжение на капилляре (положительная ионизация) — 3,5 кВ; напряжение на капилляре (отрицательная ионизация) — 3,5 кВ. Анализ проводился в методе динамического анализа множественных реакций (dynamic MRM), длительность цикла динамического анализа — 600 мс.

После завершения анализа полученные данные были обработаны с использованием программного обеспечения MassHunter (V.08.00) с построением градуировочной кривой. Результат количественного определения проб выводился в виде общего файла Excel, содержащего номера проб и концентрации аналитов. В общей сложности в ходе метаболомного анализа было определено 96 различных метаболитов сыворотки крови пациентов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 (Microsoft Corp., США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова — Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлялись в виде абсолютного и относительного значения — n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным переменным оценивалось с помощью непараметрического U -критерия Манна — Уитни, трех и более — с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Оценка значимости различий между группами по качественным

показателям выполнялась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Корреляционная связь между количественными показателями устанавливалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Теснота корреляционной связи оценивалась в соответствии со шкалой Чеддока. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне $p < 0,05$. Для коррекции уровня ошибки первого рода при проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Для выявления и интерпретации скрытой структуры в наборе исследуемых показателей был применен факторный анализ методом главных компонент (principal component analysis) с ортогональным варимакс-вращением. Перед анализом проверялась пригодность данных с помощью критерия Кайзера – Мейера – Олкина (КМО) и теста Бартлетта на сферичность, подтверждающих наличие достаточно сильных взаимосвязей в корреляционной матрице. Первым этапом из общей совокупности признаков выделялись главные компоненты, упорядоченные по убыванию дисперсии, затем, опираясь на визуальный анализ «scree plot» и критерий Кайзера (собственные значения > 1), определялось оптимальное число факторов. После получения конечной факторной структуры анализировались нагрузки каждой переменной на факторы, для того чтобы установить, какие именно метаболиты и показатели образуют когерентные кластеры, отражающие подлежащие латентные процессы или общие пути метаболизма.

Результаты

В исследовании были проанализированы данные 98 человек: 44 пациентов с установленным диагнозом НАЖБП, 40 пациентов с диагнозом АБП и 14 здоровых добровольцев. Основные клинико-лабораторные признаки изучаемых групп представлены в таблице 1.

Все пациенты были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), средний возраст группы контроля был несколько меньше ($p = 0,0001$), однако между группами пациентов с АБП и НАЖБП статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,30$). У пациентов с НАЖБП наблюдалось значимое повышение ИМТ ($< 0,0001$).

В биохимическом анализе крови у пациентов с АБП отмечена выраженная гипербилирубинемия за счет общей и прямой фракции ($p < 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно), и, в сравнении с группой контроля, повышение маркеров холестаза: гамма-глутамилтрансферазы ($p < 0,0001$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,001$).

При анализе липидограммы при НАЖБП наблюдалось значимое повышение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сравнении с АБП ($p < 0,0001$) и группой контроля ($p = 0,0024$). При анализе других фракций липидов статистически значимых различий в группах пациентов выявлено не было.

Группы пациентов статистически значимо различались по уровню фракций иммуноглобулинов. IgA и IgG были повышены у пациентов с АБП в сравнении с НАЖБП ($p = 0,0004$) и с группой

Таблица 1. Характеристика клинико-лабораторных данных исследуемых групп
Table 1. Characteristics of clinical and laboratory data of the study groups

| Переменная <i>Variable</i> | | АБП <i>ALD</i> (<i>n</i> = 40) | НАЖБП <i>NAFLD</i> (<i>n</i> = 44) | Группа контроля <i>Control group</i> (<i>n</i> = 14) | <i>p</i> |
|--|--------------------------|---------------------------------------|---|---|------------|
| Демографические данные <i>Demographic data</i> | | | | | |
| Пол / <i>Gender</i> <i>n</i> (%) | Мужчины / <i>Males</i> | 22 (55,00 %) | 16 (36,36 %) | 3 (21,43 %) | 0,055 |
| | Женщины / <i>Females</i> | 18 (45,00 %) | 28 (63,64 %) | 11 (78,57 %) | |
| Возраст, годы / <i>Age, years</i> | | 51,50 [41,75; 60,25] | 57,00 [48,00; 63,50] | 40,50 [29,75; 44,75] | 0,0001 |
| Лабораторные показатели <i>Laboratory parameters</i> | | | | | |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л <i>Platelets, $\times 10^9$/L</i> | | 163,50 [96,25; 265,00] | 237,00 [192,75; 265,00] | 307,50 [253,25; 369,50] | 0,0001 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л <i>White blood cells, $\times 10^9$/L</i> | | 5,31 [4,21; 6,93] | 6,05 [4,94; 7,42] | 6,01 [5,08; 7,68] | 0,258 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л <i>Red blood cells, $\times 10^{12}$/L</i> | | 4,01 [3,39; 4,65] | 4,68 [4,46; 5,03] | 4,54 [4,33; 4,79] | $< 0,0001$ |
| Иммуноглобулин А, г/л <i>Immunoglobulin A, g/L</i> | | 5,51 [3,42; 7,51] | 2,66 [2,21; 3,33] | 2,53 [2,03; 3,18] | $< 0,0001$ |
| Иммуноглобулин М, г/л <i>Immunoglobulin M, g/L</i> | | 1,76 [1,26; 2,96] | 1,01 [0,75; 1,36] | 1,38 [1,31; 1,52] | $< 0,0001$ |
| Иммуноглобулин G, г/л <i>Immunoglobulin G, g/L</i> | | 15,55 [13,26; 18,98] | 11,13 [9,13; 13,23] | 11,52 [10,81; 13,03] | $< 0,0001$ |

Окончание таблицы 1. Характеристика клинико-лабораторных данных исследуемых групп
End of Table 1. Characteristics of clinical and laboratory data of the study groups

| Переменная <i>Variable</i> | АБП <i>ALD</i> (n = 40) | НАЖБП <i>NAFLD</i> (n = 44) | Группа контроля <i>Control group</i> (n = 14) | p |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|----------|
| Билирубин общий, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, μmol/L</i> | 29,45 [17,62; 47,53] | 12,55 [10,10; 18,92] | 10,40 [9,57; 12,65] | < 0,0001 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, μmol/L</i> | 9,70 [4,40; 20,06] | 2,40 [1,70; 3,30] | 2,55 [2,22; 2,88] | < 0,0001 |
| Аланинаминотрансфераза, Ед./л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i> | 26,00 [20,25; 52,25] | 34,00 [28,00; 51,75] | 17,00 [11,00; 21,00] | 0,0004 |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед./л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i> | 55,00 [31,00; 77,50] | 26,50 [23,00; 42,00] | 20,00 [17,00; 23,00] | < 0,0001 |
| Гамма-глутамилтрансфераза, Ед./л <i>Gamma-glutamyl transferase, U/L</i> | 97,50 [50,50; 312,00] | 35,50 [20,75; 60,25] | 14,50 [13,00; 33,25] | < 0,0001 |
| Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i> | 137,00 [97,00; 263,25] | 102,50 [72,75; 169,75] | 75,00 [51,00; 104,69] | 0,0008 |
| Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i> | 37,35 [34,00; 43,48] | 44,95 [42,92; 46,00] | 44,90 [43,47; 46,62] | < 0,0001 |
| Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i> | 72,00 [69,00; 75,25] | 72,00 [69,30; 74,25] | 72,05 [71,00; 75,38] | 0,953 |
| Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i> | 5,34 [5,00; 6,18] | 5,56 [4,90; 6,90] | 4,75 [4,35; 5,48] | 0,016 |
| Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i> | 19,00 [15,55; 24,16] | 17,35 [13,75; 19,85] | 12,35 [10,07; 18,50] | 0,050 |
| ЛПВП, ммоль/л <i>Serum HDL, mmol/L</i> | 1,06 [0,90; 1,31] | 1,12 [0,91; 1,33] | 1,33 [1,23; 1,47] | 0,016 |
| ЛПНП, ммоль/л <i>Serum LDL, mmol/L</i> | 3,19 [2,65; 4,06] | 3,54 [2,93; 4,34] | 3,10 [2,88; 3,45] | 0,086 |
| ЛПОНП, ммоль/л <i>Serum VLDL, mmol/L</i> | 0,57 [0,44; 0,67] | 0,78 [0,66; 1,16] | 0,60 [0,39; 0,62] | < 0,0001 |
| Холестерин, ммоль/л <i>Serum cholesterol, mmol/L</i> | 4,69 [3,88; 5,77] | 5,44 [4,66; 6,23] | 4,82 [4,22; 5,47] | 0,049 |
| Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/L</i> | 4,40 [4,20; 4,60] | 4,60 [4,30; 4,90] | 4,35 [4,15; 4,50] | 0,049 |
| Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i> | 76,00 [65,00; 93,75] | 84,50 [76,00; 92,48] | 81,50 [74,78; 89,25] | 0,194 |
| МНО / INR | 1,27 [1,09; 1,55] | 1,03 [0,96; 1,10] | 1,03 [0,99; 1,08] | < 0,0001 |
| Сопутствующие заболевания <i>Associated diseases</i> | | | | |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i> | 5 (12,50 %) | 17 (39,53 %) | (00,00 %) | 0,0012 |
| Гипертоническая болезнь, n (%) <i>Hypertension, n (%)</i> | 11 (27,50 %) | 29 (65,91 %) | (00,00 %) | < 0,0001 |
| ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i> | 26,28 [22,20; 32,20] | 30,60 [26,77; 33,60] | 22,31 [20,90; 23,10] | < 0,0001 |
| Вариант повреждения печени <i>Variant of liver damage</i> | | | | |
| Стеатоз печени, n (%) <i>Steatosis, n (%)</i> | 2 (5,00 %) | 22 (50,00 %) | (00,00 %) | < 0,0001 |
| Стеатогепатит, n (%) <i>Steatohepatitis, n (%)</i> | 7 (17,50 %) | 14 (31,82 %) | (00,00 %) | |
| Цирроз печени, n (%) <i>Cirrhosis, n (%)</i> | 31 (77,50 %) | 8 (18,18 %) | (00,00 %) | |

Примечание: АБП – алкогольная болезнь печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; МНО – международное нормализованное отношение, ИМТ – индекс массы тела.

Note: ALD – alcoholic liver disease; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; VLDL – very low-density lipoproteins; INR – international normalized ratio, BMI – body mass index.

Таблица 2. Главные компоненты, выделенные в результаты многофакторного анализа метаболитов, в исследуемой популяции в общей когорте включенных в исследование людей (метаболиты распределены в порядке убывания весового коэффициента по вертикали)

Table 2. Principal components identified as a result of multifactorial analysis of metabolites in the overall cohort of study participants (the metabolites are distributed vertically in descending order of weight)

| I МФ MF I | II МФ MF II | III МФ MF III | IV МФ MF IV | V МФ MF V | VI МФ MF VI |
|---|---|--|--|---|---------------------------------|
| Оксо-пальмитоил-карнитин <i>O-palmitoyl-carnitine</i> (C16-1) | Серин <i>Serine</i> | Лауроил-карнитин <i>Lauroyl-carnitine</i> (C12) | Валерил-карнитин <i>Valeryl-carnitine</i> (C5) | Пантотеновая кислота <i>Pantothenic acid</i> | Тирозин <i>Tyrosin</i> |
| Ацетилкарнитин <i>Acetyl-carnitine</i> (C2) | Холин <i>Choline</i> | Додецеаноил-карнитин <i>Dodecanoyl-carnitine</i> (C12-1) | Пропионил-карнитин <i>Propionyl-carnitine</i> (C3) | Кортизол <i>Cortisol</i> | Метионин <i>Methionine</i> |
| Олеоилкарнитин <i>Oleoyle-carnitine</i> (C18-1) | Глицин <i>Glycine</i> | Тетрадецеаноил-карнитин <i>Tetradecanoyl-carnitine</i> (C14-1) | Валин <i>Valine</i> | Ксантуруеновая кислота <i>Xanthurenic acid</i> | Эпинефрин <i>Epinephrine</i> |
| Уридин <i>Uridine</i> | Диметил-глицин <i>Dimethylglycine</i> | Деканоил-карнитин <i>Decanoyl-carnitine</i> (C10) | Тиглил-карнитин <i>Tiglyl-carnitine</i> (C5-1) | Стеароил-карнитин <i>Stearoyl-carnitine</i> (C18) | |
| Линолеил-карнитин <i>Linoleyl-carnitine</i> (C18-2) | Фенилаланин <i>Phenylalanine</i> | Капроил-карнитин <i>Caproyl-carnitine</i> (C6) | Лейцин <i>Leucine</i> | | |
| Метанефрин <i>Metanephine</i> | Таурин <i>Taurine</i> | Миристоил-карнитин <i>Myristoyl-carnitine</i> (C14) | Карнитин <i>Carnitine</i> (C0) | | |
| Асимметричный диметиларгинин <i>Asymmetric dimethylarginine</i> | Аспарагиновая кислота <i>Aspartic acid</i> | | Лизин <i>Lysine</i> | | |
| Общий диметиларгинин <i>Total dimethylarginine</i> | | | Бутирил-карнитин <i>Butyryl-carnitine</i> (C4) | | |
| | | | Аланин <i>Alanine</i> | | |

Примечание: МФ – метаболомный фактор; I метаболомный фактор (I МФ) представлен ацетилкарнитинами: короткоцепочечным ацетил-карнитином, длинноцепочечными олеоил-карнитином и линолеил-карнитином; нуклеотидом (уридином); метанефрином и двумя фракциями диметиларгинина – общим и асимметричным; II метаболомный фактор (II МФ) представлен холином, предшественником ацетилхолина, и различными аминокислотами: серином, глицином, аспарагиновой кислотой, фенилаланином и их производными (диметилглицином и таурином); III метаболомный фактор (III МФ) составляют представители ацетил-карнитинов: лауроил-карнитин (C12), додецеаноил-карнитин (C12-1), тетрадецеаноил-карнитин (C14-1), деканоил-карнитин (C10), капроил-карнитин (C6) и миристоил-карнитин (C14); IV метаболомный фактор (IV МФ) представлен ацетил-карнитинами: валерил-карнитином (C5), пропионил-карнитином (C3), тиглил-карнитином (C5-1), карнитином (C0), бутирил-карнитином (C4); незаменимыми аминокислотами: валином, лейцином, лизином и одной заменимой аминокислотой – аланином; V метаболомный фактор (V МФ) представлен витамином B5 (пантотеновой кислотой), кортизолом, метаболитом триптофана (ксантуруеновой кислотой) и стеароил-карнитином (C18); VI метаболомный фактор (VI МФ) представлен метаболитами обмена катехоламинов: условно-заменимой аминокислотой (тирозином), эпинефрином и метанефрином.

Note: MF – metabolomic factor; Metabolomic factor I (MF I) is represented by acetyl-carnitines: short-chain acetyl-carnitine, long-chain oleoyle-carnitine and linoleoyle-carnitine; nucleotide (uridine); metanephine and two fractions of dimethylarginine – total and asymmetric; Metabolomic factor II (MF II) is represented by choline, a precursor of acetylcholine, and various amino acids: serine, glycine, aspartic acid, phenylalanine and their derivatives (dimethylglycine and taurine); Metabolomic factor III (MF III) consists of representatives of acetyl-carnitines: lauroyl-carnitine (C12), dodecanoyl-carnitine (C12-1), tetradecanoyl-carnitine (C14-1), decanoyl-carnitine (C10), caproyl-carnitine (C6) and myristoyl-carnitine (C14); Metabolomic factor IV (MF IV) is represented by acetyl-carnitines: valeryl-carnitine (C5), propionyl-carnitine (C3), tiglyl-carnitine (C5-1), carnitine (C0), butyryl-carnitine (C4); essential amino acids: valine, leucine, lysine and one replaceable amino acid – alanine; Metabolomic factor V (MF V) is represented by vitamin B5 (pantothenic acid), cortisol, tryptophan metabolite (xanthurenic acid) and stearoyl-carnitine (C18); Metabolomic factor VI (MF VI) is represented by metabolites of catecholamine metabolism: conditionally replaceable amino acid (tyrosine), epinephrine and metanephine.

Таблица 3. Корреляционная матрица метаболомных факторов пациентов с клинико-лабораторными данными

Table 3. Correlation matrix of metabolomic factors with clinical and laboratory data in patients

| Показатель / <i>Parameter</i> | I | II | III | IV | V | VI |
|--|---------|-------|-------|---------|--------|---------|
| ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i> | 0,04 | 0,15 | 0,03 | 0,31** | -0,01 | 0,25* |
| Индекс FIB-4 <i>FIB-4 Index</i> | 0,32** | 0,01 | 0,12 | -0,22* | 0,19 | 0,61** |
| Лабораторные показатели <i>Laboratory parameters</i> | | | | | | |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л <i>Platelets, ×10⁹/L</i> | -0,29** | 0,04 | 0,00 | 0,13 | -0,17 | -0,63** |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л <i>White blood cells, ×10⁹/L</i> | -0,15 | 0,14 | 0,02 | 0,24* | -0,06 | -0,17 |
| Эритроциты, ×10 ¹² /л <i>Red blood cells, ×10¹²/L</i> | -0,25* | 0,14 | -0,03 | 0,46** | -0,22* | -0,31** |
| Иммуноглобулин А, г/л <i>Immunoglobulin A, g/L</i> | 0,31** | -0,04 | 0,21* | -0,45** | 0,21* | 0,39** |
| Иммуноглобулин М, г/л <i>Immunoglobulin M, g/L</i> | 0,13 | 0,02 | 0,10 | -0,13 | 0,22* | 0,33** |
| Иммуноглобулин G, г/л <i>Immunoglobulin G, g/L</i> | 0,16 | 0,00 | 0,19 | -0,39** | 0,05 | 0,44** |
| Билирубин общий, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, μmol/L</i> | 0,33** | -0,14 | 0,18 | -0,24* | 0,07 | 0,49** |
| Билирубин прямой, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, μmol/L</i> | 0,27** | -0,12 | 0,23* | -0,33** | 0,07 | 0,39** |
| Аланинаминотрансфераза, Ед./л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i> | -0,16 | 0,02 | 0,01 | 0,15 | 0,10 | 0,11 |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед./л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i> | 0,02 | -0,02 | 0,14 | -0,19 | 0,22* | 0,54** |
| Гамма-глутамилтрансфераза, Ед./л <i>Gamma-glutamyl transferase, U/L</i> | 0,19 | 0,14 | 0,19 | -0,25* | 0,39** | 0,34** |
| Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i> | 0,18 | -0,04 | 0,24* | -0,34** | -0,01 | 0,21* |
| Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i> | -0,31** | 0,05 | 0,01 | 0,37** | -0,08 | -0,45** |
| Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i> | -0,10 | 0,12 | 0,13 | 0,10 | -0,04 | -0,08 |
| Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i> | 0,16 | 0,13 | 0,17 | 0,11 | 0,25* | 0,07 |
| Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i> | -0,01 | 0,10 | 0,10 | 0,12 | -0,01 | 0,25* |
| ЛПВП, ммоль/л <i>Serum HDL, mmol/L</i> | -0,22* | -0,03 | 0,11 | -0,10 | -0,20 | -0,18 |
| ЛПНП, ммоль/л <i>Serum LDL, mmol/L</i> | -0,09 | 0,15 | -0,08 | 0,14 | 0,15 | -0,18 |
| ЛПОНП, ммоль/л <i>Serum VLDL, mmol/L</i> | 0,02 | 0,24* | -0,11 | 0,36** | 0,15 | -0,09 |
| Холестерин, ммоль/л <i>Serum cholesterol, mmol/L</i> | -0,15 | 0,15 | -0,05 | 0,14 | 0,1 | -0,2* |
| Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/L</i> | 0,1 | 0,03 | -0,16 | 0,04 | 0,03 | -0,28** |
| Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i> | -0,06 | -0,07 | -0,09 | 0,36** | -0,16 | -0,16 |
| МНО / INR | 0,24* | -0,10 | 0,00 | -0,39** | 0,16 | 0,48** |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; МНО – международное нормализованное отношение; * – статистическая значимость < 0,05; ** – статистическая значимость < 0,001.

Note: BMI – body mass index; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; VLDL – very low-density lipoproteins; INR – international normalized ratio; * – statistical significance < 0.05; ** – statistical significance < 0.001.

контроля ($p = 0,015$). В сравнении с АБП было отмечено снижение концентрации IgM на фоне НАЖБП ($p < 0,0001$).

Группу пациентов с АБП отличала от НАЖБП ($p < 0,0001$) и группы контроля ($p = 0,015$) выраженная коагулопатия, повышение индекса международного нормализованного отношения (МНО), что, вероятно, обусловлено большей долей пациентов с циррозом печени (ЦП) в группе АБП.

В ходе нашего исследования были проанализированы уровни 96 метаболитов различных биохимических путей. Для более точного анализа взаимосвязи изучаемых метаболитов в представленной выборке, их влияния на развитие и прогрессирование заболевания нами был проведен многофакторный анализ, в результате которого выделены шесть главных компонент с кумулятивной объясняемой дисперсией 70,0 %. Каждый метаболомный фактор (МФ) представлен метаболитами с наибольшей факторной нагрузкой (более 0,53), которые отображены в таблице 2 по мере убывания весового коэффициента.

Для оценки взаимосвязи метаболитов с нарушениями гомеостаза организма на фоне развития и прогрессирования заболевания нами был проведен корреляционный анализ основных факторов с клинико-лабораторными данными пациентов. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.

Результаты анализа позволили выявить взаимосвязь метаболомных профилей пациентов с результатами лабораторных исследований. При интерпретации полученных данных нами отмечены статистически значимые корреляционные связи. Так, взаимосвязь факторов с развитием цирроза печени отражает статистически значимая положительная корреляция индекса FIB-4 и метаболитов внутри I МФ ($p < 0,001$) и VI МФ ($p < 0,001$) и отрицательная корреляция с IV МФ ($p < 0,05$).

Повышение уровня метаболитов I МФ статистически значимо коррелировало с тромбоцитопенией ($p < 0,001$) и анемией ($p < 0,05$), а также гипоальбуминемией ($p < 0,001$) и снижением ЛПВП ($p < 0,05$). Еще I метаболомный фактор ассоциирован с гипербилирубинемией ($p < 0,001$) и гипокоагуляцией ($p < 0,05$), а также повышением уровня IgA ($p < 0,001$).

II метаболомный фактор положительно коррелировал с уровнем ЛПОНП ($p < 0,05$).

Наблюдалась положительная корреляция между III метаболомным фактором и уровнем щелочной фосфатазы, прямым билирубином и IgA ($p < 0,05$).

Метаболиты IV МФ были в большей степени ассоциированы со снижением уровня маркеров холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза) и билирубина, уменьшения показателя гипокоагуляции (МНО) и уровней фракций иммуноглобулинов (IgG и IgA). При этом наблюдалась положительная корреляция между концентрацией

метаболитов сыворотки крови и уровнем альбумина, повышением количества лейкоцитов и эритроцитов в общем анализе крови.

V метаболомный фактор был ассоциирован с повышенной секрецией иммуноглобулинов фракций А и М. Была отмечена положительная корреляционная связь с гипергликемией, повышением уровня гамма-глутамилтрансферазы и аспартат-аминотрансферазы, а также тенденцией к анемии в общем анализе крови.

Наиболее сильная корреляционная связь наблюдалась при анализе VI метаболомного фактора. В сочетании со значимой положительной корреляционной связью уровня метаболитов с показателем расчетного индекса FIB-4 наблюдалась связь с развитием тромбоцитопении в общем анализе крови. У пациентов преобладание VI МФ коррелировало с гипербилирубинемией, гипоальбуминемией, повышением маркеров холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза) и уровнем аланинаминотрансферазы, дисбалансом секреции иммуноглобулинов всех фракций.

Нами проведен сравнительный анализ различий метаболомных факторов пациентов на фоне различной этиологии заболевания и в сравнении с группой контроля (табл. 4).

I МФ статистически значимо отличал как пациентов с АБП ($p = 0,003$), так и пациентов с НАЖБП ($p = 0,015$) от группы контроля. У пациентов с заболеванием печени, в отличие от здоровых добровольцев, было отмечено повышение активности метаболитических путей и повышения уровня всех метаболитов (рис. 1).

Метаболитические факторы IV и VI статистически значимо отличали пациентов с АБП от пациентов с НАЖБП ($p = 0,012$ и $p = 0,011$ соответственно). На фоне токсической этиологии заболевания печени наблюдалось повышение активности VI МФ и снижение активности с уменьшением концентрации метаболитов внутри IV МФ.

Учитывая наличие корреляционных связей метаболомных факторов с клинико-лабораторными данными, характерными для цирроза печени, был проведен сравнительный анализ пациентов с циррозом и общей когорты лиц без цирроза, включенных в исследование, в том числе из группы контроля. Включение здоровых добровольцев в факторный анализ обосновано с точки зрения повышения достоверности и интерпретируемости выявляемых латентных переменных. Это способствует корректной калибровке модели, помогает отделить естественную изменчивость данных от патологических вариаций и обеспечивает объективную оценку вклада каждого выявленного фактора в общую дисперсию. Кроме того, объединенная выборка увеличивает статистическую мощность анализа, что особенно важно при изучении сложных биохимических систем, где закономерности могут быть неочевидны при сравнительно ограниченной

Таблица 4. Различия метаболомного профиля пациентов с алкогольной болезнью печени, пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и группы контроля

Table 4. Differences in the metabolomic profile of patients with alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, and the control group

| МФ MF | АБП ALD (n = 40) | НАЖБП NAFLD (n = 44) | Группа контроля Control group (n = 14) | p | АБП/ НАЖБП ALD/ NAFLD | АБП/ Группа контроля ALD/ Control group | НАЖБП/ Группа контроля NAFLD/ Control group |
|----------|--|----------------------------|---|----------|--------------------------------|--|--|
| | <i>Me [Q₁; Q₃]</i> | | | | | | |
| I | 0,02 [-0,41; 0,40] | -0,14 [-0,29; 0,13] | -0,47 [-0,53; -0,35] | 0,003 | 0,767 | 0,003 | 0,015 |
| II | -0,31 [-0,83; 0,19] | -0,09 [-0,42; 0,74] | -0,24 [-0,59; -0,05] | 0,137 | 0,186 | 0,998 | 0,398 |
| III | -0,14 [-0,55; 0,28] | -0,16 [-0,51; 0,35] | -0,09 [-0,46; 0,26] | 0,981 | 0,981 | 0,997 | 0,997 |
| IV | -0,37 [-1,11; 0,35] | 0,29 [-0,30; 0,84] | -0,05 [-0,54; 0,49] | 0,012 | 0,012 | 0,545 | 0,609 |
| V | -0,08 [-0,29; 0,13] | -0,10 [-0,22; 0,01] | -0,22 [-0,37; -0,15] | 0,061 | 0,983 | 0,078 | 0,098 |
| VI | 0,24 [-0,38; 1,15] | -0,34 [-0,63; 0,11] | -0,54 [-0,70; -0,41] | < 0,0001 | 0,011 | 0,0002 | 0,136 |

Примечание: МФ – метаболомный фактор; АБП – алкогольная болезнь печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: MF – metabolomic factor; ALD – alcoholic liver disease; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease.

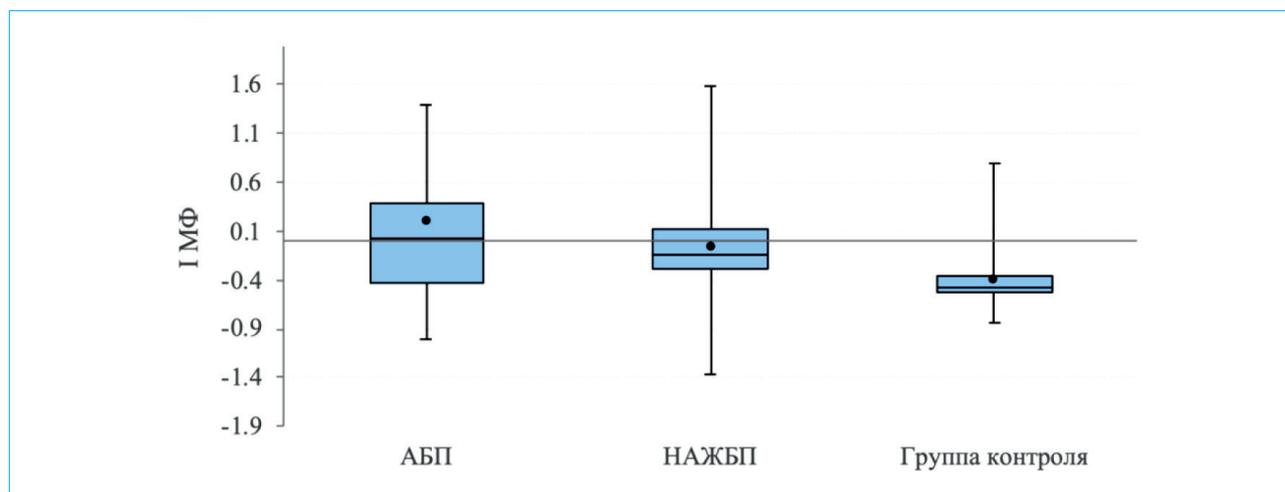


Рисунок 1. Различия метаболомного профиля I на фоне заболеваний различной этиологии в сравнении с группой контроля

Figure 1. Differences in the metabolomic profile I against the background of diseases of various etiologies in comparison with the control group

вариативности выборки, характерной для однородных групп пациентов.

Нами установлены статистически значимые разнонаправленные изменения метаболомных профилей пациентов с установленным диагнозом «цирроз печени» и без него, результаты представлены в таблице 5.

У пациентов с циррозом печени различной этиологии (АБП и НАЖБП) было отмечено повышение активности метаболомических путей I МФ

($p = 0,003$), V МФ ($p = 0,002$) и VI МФ ($p < 0,001$) с тенденцией к повышению концентрации метаболитов в сыворотке крови. В то время как в отношении IV МФ ($p < 0,001$) выявлена статистически значимая тенденция к снижению метаболомической активности и уменьшение уровня метаболитов.

Для оценки влияния этиологического фактора на изменения метаболома пациентов с циррозом печени был проведен анализ подгрупп пациентов с ЦП в исходе АБП и НАЖБП.

Таблица 5. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени и без цирроза печени
Table 5. Differences in the metabolomic profile of patients with and without liver cirrhosis

| Метаболомный фактор <i>Metabolomic factor</i> | Пациенты с циррозом печени <i>Patients with liver cirrhosis</i> (n = 39) | Пациенты без цирроза печени <i>Patients without liver cirrhosis</i> (n = 59) | p |
|--|--|--|----------|
| | <i>Me [Q₁; Q₃]</i> | | |
| I | 0,13 [−0,20; 0,42] | −0,23 [−0,43; −0,01] | 0,003 |
| II | −0,07 [−0,47; 0,51] | −0,26 [−0,63; 0,17] | 0,351 |
| III | −0,06 [−0,55; 0,35] | −0,16 [−0,48; 0,32] | 0,588 |
| IV | −0,47 [−1,02; 0,24] | 0,31 [−0,31; 0,81] | 0,0002 |
| V | −0,02 [−0,15; 0,14] | −0,19 [−0,30; −0,05] | 0,002 |
| VI | 0,50 [−0,15; 1,22] | −0,42 [−0,67; −0,19] | < 0,0001 |

Таблица 6. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени в исходе алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени
Table 6. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis resulting from alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

Table 6. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis resulting from alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

| Метаболомный фактор <i>Metabolomic factor</i> | Цирроз печени в исходе АБП <i>Liver cirrhosis as a result of ALD</i> (n = 31) | Цирроз печени в исходе НАЖБП <i>Liver cirrhosis as a result of NAFLD</i> (n = 8) | p |
|--|---|--|-------|
| | <i>Me [Q₁; Q₃]</i> | | |
| I | 0,14 [−0,12; 0,45] | 0,12 [−0,36; 0,16] | 0,531 |
| II | −0,16 [−0,72; 0,23] | 0,54 [0,05; 1,27] | 0,007 |
| III | −0,12 [−0,46; 0,21] | 0,38 [−0,55; 0,52] | 0,347 |
| IV | −0,66 [−1,15; 0,24] | −0,23 [−0,59; 0,20] | 0,347 |
| V | −0,03 [−0,18; 0,14] | −0,02 [−0,11; 0,10] | 0,531 |
| VI | 0,72 [−0,15; 1,46] | 0,18 [−0,11; 0,46] | 0,125 |

Примечание: АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: ALD — alcoholic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

При анализе метаболомных профилей в подгруппах пациентов с ЦП были установлены статистически значимые различия в отношении II МФ у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП — наблюдалось повышение уровня метаболитов сыворотки крови в сравнении с пациентами с ЦП в исходе АБП ($p = 0,007$) (табл. 6).

Для оценки связи метаболомных факторов с тяжестью заболевания нами был проведен сравнительный анализ пациентов с циррозом печени на разных стадиях заболевания по классификации Чайлда — Пью в сравнении с пациентами без цирроза печени (табл. 7).

При анализе пациентов с циррозом печени были отмечены статистически значимые различия между тяжестью цирроза печени по классификации Чайлда — Пью. Наблюдалась тенденция к снижению уровня метаболитов внутри метаболомного профиля II по мере прогрессирования заболевания. Цирроз печени класса А статистически значимо отличался от класса С по классификации Чайлда — Пью ($p = 0,0047$) (рис. 2).

По мере прогрессирования заболевания наблюдалась тенденция к повышению метаболической активности внутри VI метаболомного профиля. Статистически значимо уровень метаболитов

отличал пациентов без цирроза и ЦП класса В и С по классификации Чайлда — Пью ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Нами отмечена тенденция к разнонаправленным изменениям концентраций метаболитов по мере прогрессирования заболевания: увеличение уровня метаболитов I МФ и снижение активности метаболомных путей IV МФ. Однако без статистически значимых различий в подгруппах пациентов.

Метаболомный фактор III, отражающий в большей степени метаболизм длинноцепочечных ацилкарнитинов, не продемонстрировал различия в зависимости от этиологии заболевания и принадлежности к группе с циррозом, что, возможно, объясняется небольшой выборкой.

Обсуждение

Метаболомный профиль отражает все биохимические процессы, непрерывно протекающие внутри организма человека, как на внутриклеточном, так и на внеклеточном уровне. На фоне развития болезни наблюдается активация многих скрытых компенсаторных механизмов, а последующий срыв адаптации макроорганизма к патологическим внутренним и внешним воздействиям влечет за собой

Таблица 7. Различия метаболомного профиля пациентов с циррозом печени на разных стадиях тяжести заболевания по классификации Чайлда – Пью в сравнении с пациентами без цирроза печени

Table 7. Differences in the metabolomic profile of patients with liver cirrhosis at various stages of severity according to the Child – Pugh classification, compared with patients without liver cirrhosis

| Метаболомный фактор <i>Metabolomic factor</i> | Пациенты без цирроза печени <i>Patients without liver cirrhosis</i> (n = 59) | Пациенты с циррозом печени (по классификации Чайлда – Пью) <i>Patients with liver cirrhosis</i> (Child – Pugh classification) | | | p |
|--|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| | | Класс А <i>Class A</i> (n = 16) | Класс В <i>Class B</i> (n = 15) | Класс С <i>Class C</i> (n = 8) | |
| I | -0,23 [-0,43; -0,01] | -0,05 [-0,69; 0,16] | 0,19 [-0,02; 0,44] | 0,30 [0,01; 0,73] | 0,0059 |
| II | -0,26 [-0,63; 0,17] | 0,46* [-0,06; 0,93] | -0,14 [-0,51; 0,17] | -0,70* [-0,95; -0,36] | 0,0023 |
| III | -0,16 [-0,48; 0,32] | -0,12 [-0,55; 0,35] | -0,12 [-0,36; 0,16] | 0,10 [-0,29; 0,59] | 0,8017 |
| IV | 0,31 [-0,31; 0,81] | -0,23 [-0,66; 0,32] | -0,79 [-0,96; 0,03] | -0,99 [-1,70; -0,16] | 0,0012 |
| V | -0,19 [-0,30; -0,05] | -0,08 [-0,13; 0,10] | 0,07 [-0,06; 0,17] | -0,11 [-0,21; -0,01] | 0,0108 |
| VI | -0,42* [-0,67; -0,19] | -0,11 [-0,42; 0,46] | 0,76* [0,52; 1,71] | 0,76* [0,29; 1,43] | <0,0001 |

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

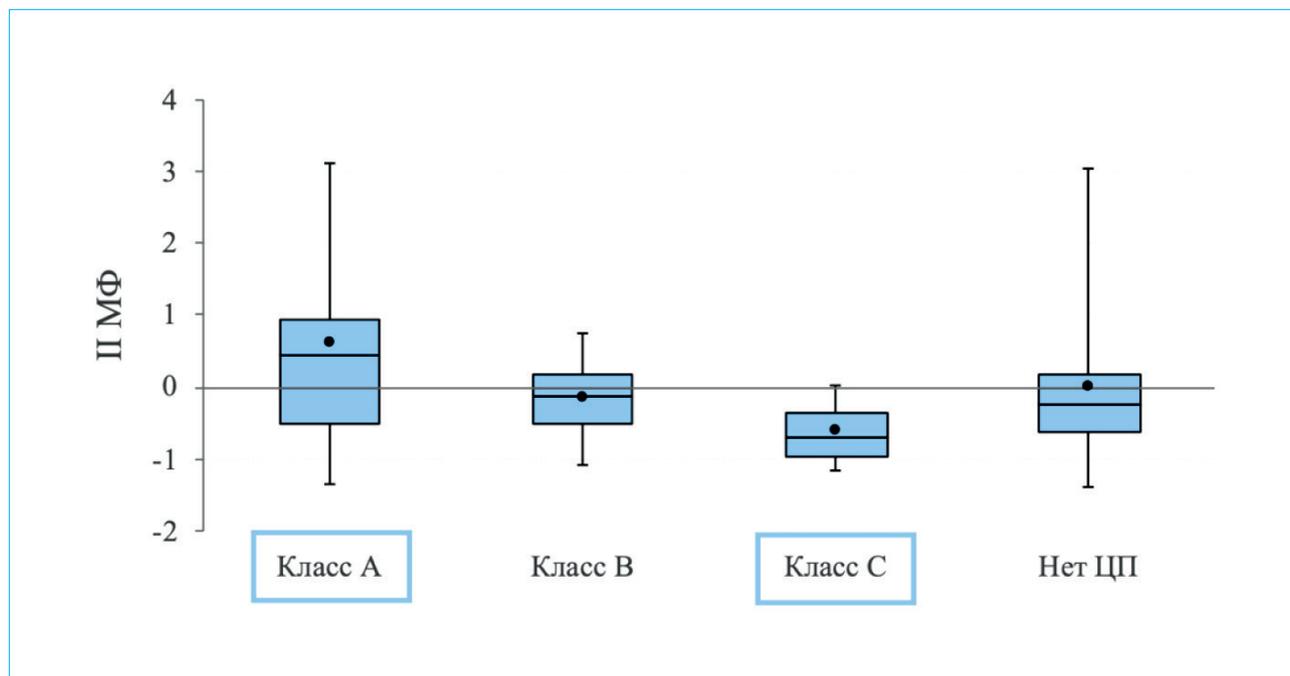


Рисунок 2. Различия метаболомного профиля II на фоне прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов без цирроза печени

Figure 2. Differences in metabolomic profile II during disease progression compared with the group of patients without liver cirrhosis

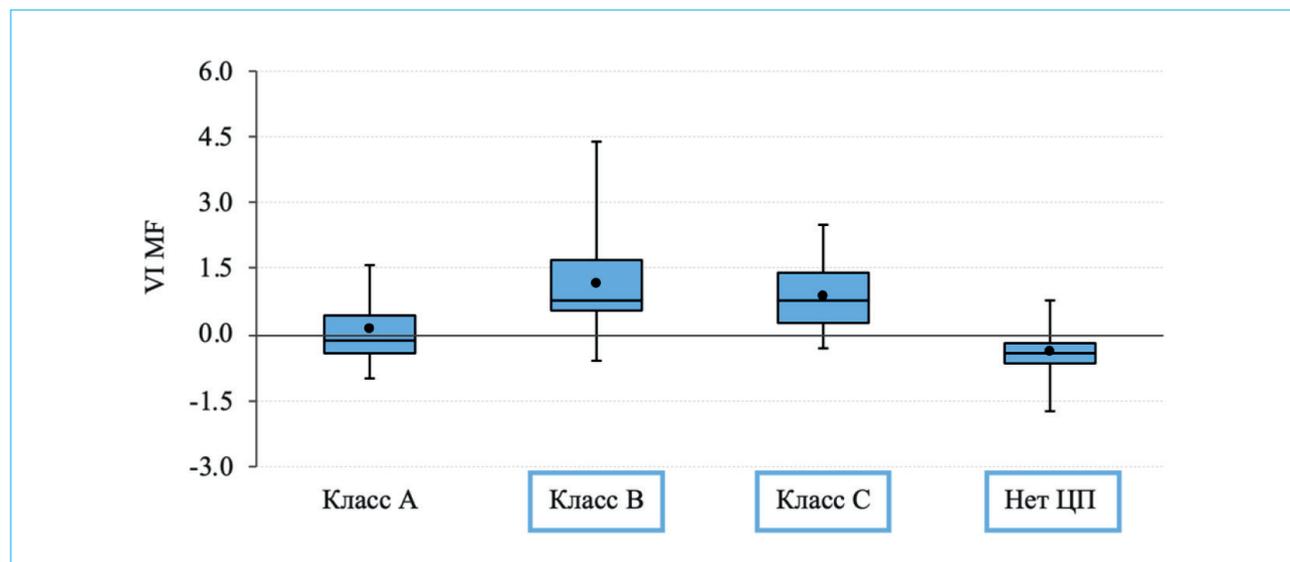


Рисунок 3. Различия метаболического профиля VI на фоне прогрессирования заболевания в сравнении с группой пациентов без цирроза печени

Figure 3. Differences in metabolomic profile VI during disease progression compared with the group of patients without liver cirrhosis

декомпенсацию и прогрессирование заболеваний. С клинической точки зрения исследования в области метаболомики крайне важны как для поиска ранних биомаркеров развития заболеваний на доклинической стадии, так и для разработки терапии, направленной на регуляцию определенных биохимических связей.

Изменение метаболического профиля на фоне различных заболеваний активно исследуется в последнее время. Определенную сложность в этом представляет большая стоимость метаболомных исследований. Большинство мировых работ по изучению метаболома на фоне заболеваний печени оценивают уровни отдельных групп метаболитов в биологических средах и тканях.

В рамках нашего исследования нам удалось провести одномоментный целевой метаболомный анализ 96 метаболитов сыворотки крови пациентов. Большой набор исследуемых молекул позволяет в большей степени охарактеризовать изменения метаболического профиля на фоне исследуемых нозологических форм. При проведении анализа нами выделено шесть главных компонент, в отношении которых нами предложено применение термина «метаболический фактор». Метаболические факторы, включающие в себя различные биоактивные молекулы, могут как отражать процессы компенсации/декомпенсации организма на фоне заболевания, так и выступать в качестве повреждающего фактора, обуславливая прогрессирование болезни. При более детальном анализе групп пациентов и группы контроля установлены статистически значимые различия метаболомической активности отдельных метаболомных факторов,

что в совокупности более точно характеризует изменение метаболического профиля наших пациентов. Опираясь на полученные нами данные, в последующем возможно изучать биохимические связи конкретных метаболомных факторов и их роль в развитии заболеваний.

Полученные нами данные во многом согласуются с описанными ранее результатами.

Многие исследования демонстрируют, что в основе развития и прогрессирования НАЖБП лежат метаболомические нарушения, опосредованно приводящие к развитию митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса, повреждению гепатоцитов, активации иммунной системы и развитию фиброза [5]. Отдельная роль в патогенезе НАЖБП отводится метаболизму аминокислот. Среди незаменимых аминокислот выделяют три с разветвленными боковыми цепями (branched chain amino acid, ВСАА): лейцин, валин и изолейцин. Катаболизм ВСАА протекает с участием аминотрансферазы «ВСАТ» с образованием соответствующих α -кетокислот и последующим участием метаболитов в образовании аденозинтрифосфата (АТФ) и включения метаболитов в цикл Кребса [6]. Однако возможен альтернативный биохимический путь, при котором активные метаболиты ВСАА включаются в реакцию липогенеза. Это происходит путем присоединения карнитина к продуктам катаболизма ВСАА и их транспорта через специфический транспортер в цитоплазму клеток.

В исследованиях с участием пациентов с ожирением была отмечена связь ВСАА с ацилкарнитинами С3 и С5 [7]. P. Sánchez-Pintos et al. установили повышенный уровень С3 и С5 в крови

новорожденных, крупных для их гестационного возраста, с повышенным риском развития инсулинорезистентности, ожирения и метаболического синдрома в будущем [8]. В своей работе К. Tajiri et al. предположили наличие скрытой биохимической связи L-карнитина (C0) и ВСАА и ее роли в развитии печеночной энцефалопатии на фоне ЦП [9]. В исследованиях, посвященным изучению влияния ВСАА на метаболизм в печени, было показано, что катаболизм этих молекул снижается на фоне НАЖБП, и, как следствие, наблюдается повышение уровня аминокислот в сыворотке крови пациентов [10, 11]. Известно, что ВСАА, являясь донорами азота, принимают участие в синтезе аланина из пирувата в цикле Кребса [12]. Таким образом, в условиях изменения метаболизма ВСАА предположительно может увеличиваться уровень аланина. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в ходе которого нами было отмечено повышение концентрации метаболитов IV МФ, представленного короткоцепочечными ацетилкарнитинами и аминокислотами, у пациентов с НАЖБП.

В ходе нашего исследования установлена связь между I, V и VI метаболическими факторами и наличием цирроза печени в когорте включенных в исследование пациентов. Установлена положительная корреляционная связь I и VI МФ с индексом FIB-4. Нами был проведен анализ метаболомного профиля пациентов в зависимости от тяжести заболевания по классификации Чайлда — Пью, с учетом наличия асцита, печеночной энцефалопатии, гипокоагуляции, уровня билирубина и снижения белково-синтетической функции печени. Так, по мере прогрессирования заболевания отмечено значимое повышение метаболической активности VI МФ, а значит уровень метионина, тирозина и эпинефрина может отражать прогрессирование печеночной недостаточности, желтухи и нарушения дезинтоксикационной функции печени. Данные клинические проявления отражает установленная корреляционная связь VI МФ и изменений в биохимическом анализе крови в исследуемой когорте.

Метионин является незаменимой протеогенной аминокислотой [13]. Исследования последних лет демонстрируют, что нарушение метаболизма метионина и функциональные изменения ферментов тесно связаны с прогрессированием фиброза и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Хорошо описано влияние на гомеостаз активного метаболита катаболизма метионина — S-аденозилметионина (SAM). Существуют данные, что SAM способен оказывать прямой антиоксидантный эффект, предотвращать повреждение митохондриальной ДНК и диссоциации миторибосом, а также подавлять провоспалительные цитокины [15]. Кроме того, SAM является основным донором метильной группы для синтеза фосфатидилхолина, который необходим для экспорта ЛПОНП из печени [16]. Было показано, что у пациентов

с инсулинорезистентностью и неалкогольным стеатогепатитом наблюдается снижение скорости трансметилирования метионина в сравнении с группой контроля [17].

Согласно результатам многих наблюдений, печень является одним из основных органов метаболизма ароматических аминокислот (AAA: фенилаланина, тирозина и триптофана) [18]. В литературе описаны изменения, выявленные у пациентов с циррозом печени, повышение уровня AAA, в частности фенилаланина и тирозина, и снижение уровня ВСАА в плазме крови [19]. G. Dam et al. в своей работе показали, что соотношение ВСАА/AAA, так называемый «коэффициент Фишера», отрицательно коррелировало с тяжестью заболевания и оценкой выживаемости по шкале Чайлда — Пью [20]. Многие исследования демонстрируют, что на фоне гипераммониемии, которая может наблюдаться на фоне цирроза печени, усиливается катаболизм аминокислот с разветвленной цепью и, соответственно, снижается концентрация ВСАА в плазме крови [21]. Аналогичные изменения метаболомного профиля у пациентов с хроническим заболеванием печени отметили в своей работе M. Gaggini et al. [22].

Эти данные согласуются с изменениями метаболизма, выявленными в ходе нашего исследования. Нами была отмечена статистически значимая связь IV и VI метаболомных факторов с индексом FIB-4. На фоне цирроза печени наблюдалось разнонаправленное изменение концентраций метаболитов, а именно снижение уровня ВСАА (валина и лейцина) и повышение AAA (тирозина) у пациентов с циррозом печени. Однако фенилаланин был включен во II метаболомный фактор, и по мере прогрессирования ЦП наблюдалось снижение концентрации этого метаболита.

В литературе описаны изменения метаболизма катехоламинов на фоне развития и прогрессирования заболеваний печени. Нами были установлены статистически значимые изменения уровня эпинефрина и его метаболита, метанефрина. Однако в ходе анализа эти молекулы были включены в разные метаболомные факторы. Исследования показывают, что печень напрямую взаимодействует с катехоламинами посредством симпатической нервной системы. Было продемонстрировано, что нервные окончания контактируют с гепатоцитами, звездчатыми клетками, синусоидальными эндотелиоцитами, а также желчными протоками [23]. Установлено, что в печени катехоламины способны регулировать глюкогенолиз и глюконеогенез [24, 25]. Исследования на животной модели демонстрируют, что катехоламины способны непосредственно регулировать внутриклеточное расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а также ограничивать секрецию ЛПОНП [26, 27]. Как на животных моделях, так и на пациентах было показано, что уровень катехоламинов в плазме увеличивается на фоне приема алкоголя,

а также у пациентов с циррозом печени различной этиологии [28].

Наравне с I и VI метаболомными факторами нами были отмечены статистически значимые повышения уровня витамина B₅, кортизола, ксантуреновой кислоты и ацилкарнитина (C18) у пациентов с циррозом печени в сравнении с группой без цирроза. Ранее мы показали, что метаболит триптофана, ксантуреновая кислота, был статистически значимо повышен у пациентов с печеночной энцефалопатией [29]. Однако в отношении кортизола данные литературы и результаты нашего исследования несколько отличаются. Многие работы показали, что по мере прогрессирования цирроза печени может наблюдаться снижение уровня кортизола как проявление гепато-адреналового синдрома [30].

Еще одним метаболитом, который ассоциирован с заболеваниями печени и функция которого хорошо описана в исследованиях, является асимметричный диметиларгинин (ADMA). Установлено, что уровень этого метаболита, связанного с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, повышается на фоне прогрессирования печеночной недостаточности [31]. Нами установлено повышение уровня этого метаболита в рамках I МФ у пациентов с циррозом печени.

Многие исследования последних лет направлены на изучение митохондриальной дисфункции и ее роли в патогенезе различных заболеваний. По данным литературы, митохондриальная дисфункция лежит в основе метаболического синдрома, нарушения липидного обмена и инсулинорезистентности [32]. Ранее мы показали, что на фоне цирроза печени в исходе АБП и НАЖБ наблюдается снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в образцах стула пациентов [33]. КЦЖК являются субстратом для функционирования митохондрий, и снижение уровня этих метаболитов может потенциально приводить к митохондриальной дисфункции [34]. В ходе данного исследования было выявлено большое количество метаболитов, которые напрямую или опосредованно задействованы в энергетическом обмене. Так,

нами было отмечено повышение уровня длинноцепочечных ацилкарнитинов, что может быть следствием нарушения функционирования карнитинового транспортера жирных кислот и потенциально отражать повреждение митохондриальной мембраны [35]. Также нами было отмечено повышение уровня витамина B₅ у пациентов с циррозом печени. Данный метаболит является важным компонентом кофермента А и принимает участие в бета-окислении жирных кислот и цикле трикарбоновых кислот [36]. Таким образом, повышенный уровень пантотеновой кислоты, ассоциированный с прогрессированием заболевания, также может быть следствием нарушения энергообмена внутри митохондрии. Повышенный уровень метионина у пациентов с циррозом печени является следствием нарушения метаболизма данной молекулы до адеметионина и тем самым ассоциирован с потенцированием повреждения митохондрий на фоне оксидативного стресса [37].

Согласно исследованиям в области метаболомики печень является центральным органом, в котором реализуются многие биохимические процессы. В настоящее время в литературе приведены изменения метаболизма определенных классов веществ при ряде нозологических форм. В ходе нашего исследования представлены результаты многомерного анализа, позволяющие описать основные изменения в метаболомных профилях пациентов с НАЖБП и АБП. Результаты работы согласуются с описанными изменениями метаболома человека как на фоне повреждения печени в рамках АБП и НАЖБП, так и на фоне цирроза [38]. А дополнительные данные позволяют оценить скрытые биохимические связи в рамках патофизиологических процессов. Нами были установлены корреляционные закономерности метаболомных факторов с клинико-лабораторными данными. Изменчивость метаболомных профилей может рассматриваться и как причина, и как следствие развития и прогрессирования заболеваний. Для уточнения этих данных необходимы проспективные исследования с участием более крупной когорты пациентов.

Литература / References

- Li S., Looby N., Chandran V., Kulasingam V. Challenges in the metabolomics-based biomarker validation pipeline. *Metabolites*. 2024;14(4):200. DOI: 10.3390/metabo14040200
- Liu J., Semiz S., van der Lee S.J., van der Spek A., Verhoeven A., van Klinken J.B., et al. Metabolomics based markers predict type 2 diabetes in a 14-year follow-up study. *Metabolomics*. 2017;13(9):104. DOI: 10.1007/s11306-017-1239-2
- Shah S.H., Kraus W.E., Newgard C.B. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: Form and function. *Circulation*. 2012;126(9):1110–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368
- Shajahan-Haq A.N., Cheema M.S., Clarke R. Application of metabolomics in drug resistant breast cancer research. *Metabolites*. 2015;5(1):100–18. DOI: 10.3390/metabo5010100
- Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–22. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9
- Wegermann K., Henao R., Diehl A.M., Murphy S.K., Abdelmalek M.F., Moylan C.A. Branched chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) is overexpressed and hypomethylated in patients with non-alcoholic fatty liver disease who experience adverse clinical events: A pilot study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204308. DOI: 10.1371/journal.pone.0204308
- Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448–53. DOI: 10.1038/nm.2307
- Sánchez-Pintos P., de Castro M.J., Roca I., Rite S., López M., Couce M.L. Similarities between acylcarnitine profiles in large for gestational age newborns and obese

- ty. *Sci Rep.* 2017;7(1):16267. DOI: 10.1038/s41598-017-15809-4
9. Tajiri K., Futsukaichi Y., Kobayashi S., Yasumura S., Takahara T., Minemura M., et al. L-carnitine for the treatment of overt hepatic encephalopathy in patients with advanced liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(5):321–8. DOI: 10.3177/jnsv.64.321
 10. Cheng S., Wiklund P., Autio R., Borra R., Ojanen X., Xu L., et al. Adipose tissue dysfunction and altered systemic amino acid metabolism are associated with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138889. DOI: 10.1371/journal.pone.0138889
 11. Kakazu E., Sano A., Morosawa T., Inoue J., Ninomiya M., Iwata T., et al. Branched chain amino acids are associated with the heterogeneity of the area of lipid droplets in hepatocytes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato Res.* 2019;49(8):860–71. DOI: 10.1111/hepr.13346
 12. Holecek M., Kandar R., Sispera L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: Different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids*. 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z
 13. Parkhitko A.A., Jouandin P., Mohr S.E., Perrimon N. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13034. DOI: 10.1111/acel.13034
 14. Pascale R.M., Peitta G., Simile M.M., Feo F. Alterations of methionine metabolism as potential targets for the prevention and therapy of hepatocellular carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):296. DOI: 10.3390/medicina55060296
 15. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
 16. Choi S., Dong B., Lin C.J., Heo M.J., Kim K.H., Sun Z., et al. Methyl-sensing nuclear receptor liver receptor homolog-1 regulates mitochondrial function in mouse hepatocytes. *Hepatology*. 2020;71(3):1055–69. DOI: 10.1002/hep.30884
 17. Kalhan S.C., Edmison J., Marczewski S., Dasarathy S., Gruca L.L., Bennett C., et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: Evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(4):179–89. DOI: 10.1042/CS20110060
 18. Tessari P., Vettore M., Millioni R., Puricelli L., Orlando R. Effect of liver cirrhosis on phenylalanine and tyrosine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):81–6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833383af
 19. Marrone G., Serra A., Miele L., Biolato M., Liguori A., Grieco A., et al. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: Evidence and uncertainties. *World J Gastroenterol*. 2023;29(19):2905–15. DOI: 10.3748/wjg.v29.i19.2905
 20. Dam G., Sørensen M., Buhl M., Sandahl T.D., Møller N., Ott P., et al. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(8):674–80.
 21. Holeček M. Branched-chain amino acids and branched-chain keto acids in hyperammonemic states: Metabolism and as supplements. *Metabolites*. 2020;10(8):324. DOI: 10.3390/metabo10080324
 22. Gaggini M., Carli F., Rosso C., Younes R., D'Aurizio R., Bugianesi E., et al. Altered metabolic profile and adipocyte insulin resistance mark severe liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6333. DOI: 10.3390/ijms20246333
 23. Lelou E., Corlu A., Nessler N., Rauch C., Mallédant Y., Seguin P., et al. The role of catecholamines in pathophysiological liver processes. *Cells*. 2022;11(6):1021. DOI: 10.3390/cells11061021
 24. Saccà L., Vigorito C., Cicala M., Corso G., Sherwin R.S. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. *Am J Physiol*. 1983;245(3):E294–302. DOI: 10.1152/ajpendo.1983.245.3.E294
 25. Meyer C., Stumvoll M., Welle S., Woerle H.J., Haymond M., Gerich J. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E819–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00145.2003
 26. Rasouli M., Zahraie M. Suppression of VLDL associated triacylglycerol secretion by both alpha- and beta-adrenoceptor agonists in isolated rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol*. 2006;545(2–3):109–14. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.06.066
 27. Rasouli M., Mosavi-Mehr M., Tahmouri H. Liver denervation increases the levels of serum triglyceride and cholesterol via increases in the rate of VLDL secretion. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(1):60–5. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.09.012
 28. Parlesak A., Reisenauer C., Biermann J., Ratge D., Bode J.C., Bode C. Reversibility of increased formation of catecholamines in patients with alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):60–6. DOI: 10.1080/00365520310007738
 29. Reshetova M., Markin P., Appolonova S., Yunusov I., Zolnikova O., Bueverova E., et al. Tryptophan metabolites in the progression of liver diseases. *Biomolecules*. 2024;14(11):1449. DOI: 10.3390/biom14111449
 30. Lovato C.M., Thèvenot T., Borot S., Di Martino V., Qualls C.R., Urban F.K. 3rd, et al. Decreased maximal cortisol secretion rate in patients with cirrhosis: Relation to disease severity. *JHEP Rep.* 2021;3(3):100277. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100277
 31. Ferrigno A., Di Pasqua L.G., Berardo C., Richelmi P., Vairetti M. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5131–7. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5131
 32. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., et al. Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):124. DOI: 10.1038/s41392-024-01839-8
 33. Cao C., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Бueverova Е.Л., Решетова М.С. и др. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):64–74. [Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., et al. Metabolic profiles of the gut microbiota in patients with different stages of metabolism dysfunction-associated fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):64–74. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74
 34. Kassan M., Kwon Y., Munkhsaikhan U., Sahyoun A.M., Ishrat T., Galán M., et al. Protective role of short-chain fatty acids against Ang-II-induced mitochondrial dysfunction in brain endothelial cells: A potential role of heme oxygenase 2. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(1):160. DOI: 10.3390/antiox12010160
 35. Virmani M.A., Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2717. DOI: 10.3390/ijms23052717
 36. Leonardi R., Jackowski S. Biosynthesis of pantothenic acid and coenzyme A. *EcoSal Plus*. 2007;2(2):10.1128/ecosalplus.3.6.3.4. DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.3.4
 37. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
 38. Beyoğlu D., Popov Y.V., Idle J.R. The metabolomic footprint of liver fibrosis. *Cells*. 2024;13(16):1333. DOI: 10.3390/cells13161333

Сведения об авторах

Решетова Мария Сергеевна* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: reshetova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Маркин Павел Александрович — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: markin_p_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-2903>

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, доцент кафедры фармакологии, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Шестакова Ксения Михайловна — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6554-3936>

Байдалин Олег Алексеевич — стажер-исследователь кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: baydalin_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4507-8783>

Волошин Илья Андреевич — стажер-исследователь кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: voloshin_i_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

Information about the authors

Maria S. Reshetova* — Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: reshetova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9276-6924>

Pavel A. Markin — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Pharmacokinetics and Metabolomic Analysis, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: markin_p_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-2903>

Svetlana A. Appolonova — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Head of the Centre of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Kseniia M. Shestakova — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Bioinformatics and Pharmacological Modelling of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6554-3936>

Oleg A. Baydalin — Research Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: baydalin_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4507-8783>

Ilya A. Voloshin — Research Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: voloshin_i_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Юнусов Исмаил Рифкатович — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: yunusov_i_r@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5184-6658>

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

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Маркин П.А., Апполонова С.А., Байдалин О.А., Волошин И.А., Жаркова М.С.

Статистическая обработка: Шестакова К.М., Масленников Р.В.

Написание текста: Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Юнусов И.Р.

Редактирование: Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Решетова М.С.

Ismail R. Yunusov — Student of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: yunusov_i_r@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5184-6658>

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

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Zolnikova O.Y., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Markin P.A., Appolonova S.A., Baydalin O.A., Voloshin I.A., Zharkova M.S.

Statistical processing: Shestakova K.M., Maslennikov R.V.

Writing of the text: Reshetova M.S., Zolnikova O.Y., Yunusov I.R.

Editing: Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Reshetova M.S.

Поступила: 04.02.2025 Принята: 03.05.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 04.02.2025 Accepted: 03.05.2025 Published: 30.06.2025