



Метаболомная диагностическая технология как основа формирования принципов метаболического здоровья

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова*, В.В. Тарасов, С.А. Апполонова

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

Цель: рассмотреть современные данные о ключевых метаболических изменениях, отражающих основные патогенетические оси метаболического синдрома (МС), и оценить их потенциал для диагностики и стратификации МС.

Основные положения. В обзоре выделены пять ключевых метаболомных патогенетических осей МС: анаболическая резистентность, митохондриальная дисфункция, системное воспаление, инсулинорезистентность и лизосомальная недостаточность. Каждая из них представляет важное звено патогенеза, влияющее на развитие осложнений МС. Для каждой оси описаны характерные изменения низкомолекулярных метаболитов (например, аминокислот, органических кислот) и липидов, выявленные современными методами метаболомного анализа, и обсуждается их клиническое значение. Особое внимание уделено роли комбинированных панелей метаболитов, которые улучшают раннюю диагностику МС и преддиабета, позволяют стратифицировать риск осложнений (сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и др.) и мониторировать эффективность терапии. Отмечается, что метаболомные биомаркеры обладают высокой диагностической и прогностической ценностью, дополняя стандартные клинические показатели. Показано, что интеграция метаболомных данных с клиническими показателями повышает точность диагностики (например, объединение метаболомных маркеров с тестом толерантности к глюкозе увеличивает его прогностическую ценность). Разработка интегральных метаболомных индексов (таких, как MetSCORE) обеспечивает высокую точность распознавания МС (AUROC ~0,9). Метаболомные исследования подтверждают гетерогенность МС и позволяют выделять его подтипы в зависимости от преобладающих патофизиологических нарушений, что открывает перспективы прецизионной медицины.

Заключение. Метаболомный подход существенно расширяет возможности диагностики и персонализированной терапии пациентов с МС. Он позволяет выявлять скрытые метаболические нарушения на доклинической стадии заболевания, дополняя рутинные методы обследования. Для его внедрения в клиническую практику необходимы стандартизация методик метаболомного анализа, валидация метаболомных биомаркеров и интеграция мультиомиксных подходов, что обеспечит воспроизводимость результатов и их широкое применение в медицине.

Ключевые слова: метаболомика, метаболический синдром, биомаркеры, прецизионная медицина, стратификация риска

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А. Метаболомная диагностическая технология как основа формирования принципов метаболического здоровья. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1894-5323>

Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health

Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova*, Vadim V. Tarasov, Svetlana A. Appolonova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to examine current evidence on the key metabolic alterations that reflect the major pathogenetic axes of metabolic syndrome (MS) and to assess their potential for the diagnosis and stratification of MS.

Key points. The review highlights five major metabolomic pathogenetic axes of MS: anabolic resistance, mitochondrial dysfunction, systemic inflammation, insulin resistance, and lysosomal insufficiency. Each represents an essential pathogenic link influencing the development of MS complications. Characteristic alterations of low-molecular-weight metabolites (such as amino acids and organic acids) and lipids identified through modern metabolomic analytical methods are described for each axis, and their clinical significance is discussed. Special attention is given to the role of combined metabolite panels, which improve early diagnosis of MS and prediabetes, allow risk stratifica-

tion for complications (type 2 diabetes, atherosclerosis, nonalcoholic fatty liver disease, etc.), and enable monitoring of treatment effectiveness. It is noted that metabolomic biomarkers possess high diagnostic and prognostic value, complementing standard clinical indicators. Evidence is presented showing that integrating metabolomic data with clinical parameters increases diagnostic accuracy (for example, combining metabolomic markers with the glucose tolerance test improves its predictive value). The development of integrated metabolomic indices (such as Met-SCORE) provides high accuracy in identifying MS (AUROC ~0.9). Metabolomic studies confirm the heterogeneity of MS and allow subclassification according to predominant pathophysiological disturbances, opening prospects for precision medicine.

Conclusion. Thus, the metabolomic approach substantially expands the possibilities for diagnosis and personalized therapy in patients with MS. It enables the detection of latent metabolic disturbances at the preclinical stage of disease, complementing routine diagnostic methods. Implementation into clinical practice requires standardization of metabolomic analytical protocols, validation of metabolomic biomarkers, and integration of multi-omics approaches, which will ensure the reproducibility of results and their broad application in medicine.

Keywords: metabolomics, metabolic syndrome, biomarkers, precision medicine, risk stratification

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

For citation: Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A. Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1894-5323>

Введение

Метаболический синдром (МС) — это комплексное состояние, характеризующееся сочетанием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии (высокий уровень триглицеридов, низкий — липопротеинов высокой плотности) и артериальной гипертензии [1–3]. Распространенность МС постоянно растет и достигает порядка трети взрослого населения, увеличиваясь с возрастом (до ~40–50 % у лиц старше 60 лет) [4]. Наличие МС ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая общую смертность примерно в 1,5 раза [5]. Несмотря на серьезность этой проблемы, современные клинические критерии МС имеют ограничения: они не отражают молекулярную гетерогенность синдрома и не позволяют точно оценить риск осложнений у конкретного пациента. В связи с этим актуальна разработка более тонких подходов к диагностике и стратификации риска при МС [6].

Метаболомика представляет собой современный аналитический метод, позволяющий количественно профилировать широкий спектр низкомолекулярных метаболитов в биологических образцах (кровь, моча и др.). Получаемые «метаболические сигнатуры» отражают изменения множества биохимических путей и могут служить молекулярными маркерами патологических процессов [6]. За последние десятилетия применение метаболомики и смежной липидомики существенно продвинуло понимание патогенеза МС, выявив уникальные комбинации метаболитов, связанные с инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением, дислипидемией и воспалением [7–9]. Так, обнаружено, что повышенные уровни некоторых аминокислот (разветвленных ВСАА и ароматических) и липидных метаболитов позволяют заранее выявить лиц с высоким

риском развития СД2 и МС [10]. Метаболомные исследования подтверждают, что МС представляет собой не единое состояние, а совокупность близких фенотипов («метаботипов»), различающихся преобладающими нарушениями: у одних пациентов доминирует инсулинорезистентность, у других — воспаление или дисфункция митохондрий и т. д. [1]. Это открывает возможности для прецизионной медицины. Идентификация метаболических подтипов МС позволяет адаптировать профилактику и лечение (например, назначать таргетную метаболическую терапию тем больным, у которых преобладает митохондриальная дисфункция или аутофагический дефицит).

Важно отметить, что указанные пять патогенетических «осей» МС тесно взаимодействуют между собой, формируя единый патологический каскад. Например, хроническое воспаление, обусловленное избытком висцерального жира, усиливает инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию. Инсулинорезистентность и избыток питательных субстратов перегружают митохондрии, способствуя метаболической «ригидности» и накоплению побочных метаболитов. Постоянный анаболический сигнал при переизбытке подавляет аутофагию, что ведет к накоплению дефектных органелл и липидов, усиливая оксидативный стресс и воспаление. Таким образом, все пять «осей» взаимосвязаны и совместно определяют клинический фенотип МС и риск его осложнений (рис.).

Ниже представлен обзор последних данных о метаболомных маркерах МС в контексте пяти ключевых патогенетических «осей» синдрома: анаболической резистентности, митохондриальной дисфункции, инсулинорезистентности, системного воспаления и лизосомальной недостаточности. Для каждой оси описаны основные механизмы и характерные метаболомные/липидомные

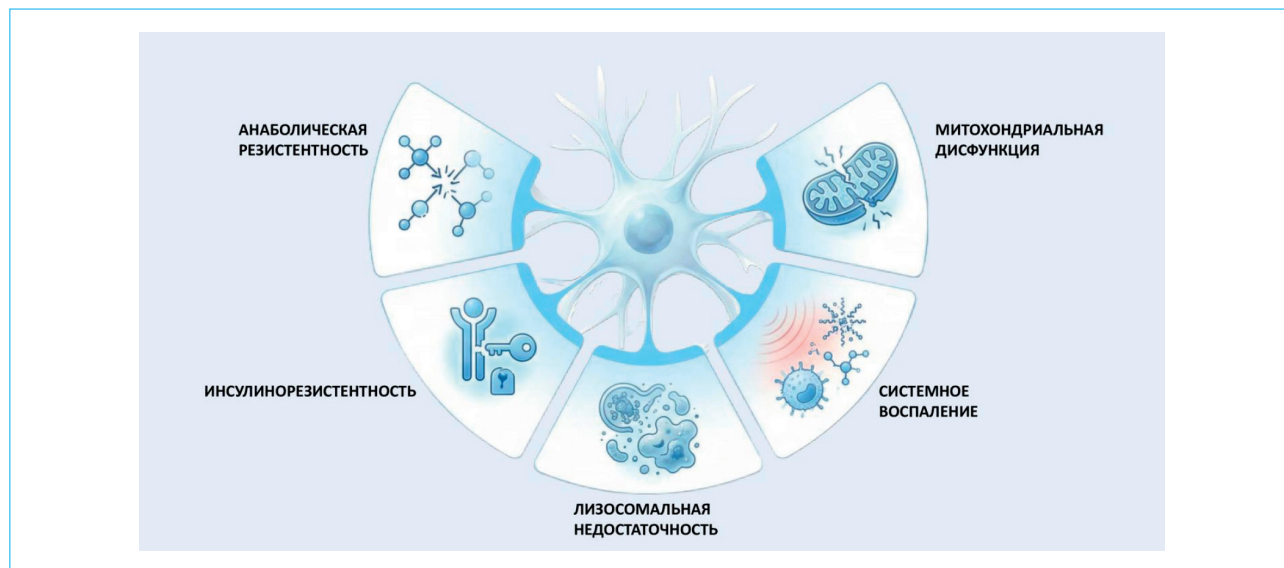


Рисунок. Пять ключевых патогенетических осей метаболического синдрома и их взаимодействие
Figure. Five key pathogenetic axes of metabolic syndrome and their interactions

маркеры, а также клинические примеры, иллюстрирующие значение этих маркеров (например, проявления МС при сопутствующем СД2, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), болезни Паркинсона, саркопеническом ожирении). Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность метаболомного подхода для клинической практики, а также перспективы его дальнейшего развития.

Анаболическая резистентность (снижение мышечного анаболизма)

Механизмы

Под анаболической резистентностью понимают снижение способности скелетных мышц адекватно реагировать ростом на анаболические стимулы (пищевой протеин, физическая нагрузка, гормоны) [11]. Данное явление лежит в основе саркопении при старении, малоподвижности, хронических заболеваниях, а также наблюдается при ожирении и МС [11]. У лиц с ожирением и саркопеническим ожирением мышцы менее эффективно откликаются на прием аминокислот и силовые упражнения, что ведет к прогрессирующей атрофии мышечных волокон [12]. К факторам, приводящим к анаболической резистентности, относятся как внешние причины (низкая физическая активность, недостаточное потребление белка), так и внутренние нарушения (хроническое воспаление, жировая инфильтрация и инсулинорезистентность в мышечной ткани) [11]. В частности, при абдоминальном ожирении избыток липидов в мышцах (внутримышечный жир, церамиды) нарушает сигнальные пути инсулина/IGF-1 и активацию системы mTOR (mammalian target of rapamycin), что ослабляет синтез мышечного белка [13]. Например, показано, что накопление церамидов при диете с высоким

содержанием жиров нарушает инсулиновое фосфорилирование Akt (Protein Kinase B, serine/threonine-specific protein kinases) и тем самым подавляет анаболические процессы в мышцах [13]. В итоге анаболическая резистентность способствует снижению безжировой массы тела и усугубляет саркопеническое ожирение, состояние одновременного избытка жира и дефицита мышечной массы у пациентов с МС [11].

Ключевые метаболомные маркеры

Метаболомные исследования выявили ряд циркулирующих метаболитов, отражающих анаболическую резистентность мышц (табл. 1). Часто у пациентов с МС повышен уровень **аминокислот с разветвленной цепью** (ВСАА: лейцин, изолейцин, валин) [14], что считается частью метаболической сигнатуры инсулинорезистентности и ожирения [1]. Однако парадоксально, что при выраженной саркопении (например, у пожилых с СД2) уровень лейцина может быть понижен из-за истощения мышечного пула аминокислот и недостаточного потребления белка с пищей [15]. Так, в исследовании пациентов с СД2 было показано, что у больных с саркопенией концентрация лейцина значительно ниже, а **глутамата** — выше, чем у пациентов без саркопении [15]. Низкий уровень лейцина и высокий глутамат ассоциированы с мышечной слабостью и сниженной мышечной массой [16]. Повышенные концентрации глутамата в плазме нередко наблюдаются при снижении мышечной массы и отражают усиленные катаболические процессы в скелетных мышцах [17], кроме того, избыток глутамата способен активировать периферические ноцицептивные и метаболические рецепторы, что связывают с повышенной мышечной утомляемостью и снижением функциональной работоспособности [18].

Таблица 1. Метаболомные маркеры анаболической резистентности (мышечный компонент МС)
Table 1. Metabolomic markers of anabolic resistance (muscle component of MS)

Маркер и путь <i>Marker and path</i>	Изменения при МС (анаболическая резистентность) <i>Changes in MS (anabolic resistance)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
Аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA) – лейцин, изолейцин, валин Branched-chain amino acids (BCAA) – <i>leucine, isoleucine, valine</i>	Повышены в крови натощак <i>Elevated in fasting blood</i>	У лиц с ожирением и инсулинорезистентностью плазменные BCAA хронически повышены, что отражает низкое поглощение аминокислот мышцами [14]. Высокие BCAA ассоциированы с риском развития диабета 2-го типа [1] <i>In obese individuals with insulin resistance, plasma BCAAs are chronically elevated, reflecting low amino acid uptake by muscle [14]. High BCAAs are associated with the risk of developing type 2 diabetes [1]</i>
Гистидин (эссенциальная аминокислота) Histidine (<i>essential amino acid</i>)	Снижен в плазме <i>Decreased in plasma</i>	Низкий уровень гистидина часто выявляется при МС [6]. Гистидин обладает противовоспалительным эффектом, и его дефицит может способствовать хроническому воспалению и окислительному стрессу при МС <i>Low histidine levels are often found in MS [6]. Histidine has an anti-inflammatory effect, and its deficiency may contribute to chronic inflammation and oxidative stress in MS</i>
3-метилгистидин – продукт распада мышечных белков (метилирование гистидина в актине/миозине) 3-methylhistidine – <i>a breakdown product of muscle proteins (methylation of histidine in actin/myosin)</i>	↑ В моче и плазме при усиленном мышечном катаболизме (саркопении, кахексия) ↑ <i>In urine and plasma with increased muscle catabolism (sarcopenia, cachexia)</i>	У пациентов с саркопенией и саркопеническим ожирением наблюдается повышенная экскреция 3-МН [20], указывающая на ускоренный распад миофибрилл из-за анаболической резистентности <i>In patients with sarcopenia and sarcopenic obesity, increased excretion of 3-MH is observed [20], indicating accelerated myofibril breakdown due to anabolic resistance</i>
Глутамат (глутаминовая кислота) – продукт дезаминирования глутамина, участвует в энергетическом обмене и азотистом балансе Glutamate (<i>glutamic acid</i>) – <i>a product of glutamine deamination, involved in energy metabolism and nitrogen balance</i>	↑ У пациентов с МС и сниженной мышечной массой ↑ <i>In patients with MS and reduced muscle mass</i>	Высокий глутамат в плазме ассоциирован с мышечной слабостью; возможен как показатель перегрузки азотистыми соединениями и стрессового метаболизма в мышцах <i>High plasma glutamate is associated with muscle weakness and may be an indicator of nitrogen overload and stress metabolism in muscles</i>
Пролин – гликогенная аминокислота, компонент коллагена Proline – <i>a glycolytic amino acid, a component of collagen</i>	↑ У пациентов с саркопенией (повышенный пролин в плазме) ↑ <i>In patients with sarcopenia (increased plasma proline)</i>	Может отражать распад соединительнотканного матрикса мышц; потенциальный ранний маркер саркопении <i>May reflect breakdown of muscle connective tissue matrix; potential early marker of sarcopenia</i>
Креатинин – конечный продукт распада креатинфосфата в мышцах (зависит от мышечной массы) Creatinine – <i>the end product of creatine phosphate breakdown in muscles (depending on muscle mass)</i>	↓ При уменьшении мышечной массы (саркопении); неизменен или ↑ при МС без саркопении ↓ <i>With decreased muscle mass (sarcopenia); unchanged or ↑ in MS without sarcopenia</i>	Низкий уровень креатинина при нормальной функции почек косвенно указывает на потерю мышечной массы; используется клинически для оценки мышечного пула <i>Low creatinine levels with normal kidney function indirectly indicate muscle loss; used clinically to assess muscle mass</i>

Примечание: стрелками (↑ и ↓) обозначено повышение или понижение концентрации маркера при анаболической резистентности; МС – метаболический синдром; BCAA (branched-chain amino acids) – аминокислоты с разветвленной цепью.

Note: arrows (↑ and ↓) indicate an increase or decrease in marker concentration in anabolic resistance; MS – metabolic syndrome; BCAA – branched-chain amino acids.

Другим маркером ускоренного мышечного катаболизма служит **3-метилгистидин (3-МН)** — продукт деградации сократительных белков (актомиозинового комплекса), его выделение с мочой увеличивается при распаде мышечного протеина, и он служит индикатором интенсивности мышечного протеолиза [19]. У пациентов с саркопеническим ожирением действительно находят повышенную экскрецию 3-МН, что отражает усиленный мышечный распад на фоне анаболической резистентности [20].

Также интерес представляет аминокислота пролин — повышение плазменного **пролина** обнаружено у лиц с саркопенией, вероятно, отражая распад коллагенового матрикса мышц или компенсаторное использование некоторых аминокислот при мышечном распаде [21]. Наконец, характерны изменения профильных аминокислот, связанных с воспалением: например, сниженные уровни гистидина и лизина. Эти аминокислоты обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, и их низкая концентрация при МС коррелирует с более выраженным окислительным стрессом и воспалением [6]. В совокупности метаболомные изменения при анаболической резистентности отражают парадокс избытка питательных веществ (высокие глутамат, 3-метилгистидин и др.) при одновременном «голодании» мышечной ткани (низкий лейцин и связанные с ним стимулирующие пути), неспособной адекватно использовать субстраты для синтеза белка.

Клинические примеры

У пациентов с СД2 часто развивается саркопеническое ожирение, связанное с анаболической резистентностью, даже при адекватном питании их мышцы не прибавляют массу, тогда как жировая ткань растет. Метаболомный профиль таких пациентов характеризуется комбинацией признаков, в частности, устойчиво высокие ВСАА, свидетельствующие об инсулинорезистентности, сочетаются с маркерами мышечного катаболизма (повышенные 3-метилгистидин, глутамат) [19, 22]. В классическом проспективном исследовании T.J. Wang et al. (2011) было показано, что совместное повышение уровней пяти аминокислот: лейцина, изолейцина, валина, тирозина и фенилаланина, позволяет предсказать развитие сахарного диабета за 3–5 лет до клинического проявления болезни, причем такая аминокислотная панель превосходит по прогностической значимости традиционные факторы риска [23]. Более того, предложено использовать комбинацию этих аминокислот с другими метаболитами (например, ацилкарнитины и α -гидроксibuтират) для скрининга скрытой инсулинорезистентности даже при нормальных показателях НОМА-IR [24]. Уже внедрен лабораторный тест на **α -гидроксibuтират (α -ГБ)**, побочный продукт метаболизма треонина и глутатиона. Он рекомендовал себя как ранний биомаркер инсулинорезистентности и преддиабета [25]. Кроме того,

показано, что у пожилых пациентов с СД2 наличие саркопении сопряжено с повышением уровня асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA) и более выраженной эндотелиальной дисфункцией [26]. Это иллюстрирует связь между анаболической резистентностью и сосудистыми нарушениями при МС: потеря мышечной массы усугубляет метаболические осложнения, а выявление соответствующих метаболитов (низкого лейцина, высокого глутамата и др.) помогает вовремя диагностировать саркопению и скорректировать терапию (например, включить анаболические препараты, силовые упражнения и достаточное потребление белка).

Митохондриальная дисфункция и метаболическая «ригидность»

Механизмы

Митохондриальная дисфункция (МД) играет центральную роль в патогенезе МС, обуславливая так называемую метаболическую ригидность, неспособность организма гибко переключаться между окислением жиров и глюкозы в зависимости от условий питания и нагрузки [27]. У здорового человека в покое преобладает окисление жирных кислот, а после приема пищи — углеводов. При МС эта метаболическая адаптация нарушена. Причины включают снижение количества и функции митохондрий в скелетных мышцах и печени, накопление в клетках избыточных липидных субстратов, угнетающих ферменты β -окисления, а также хроническую гиперинсулинемию, которая подавляет липолиз [28]. В результате β -окисление жирных кислот протекает не полностью: свободные жирные кислоты не сгорают до конца в митохондриях, что приводит к накоплению промежуточных продуктов (ацилкарнитины, органические кислоты), а утилизация глюкозы также нарушена, что проявляется накоплением лактата [28, 29]. Накопление ацилкарнитиннов свидетельствует о неполной переработке жирных кислот и связано с резистентностью к инсулину [30]. Также при МД может наблюдаться избыточный кетогенез: парадоксальное повышение кетоновых тел (β -гидроксibuтирата) на фоне нормогликемии указывает на неэффективную утилизацию ацетил-СоА в цикле Кребса [31]. Кроме того, нарушается окислительно-восстановительный баланс, повышается соотношение восстановленных эквивалентов (NADH) к NAD^+ , т. е. снижается относительный уровень NAD^+ [32]. Это так называемое «восстановленное» состояние метаболизма приводит к лактатацидозу (накоплению лактата) и сопровождается оксидативным стрессом и дисфункцией дегидрогеназ, а также может влиять на сигнальные пути клеточного выживания (например, снижать активность сиртуинов — продуктов генов *SIRT* и ускорять старение тканей) [33]. Типичным метаболическим сдвигом при МС является хронически повышенный уровень аланина, по-видимому, вследствие активации

глюкозо-аланинового цикла между мышцами и печенью. Аланин возрастает при инсулинорезистентности и стеатозе печени, отражая активацию глюконеогенеза из аминокислот [34].

Ключевые метаболомные маркеры

Для МД характерны изменения в профилях карнитинов, органических кислот и других метаболитов окислительных путей (табл. 2). **Ацилкарнитины** — эфиры карнитина и жирных кислот — служат своеобразным «отпечатком» эффективности β -окисления. У лиц с МС и инсулинорезистентностью стабильно обнаруживаются повышенные концентрации средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов в крови (например, карнитины C8:0, C10:0, C12:0) [35]. Это отражает неполное окисление жирных кислот: избыток ацил-CoA, не прошедший полностью цикл Кребса, выводится из митохондрий в цитозоль в виде ацилкарнитинов [30].

Показательно, что у людей с инсулинорезистентностью снижение уровня среднецепочечных ацилкарнитинов во время глюкозной нагрузки выражено слабее, чем у метаболически здоровых, то есть их митохондрии менее гибко переключаются с жиров на углеводы [35]. Это говорит о том, что у инсулинорезистентных субъектов жирные кислоты продолжают избыточно использоваться и неполностью окисляться даже при поступлении глюкозы. Более того, эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что избыток именно среднецепочечных ацилкарнитинов (C10, C12) способен напрямую ухудшать усвоение глюкозы жировыми клетками, то есть сам по себе вносит вклад в инсулинорезистентность [35].

Другой характерный метаболит — это **лактат**. Повышение концентрации лактата натощак — частое явление при ожирении и МС [36]. Избыток лактата отражает сдвиг энергетического обмена в сторону анаэробного гликолиза из-за недостаточной активности митохондрий. Клинико-эпидемиологические данные показывают, что повышенный уровень лактата может служить ранним предиктором риска развития МС и диабета [36].

Другую группу маркеров составляют **дикарбоновые и другие органические кислоты**, связанные с циклом трикарбоновых кислот и побочными метаболомными путями. У пациентов с МС нередко возрастает уровень сукцината, фумарата, малоната, оксалоацетата и других промежуточных метаболитов цикла Кребса [37]. Накопление этих промежуточных продуктов указывает на перегрузку цикла Кребса субстратами и его относительную блокаду. Интересно, что сам по себе сукцинат способен выступать как сигнальная молекула: через рецептор SUCNR1 (Succinate Receptor 1) он стимулирует пролиферацию жировой ткани и продуцирование воспалительных цитокинов макрофагами [38], связывая тем самым митохондриальную дисфункцию с ожирением и воспалением. У пациентов с ожирением действительно обнаруживают повышенный

уровень сукцината в плазме, коррелирующий с худшим метаболическим профилем [38]. Таким образом, сочетание высоких ацилкарнитинов, лактата и сукцината в крови служит «отпечатком» митохондриальной дисфункции при МС.

β -гидроксibuтират (β -ГБ) — ключевое кетонное тело, у метаболически нездоровых пациентов снижен натощак из-за постоянной гиперинсулинемии (подавление кетогенеза), однако при тяжелой инсулинорезистентности печени возможно парадоксальное повышение кетонных тел даже при нормальной глюкозе [39]. Снижение β -ГБ считается индикатором метаболической резистентности (сниженного жиросжигания), тогда как умеренный подъем кетонных тел на низкоуглеводной диете может свидетельствовать об эффективном использовании жиров в качестве топлива и сопряжен с улучшением метаболических показателей.

Нарушение окислительно-восстановительного баланса при МС проявляется смещением соотношения $NAD^+/NADH$ в сторону восстановленной формы (накопление $NADH$). Косвенно это проявляется, например, повышением соотношения лактат/пируват, а непосредственно — уменьшением уровня никотинамидадениндинуклеотида в окисленной форме (NAD^+) [40]. Такое «восстановленное» состояние метаболизма связано с окислительным стрессом и нарушением работы дегидрогеназ, а также может влиять на сигнальные пути долголетия (например, понижение активности белков сиртуинов, играющих важнейшую роль в репарации ДНК) [32].

Еще один типовой метаболический сдвиг, повышенный **аланин**. Аланин является обменно связующим звеном между мышцами и печенью (глюкозо-аланиновый цикл); при инсулинорезистентности и стеатозе печени уровень аланина в плазме повышается (отражает усиленный глюконеогенез из аминокислот) [41].

Клинические примеры

При неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) митохондриальная дисфункция выражена особо отчетливо. Например, при прогрессировании к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) нарушается процесс **липофагии**, аутофагического расщепления липидных капель в гепатоцитах, что ведет к перегрузке печени жиром и повреждению митохондрий. Отмечено снижение активности лизосомальной кислой липазы и накопление триглицеридов в печени при НАСГ [42]. Метаболически это сопровождается повышением уровней ацилкарнитинов и органических кислот в сыворотке, что указывает на блокаду β -окисления и перегрузку митохондриального цикла Кребса субстратами.

Стоит отметить, что метаболомные маркеры митохондриальной дисфункции могут проявляться задолго до явных клинических признаков. Так, повышение ацилкарнитинов и дикарбоновых кислот в плазме может выявить скрытую неполноценность

Таблица 2. Метаболомные маркеры митохондриальной дисфункции при МС
Table 2. Metabolomic markers of mitochondrial dysfunction in MS

Маркер (путь) Marker (path)	Изменения при МС (МД) Changes in MS (MD)	Клиническая значимость и интерпретация Clinical significance and interpretation
Ацилкарнитины (C2–C18) — производные карнитина, переносят жирные кислоты в митохондрии для β -окисления Acylcarnitines (C2–C18) — derivatives of carnitine that transport fatty acids into the mitochondria for β -oxidation	↑ Средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины в плазме при МС и ИР ↑ <i>Medium- and long-chain acylcarnitines in plasma in MS and insulin resistance</i>	Накопление ацилкарнитинов отражает неполное окисление жирных кислот. Повышенные уровни связаны с риском развития СД2 и могут непосредственно ухудшать инсулиновую чувствительность <i>The accumulation of acylcarnitines reflects incomplete oxidation of fatty acids. Elevated levels are associated with the risk of developing DM2 and can directly impair insulin sensitivity</i>
Сукцинат, малат, цитрат (метаболиты цикла Кребса) Succinate, malate, citrate (metabolites of the Krebs cycle)	↑ В плазме при МС/СД2 (нарастание промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот) ↑ <i>In plasma in MS/DM2 (increase in intermediate products of the tricarboxylic acid cycle)</i>	Указывает на перегрузку цикла Кребса субстратами и блокаду окисления. Повышенный сукцинат, помимо этого, способен стимулировать пролиферацию жировой ткани и провоспалительные реакции <i>Indicates substrate overload of the Krebs cycle and blockage of oxidation. Elevated succinate can also stimulate adipose tissue proliferation and proinflammatory reactions</i>
Лактат — конечный продукт гликолиза Lactate — the end product of glycolysis	↑ Натощак или при нагрузке у лиц с ИР и МС (лактатацидемия) ↑ <i>On an empty stomach or under load in individuals with IR and MS (lactic acidemia)</i>	Отражает преобладание анаэробного гликолиза и снижение окислительной способности тканей. Хронически повышенный лактат ассоциирован с повышенным риском диабета и сердечной недостаточности <i>Reflects the predominance of anaerobic glycolysis and reduced tissue oxidative capacity. Chronically elevated lactate is associated with an increased risk of diabetes and heart failure</i>
β-гидроксибутират (β-ГБ) — кетоновое тело β-hydroxybutyrate (β -HB) — a ketone body	↓ Натощак при гиперинсулинемии (угнетен кетогенез); возможно ↑ при декомпенсации ИР печени ↓ <i>On an empty stomach with hyperinsulinemia (ketogenesis is inhibited); ↑ is possible with decompensation of liver IR</i>	Низкий β -ГБ указывает на сниженное жиросжигание (метаболическую ригидность). Умеренно повышенный β -ГБ, напротив, может быть благоприятным маркером эффективного использования жиров как топлива <i>Low β-HB indicates reduced fat burning (metabolic rigidity). Moderately elevated β-HB, on the other hand, can be a favorable marker of efficient fat utilization as fuel</i>
NAD⁺/NADH — никотинамидные кофакторы окислительно-восстановительных реакций NAD⁺/NADH — nicotinamide cofactors of oxidation-reduction reactions	↓ Смещение баланса в сторону NADH (снижение относительного уровня NAD ⁺) при МС ↓ <i>Shift in balance towards NADH (decrease in relative NAD⁺ level) in MS</i>	Отражает «восстановленное» состояние метаболизма, сопровождающееся оксидативным стрессом и нарушением работы дегидрогеназ; снижение NAD ⁺ может влиять на сигнальные пути (сиртуины и др.), ускоряя старение тканей <i>Reflects a “restored” metabolic state, accompanied by oxidative stress and impaired dehydrogenase function; a decrease in NAD⁺ can affect signaling pathways (sirtuins, etc.), accelerating tissue aging</i>
Аланин — промежуточный метаболит гликолиза и трансаминирования Alanine — an intermediate metabolite of glycolysis and transamination	↑ При ИР и неалкогольной жировой болезни печени; повышен у моделей диабета (мыши db/db) ↑ <i>In IR and non-alcoholic fatty liver disease; increased in diabetes models (db/db mice)</i>	Высокий аланин в сыворотке связан с усиленным глюкозо-аланиновым циклом и глюконеогенезом, что характерно для инсулинорезистентности печени и жировой инфильтрации печени <i>High serum alanine is associated with enhanced glucose-alanine cycling and gluconeogenesis, which is characteristic of liver insulin resistance and fatty liver infiltration</i>

Примечание: МС — метаболический синдром, МД — митохондриальная дисфункция, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, NAD — никотинамидадениндинуклеотид, ИР — инсулинорезистентность.

Note: MS — metabolic syndrome, MD — mitochondrial dysfunction, DM2 — type 2 diabetes mellitus, NAD — nicotinamide adenine dinucleotide, IR — insulin resistance.

митохондриального окисления еще на стадии преддиабета. В одном крупном популяционном исследовании обнаружили, что добавление панели ацилкарнитинов и связанных метаболитов к клиническим факторам позволило несколько улучшить прогнозирование нарушенной толерантности к глюкозе (AUC прогностической модели $\sim 0,84$ vs. $\sim 0,80$ % при использовании только клинических данных) [43]. Динамические тесты (например, оральный глюкозотолерантный тест) в сочетании с метаболомикой еще более информативны, у лиц с инсулинорезистентностью снижение ацилкарнитинов после глюкозной нагрузки недостаточное, тогда как у здоровых отмечается их заметное падение по мере переключения метаболизма на углеводы [44]. Таким образом, по характеру изменения метаболитов во время нагрузки можно стратифицировать пациентов, выделяя, например, подтип МС с выраженной митохондриальной ригидностью, требующий направленной терапии (например, митохондриальных препаратов, кофакторов и т. д.).

Инсулинорезистентность (метаболические нарушения при инсулинорезистентности)

Механизмы

Инсулинорезистентность (ИР) — краеугольный патогенетический компонент МС, характеризующийся снижением чувствительности тканей к действию инсулина. В основе ИР лежат множественные механизмы: это и перегрузка мышц, печени липидами (липотоксичность), хроническое низкоуровневое воспаление, митохондриальная дисфункция и генетические факторы [2]. При абдоминальном ожирении избыток свободных жирных кислот из висцеральной жировой ткани поступает в портал и вызывает жировую инфильтрацию печени и мышц. Накопление триглицеридов и токсичных липидных промежуточных продуктов (диацилглицеролов, церамидов) в этих органах нарушает передачу сигнала от инсулинового рецептора к эффекторным путям (PI3K-Akt), приводя к пострецепторному дефекту действия инсулина [13]. Одновременно в печени усиливается продукция глюкозы, а в мышцах снижается поглощение глюкозы. Гиперинсулинемия, развивающаяся компенсаторно, замыкает порочный круг, усугубляя дисбаланс. Хроническое воспаление (активация макрофагов в жировой ткани, секреция цитокинов IL-6, TNF- α) также напрямую вызывает ИР через индукцию стресс-киназ, фосфорилирующих инсулиновый рецептор по сериновым остаткам [45]. В итоге у пациентов с МС развивается комплексная картина ИР, от повышенного уровня инсулина натошак до нарушенной толерантности к глюкозе. ИР является предиктором прогрессирования МС в сахарный диабет 2-го типа [2] и ключевым таргетом для терапевтических вмешательств.

Ключевые метаболомные маркеры

Метаболомные исследования последних лет позволили выявить сигнатуру инсулинорезистентности

как характерный спектр метаболитов в крови, отличающий лиц с ИР от чувствительных к инсулину. Одним из наиболее воспроизводимых показателей служит повышение уровня **ароматических аминокислот** тирозина и фенилаланина у пациентов с ожирением и ИР [14]. Повышение фенилаланина/тирозина связано с перегрузкой печеночного фермента фенилаланин-гидроксилазы и может указывать на нарушение печеночного метаболизма при ИР. Наряду с **ВСАА** (лейцин, валин, изолейцин), высокие уровни этих ароматических аминокислот формируют аминокислотный профиль, предсказывающий риск развития диабета за несколько лет до клинической манифестации [14]. Было показано, что сочетание повышенных ВСАА, тирозина и фенилаланина четко отличает пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью от метаболически здоровых худых, а введение такой смеси аминокислот животным вызывало признаки развития ИР [1].

Еще один маркер — это низкий уровень глицина. **Глицин** — неэссенциальная аминокислота, необходимая для синтеза глутатиона (важнейшего клеточного антиоксиданта) и детоксикации. При МС концентрация глицина в плазме снижена, и это отражает как наличие окислительного стресса, так и снижение метаболической варибельности [46]. Низкий глицин ассоциирован с более выраженной инсулинорезистентностью и риском диабета [14, 46]. Предполагается, что дефицит глицина усугубляет ИР, поскольку ослабляет антиоксидантную защиту и усиливает воспаление, вызванное избыточным питанием [46].

Помимо аминокислот, ценными маркерами ИР служат определенные липиды. Особое внимание привлечено к сфинголипидам, а именно церамидам. **Церамиды** (компоненты клеточных мембран, образующиеся из насыщенных жирных кислот, например пальмитата) способны напрямую нарушать инсулиновый сигнал в клетках, активируя стресскиназы и ингибируя Akt (protein kinase B, serine/threonine-specific protein kinases) [13]. В мышечной и печеночной ткани пациентов с ИР обнаруживают повышенное содержание церамидов, кроме того, в крови концентрации отдельных видов церамидов (например, C:16 или соотношение Cer (d18:1/16:0) к Cer (d18:1/24:1)) коррелируют с уровнем ИР и риском сердечно-сосудистых осложнений по данным липидомных исследований [1, 13]. Неслучайно панель сывороточных церамидов уже предлагается в качестве стратификационного теста для оценки риска при ИР и диабете.

Другой липидный маркер — изменения в составе фосфолипидов липопротеинов. Так, в систематическом обзоре по метаболомным исследованиям МС отмечено, что два вида фосфатидилхолинов (PC 34:1 и PC 34:2) значительно изменены у пациентов с МС по сравнению со здоровыми [6]. Эти фосфолипиды могут отражать перестройку мембран и липопротеинов при дислипидемии, ассоциированной

Таблица 3. Основные метаболомные маркеры инсулинорезистентности при МС
Table 3. Main metabolomic markers of insulin resistance in MS

Маркер (путь) <i>Marker (path)</i>	Изменения при ИР (МС) <i>Changes in IR (MS)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
Аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин) Branched-chain amino acids (<i>leucine, isoleucine, valine</i>)	↑ Стабильно повышены при ожирении и МС. Особенно изолейцин — общий маркер дисгликемии [11] ↑ <i>Consistently elevated in obesity and MS. Especially isoleucine, a general marker of dysglycemia [11]</i>	Ранние предикторы развития СД2. Хронически повышенные ВСАА усугубляют ИР вследствие накопления токсичных метаболитов <i>Early predictors of type 2 diabetes. Chronically elevated BCAAs exacerbate IR due to the accumulation of toxic metabolites</i>
Ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин) Aromatic amino acids (<i>phenylalanine, tyrosine</i>)	↑ При МС и ожирении ↑ <i>In MS and obesity</i>	Ассоциированы с ИР печени и снижением клиренса аминокислот. Повышение Phe и Tyr предсказывает риск СД2 <i>Associated with liver IR and decreased amino acid clearance. Elevated Phe and Tyr levels predict the risk of DM2</i>
Глицин (антиоксидантная аминокислота) Glycine (<i>antioxidant amino acid</i>)	↓ При МС ↓ <i>In MS</i>	Низкий уровень глицина отражает оксидативный стресс и воспаление, характерные для ИР. Связан с риском диабета и сердечно-сосудистых заболеваний <i>Low glycine levels reflect oxidative stress and inflammation, characteristic of IR. They are associated with a risk of diabetes and cardiovascular disease</i>
Соотношение глутамин/глутамат Glutamine/glutamate ratio	↓ При МС (глутамин снижен, глутамат повышен) ↓ <i>In MS (glutamine is reduced, glutamate is increased)</i>	Низкое соотношение ассоциировано с ИР и воспалением. Высокий глутамат — признак усиленного глюконеогенеза и стрессового метаболизма <i>A low ratio is associated with IR and inflammation. High glutamate is a sign of increased gluconeogenesis and stress metabolism</i>
Ацилкарнитины C3, C5 (пропионил- и изовалерилкарнитин) Acylcarnitines C3, C5 (<i>propionyl- and isovaleryl-carnitine</i>)	↑ При ИР (накопление метаболитов ВСАА) ↑ <i>In IR (accumulation of BCAA metabolites)</i>	Маркеры неполного распада ВСАА; ассоциированы с риском нарушения толерантности к глюкозе. Могут угнетать инсулиновую сигнальную цепь в мышцах <i>Markers of incomplete BCAA breakdown; associated with the risk of impaired glucose tolerance. May inhibit insulin signaling in muscle</i>
Церамиды (например, Cer 16:0, 24:1) — сфинголипиды Ceramides (<i>e.g., Cer 16:0, 24:1</i>) — <i>sphingolipids</i>	↑ В сыворотке и тканях при МС, СД2 ↑ <i>In serum and tissues in MS, DM2</i>	Индукторы ИР: тормозят передачу сигнала от инсулинового рецептора. Высокие уровни отдельных церамидов связаны с риском СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний <i>IR inducers: inhibit signaling from the insulin receptor. High levels of certain ceramides are associated with the risk of DM2 and cardiovascular disease</i>
Диглицериды (ДАГ) — липидные посредники Diglycerides (DAGs) — <i>lipid intermediaries</i>	↑ В печени и мышцах при МС (накопление внутриклеточных ДАГ) ↑ <i>In the liver and muscles in MS (accumulation of intracellular DAGs)</i>	Активируют протеинкиназу С и нарушают фосфорилирование инсулинового рецептора, способствуя ИР. Потенциальные тканевые биомаркеры НАЖБП и печеночной ИР <i>They activate protein kinase C and disrupt insulin receptor phosphorylation, contributing to IR. Potential tissue biomarkers of NAFLD and hepatic IR</i>
1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) — пищевой полиол 1,5-anhydroglucitol (<i>1,5-AG</i>) — <i>a food polyol</i>	↓ В сыворотке при частой гипергликемии ↓ <i>In serum with frequent hyperglycemia</i>	Низкий 1,5-АГ — индикатор частых гипергликемических «всплесков» при ИР, используется для контроля гликемии в межприступном периоде <i>Low 1,5-AG — an indicator of frequent hyperglycemic “spikes” in IR and is used to control glycemia in the interictal period</i>

Примечание: МС — метаболический синдром, ИР — инсулинорезистентность, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: MS — metabolic syndrome, IR — insulin resistance, DM2 — type 2 diabetes mellitus, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

с ИР. В целом комбинация аминокислотных (ВСАА, тирозин, фенилаланин — высокие, глицин — низкий) и липидных (церамиды — высокие; определенные фосфолипиды — изменены) показателей предоставляет мультиомный портрет инсулинорезистентности.

Также с ИР связаны **диацилглицерины (ДАГ)**. При МС в печени увеличивается содержание определенных ДАГ, которые активируют протеинкиназу С и нарушают фосфорилирование инсулинового рецептора. В плазме специфические изоформы ДАГ и насыщенных свободных жирных кислот могут служить маркерами липотоксичности [47].

Кроме того, к метаболическим индикаторам ИР относят продукты нарушенного метаболизма глюкозы. Пример — **1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ)**. Этот полиоловый метаболит уменьшается в сыворотке при частых эпизодах гипергликемии, так как при превышении почечного порога глюкозы он конкурирует с глюкозой за реабсорбцию в почках и выводится [48]. Низкий уровень 1,5-АГ служит чувствительным индикатором недавних гипергликемических всплесков и используется в клинической практике для оценки вариабельности гликемии при ИР и диабете. Хотя сам по себе 1,5-АГ не участвует напрямую в инсулиновом сигнале, его снижение указывает на ухудшение гликемического контроля [48].

Клинические примеры

Многоцентровое проспективное исследование T.J. Wang et al. (2011) продемонстрировало, что сочетанное повышение в плазме пяти аминокислот (лейцин, изолейцин, валин, тирозин, фенилаланин) предсказывает развитие СД2 в течение 3–5 лет у здоровых людей, причем эта метаболомная панель опережает по прогностической ценности классические факторы риска [23]. Эти данные стали одним из первых доказательств того, что метаболомика способна идентифицировать преддиабет задолго до его клинического проявления. Как отмечалось, на этой основе уже предложены панели метаболитов, способные выявлять лиц с начинающейся инсулинорезистентностью при нормальном гликемическом статусе, в первую очередь сочетание ВСАА, ароматических аминокислот и α -гидроксibuтирата (α -НВ), а также липидных метаболитов и ацилкарнитинов [24, 25]. В рутинной практике подобные панели пока не получили широкого применения, но отдельные тесты уже существуют (упомянутый выше α -ГБ-тест).

У пациентов с манифестным сахарным диабетом 2-го типа метаболомный профиль отражает степень инсулинорезистентности и компенсации углеводного обмена. Так, при плохом гликемическом контроле (высокий HbA_{1c}) отмечаются резко повышенные ВСАА и ароматические аминокислоты, накопление кетоновых тел (из-за относительного дефицита инсулина) и выраженное снижение глицина. В случае относительно компенсированного диабета (нормальный или слегка повышенный

HbA_{1c}), но сохраняющейся периферической ИР, часто обнаруживают изолированно высокие ВСАА на фоне почти нормальной гликемии — метаболический «отпечаток», который может ускользнуть при стандартных клинических анализах [49–54]. Таким образом, метаболомный подход ценен тем, что фиксирует субклинические изменения обмена: к примеру, у пациентов с НАЖБП при нормальном уровне глюкозы, но наличии печеночной ИР повышены фенилаланин и тирозин [51, 52, 55] — что сигнализирует о снижении способности печени очищать кровь от ароматических аминокислот (аналогично наблюдаемому при начальных стадиях печеночной недостаточности) [56].

Системное воспаление и микробиота

Механизмы

Хроническое субклиническое воспаление — неотъемлемая часть МС, связанная главным образом с висцеральным ожирением и дисфункцией врожденного иммунитета [2]. Висцеральная жировая ткань при МС инфильтрирована проинфламаторными макрофагами, которые продуцируют цитокины (TNF- α , IL-6 и др.), вызывающие инсулинорезистентность в мышцах и печени. Эти цитокины поступают в системный кровоток и вызывают субклиническое воспаление во всем организме, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А и других маркеров острой фазы [57]. У пациентов с МС концентрации IL-6 и TNF- α в циркуляции статистически выше, чем у метаболически здоровых лиц, что подтверждает участие воспаления [45]. Параллельно важную роль играет кишечная микробиота, при дисбиозе повышается проницаемость кишечной стенки, и липополисахариды (эндотоксин) из грамотрицательных бактерий транслоцируются в кровь, вызывая метаболическую эндотоксемию, то есть состояние хронического низкоуровневого воспаления, ассоциированного с инсулинорезистентностью, жировой инфильтрацией печени и атерогенезом [58]. Отдельный вклад вносит нарушение метаболизма аргинина при МС. В условиях воспаления повышается активность аргиназы в макрофагах, которая конкурирует с NO-синтазой за L-аргинин, превращая его в орнитин и мочевины. Это снижает биодоступность аргинина для синтеза оксида азота (NO) эндотелием [59]. Одновременно при ИР и дислипидемии растет уровень эндогенных ингибиторов NO-синтазы, таких как асимметричный диметиларгинин (ADMA). Все это приводит к эндотелиальной дисфункции, снижению продукции NO, нарушению вазодилатации, повышению ригидности сосудов и дополнительно поддерживает воспаление [60]. Таким образом, МС можно рассматривать как состояние хронического метаболического воспаления, при котором иммунные пути слабо, но постоянно активированы, поддерживая патологический метаболический фон.

Ключевые метаболомные маркеры воспаления

Наиболее показательный метаболомный индикатор иммунной активации при МС — это соотношение **кинуренин/триптофан (Куп/Тгр)**. Под действием фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), индуцируемого провоспалительными цитокинами (например, IFN- γ), триптофан в макрофагах и дендритных клетках катаболизируется до кинуренина [61]. У пациентов с МС отмечается повышение отношения Куп/Тгр, что указывает на хроническую активацию провоспалительных путей [62]. Исследования сообщают, что у лиц с ожирением и метаболическим синдромом Куп/Тгр может быть увеличен на 30–50 % по сравнению со здоровыми контролями [63], причем этот показатель частично нормализуется после снижения веса или бариатрической операции. Активация кинуренинового пути приводит к образованию ряда иммуоактивных метаболитов (кинуреновая кислота, хинолиновая кислота и др.), которые способны влиять на чувствительность к инсулину, аппетит и деятельность нейронов гипоталамуса. Таким образом, Куп/Тгр выступает интегральным биомаркером системного воспаления, связанного с ожирением и МС, и может быть предиктором развития диабета и сосудистых осложнений [64].

Другой метаболит — **сукцинат**, уже упомянутый выше. Сукцинат, помимо участия в метаболизме, служит сигнальной молекулой для иммунной системы, рецепторы SUCNR1 на дендритных клетках и макрофагах распознают повышенные концентрации сукцината, что может усиливать секрецию цитокинов (например, IL-1 β) [65]. В жировой ткани тучных мышей сукцинат накапливается и способствует хроническому воспалению в висцеральном жире [65]. В контексте людей с ожирением высокий сывороточный сукцинат, как отмечалось, ассоциируется с провоспалительным фенотипом и резистентностью к инсулину [38].

ADMA — один из ключевых маркеров эндотелиальной дисфункции при МС, при метаболических нарушениях его концентрация в плазме часто повышена, что приводит к конкурентному подавлению NO-синтазы и снижению NO-зависимой вазодилатации [66]. Показано, что высокий уровень ADMA ассоциирован с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации, повышенной артериальной жесткостью и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание высокого ADMA с подъемом высокочувствительного СРБ усиливает прогностическую значимость. Так, у лиц с одновременно повышенными ADMA и СРБ вероятность наличия МС существенно выше, чем при нормальных значениях этих маркеров [67].

В метаболомных исследованиях ADMA рассматривается как возможный мост между эндотелиальной дисфункцией и мышечной дегенерацией. У пациентов с диабетом 2-го типа и саркопенией обнаружен более высокий уровень ADMA, чем у диабетиков без саркопении [68]. Экспериментальные

данные также свидетельствуют, что сосудистая недостаточность может замедлять синтез мышечного белка и способствовать атрофии [69]. Однако прямые доказательства, что повышенный ADMA вызывает мышечную ишемию и тем самым саркопению, пока отсутствуют, нужны проспективные и инструментальные исследования.

Говоря о микробиоте, следует выделить **триметиламин-N-оксид (ТМАО)** — ключевой метаболит кишечного происхождения при МС. ТМАО образуется в печени из триметиламина (ТМА), который продуцируют кишечные бактерии при ферментации холина и карнитина из пищи. Уровень ТМАО достоверно выше у пациентов с МС, и показано, что концентрация $\geq 8,74$ мкМ может рассматриваться как пороговый предиктор наличия МС [70]. ТМАО, помимо прочего, усиливает атеросклеротические процессы, способствует отложению холестерина в макрофагах (образованию пенистых клеток) и через активацию иммунных рецепторов стимулирует высвобождение цитокинов. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с метаболическим синдромом уровень ТМАО статистически выше, и его рост коррелирует с показателями висцерального ожирения, стеатоза печени и маркерами воспаления [71].

Другие метаболиты, связанные с микробиотой и воспалением, включают **индоксилсульфат** и **п-крезилсульфат**, продукты бактериального метаболизма триптофана и тирозина соответственно. В норме они быстро элиминируются почками, но при МС (особенно на фоне начинающейся почечной дисфункции) их концентрации могут нарастать. Эти уремические токсины в высоких концентрациях оказывают провоспалительное и прооксидантное действие на сосудистую стенку и почки, способствуя прогрессированию хронической болезни почек [72]. Напротив, **гишпуровая кислота** — метаболит ароматических соединений пищи (получается из фенолов микробиотой), при МС обычно понижена. Низкий уровень гишпурата рассматривается как маркер неблагоприятного функционирования микробиоты и диетического дефицита (низкое потребление фруктов/овощей и цельных злаков), характерного для ожирения и МС, что подтверждено снижением гишпурата у людей с МС по сравнению с метаболически здоровыми [73].

Состав короткоцепочечных жирных кислот — важный маркер микробиотной оси при МС. При ожирении и инсулинорезистентности нередко наблюдается снижение уровня бутирата, ключевого противовоспалительного метаболита, поддерживающего целостность кишечного барьера, при относительном повышении пропионата и ацетата. Такие изменения коррелируют с ухудшением метаболического статуса, снижением чувствительности к инсулину и хроническим воспалением [74].

Клинические примеры

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) как стадия неалкогольной жировой болезни печени

Таблица 4. Метаболомные маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при МС
Table 4. Metabolomic markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in MS

Маркер <i>Marker</i>	Изменения при МС (воспаление) <i>Changes in MS (inflammation)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
Кинуренин/Триптофан (Кyn/Trp) (путь «триптофан – IDO») <i>Kynurenine/Tryptophan (Kyn/Trp) (tryptophan-IDO pathway)</i>	↑ Повышенное соотношение при МС и ожирении (усиленный катаболизм Trp) ↑ <i>Increased ratio in MS and obesity (increased Trp catabolism)</i>	Маркер активации иммунной системы (IFN-γ). Высокий Кyn/Trp служит предиктором риска СД2 и сосудистого воспаления <i>A marker of immune system activation (IFN-γ). High Kyn/Trp levels predict the risk of DM2 and vascular inflammation</i>
Сукцинат Succinate	↑ Повышен в плазме ↑ <i>Increased in plasma</i>	Сукцинат – «метаболический возбудитель» иммунных рецепторов. При ожирении повышенный сукцинат связан с активацией макрофагов в жировой ткани. У людей с ожирением высокий уровень сукцината ассоциирован с повышенным СРБ и инсулинорезистентностью <i>Succinate – a “metabolic stimulant” of immune receptors. In obesity, elevated succinate levels are associated with macrophage activation in adipose tissue. In obese individuals, high succinate levels are associated with elevated CRP and insulin resistance</i>
ADMA (асимметричный диметиларгинин) – эндогенный ингибитор NO-синтазы <i>ADMA (asymmetric dimethylarginine) – an endogenous NO synthase inhibitor</i>	↑ При МС, особенно на фоне эндотелиальной дисфункции ↑ <i>In MS, especially against the background of endothelial dysfunction</i>	Высокий ADMA связан со снижением NO, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Является независимым предиктором ишемической болезни сердца и инсульта в популяции <i>High ADMA is associated with decreased NO, endothelial dysfunction, and an increased risk of cardiovascular disease. It is an independent predictor of coronary heart disease and stroke in the population</i>
L-аргинин/орнитин (путь «аргиназа – NO») <i>L-arginine/ornithine</i> (arginase-NO pathway)	↓ Отношение Arg/Orn снижено (усилена конверсия аргинина в орнитин) ↓ <i>The Arg/Orn ratio is reduced (the conversion of arginine to ornithine is increased)</i>	Низкий Arg и высокий Orn указывают на повышенную активность аргиназы (в макрофагах) и уменьшение синтеза NO. Способствуют эндотелиальной дисфункции и гипертензии <i>Low Arg and high Orn indicate increased arginase activity (in macrophages) and decreased NO synthesis. They contribute to endothelial dysfunction and hypertension</i>
ТМАО (триметиламин-N-оксид) – микробный метаболит холина/карнитина <i>TMAO (trimethylamine-N-oxide) – a microbial metabolite of choline/carnitine</i>	↑ Значимо выше у пациентов с МС, чем у здоровых ↑ <i>Significantly higher in patients with MS than in healthy individuals</i>	Высокий ТМАО (>8–9 мкМ) – ранний биомаркер риска МС; ассоциирован с развитием атеросклероза, неалкогольного стеатогепатита и СД2 <i>High TMAO (> 8–9 μM) is an early biomarker of MS risk; it is associated with the development of atherosclerosis, non-alcoholic steatohepatitis, and DM2</i>
Бутират (SCFA) – короткоцепочечная жирная кислота (продукт микробиоты) <i>Butyrate (SCFA) – a short-chain fatty acid (microbiota product)</i>	↓ При МС (снижение продуцентов бутирата) ↓ <i>In case of MS (decreased butyrate producers)</i>	Низкий бутират связан с проинфламаторным профилем микробиоты; дефицит бутирата ослабляет барьерную функцию кишечника и способствует эндотоксемии <i>Low butyrate is associated with a proinflammatory microbiota profile; butyrate deficiency weakens intestinal barrier function and promotes endotoxemia</i>

Окончание таблицы 4. Метаболомные маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при МС

End of Table 4. Metabolomic markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in MS

Маркер <i>Marker</i>	Изменения при МС (воспаление) <i>Changes in MS (inflammation)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
Индоксилсульфат (бактериальный метаболит Trp) <i>Indoxyl sulfate (bacterial metabolite of Trp)</i>	↑ Может повышаться при МС с нарушением функции почек или выраженным дисбиозом ↑ <i>May increase in MS with impaired renal function or severe dysbiosis</i>	«Условный» уремический токсин; высокий индоксилсульфат усиливает оксидативный стресс и дисфункцию эндотелия, ускоряя прогрессирование хронической болезни почек <i>A “conditional” uremic toxin; high indoxyl sulfate increases oxidative stress and endothelial dysfunction, accelerating the progression of chronic kidney disease</i>
Гиппуровая кислота (метаболит фенолов, продукт микробиоты) <i>Hippuric acid (a phenol metabolite, a microbiota product)</i>	↓ Снижен при диете, бедной клетчаткой, и при дисбиозе (характерно для МС) ↓ <i>Decreased with a diet low in fiber and with dysbiosis (characteristic of MS)</i>	Низкий гиппурат ассоциирован с «нездоровой» микробиотой (дефицит фруктов/овощей в питании); потенциальный маркер нездорового питания и дисбиоза при МС <i>Low hippurate is associated with an “unhealthy” microbiota (deficiency of fruits/vegetables in the diet); a potential marker of unhealthy diet and dysbiosis in MS</i>

Примечание: МС – метаболический синдром, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СРБ – С-реактивный белок.
Note: MS – metabolic syndrome, DM2 – type 2 diabetes mellitus, CRP – C-reactive protein.

(НАЖБП) иллюстрирует тесное взаимодействие воспаления и метаболизма при МС. При НАЖБП, являющейся печеночной манифестацией МС, митохондриальная и эндотелиальная дисфункция выражены особенно отчетливо. В работе Т. Kasumov et al. (2011) показано, что у пациентов с биопсийно подтвержденной НАЖБП (включая НАСГ) плазменный уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) значимо выше, чем у здоровых, и он связан с тяжестью заболевания и инсулинорезистентностью [75]. С учетом данных о роли аргиназы и цикла мочевины можно предположить, что у части пациентов с прогрессирующим НАСГ наблюдаются сдвиги в пуле аргинина, орнитина и цитруллина, отражающие перераспределение аргинина из NO-синтеза в уреогенез [75].

Болезнь Паркинсона (БП), как уже упоминалось, ассоциирована с системным воспалением. У пациентов с БП часто обнаруживаются метаболические изменения, сходные с МС, повышены провоспалительные маркеры (СРБ, фактор некроза опухоли), а микробиота кишечника смещена в сторону провоспалительной активности (например, снижение бактерий – продуцентов бутирата). Исследование L. Udovin et al. (2025) показало, что у пациентов с БП с сопутствующим МС болезнь прогрессирует быстрее, и авторы частично объяснили это усиленным системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией при МС [76]. Таким образом, наличие МС может усугублять нейровоспаление и сосудистые нарушения при нейродегенеративных болезнях. В перспективе метаболомные маркеры (например, повышенный Куп/Тгр или определенные сфинголипиды) могли бы использоваться для мониторинга таких пациентов и выбора более агрессивной тактики

(например, раннее назначение противовоспалительных или инсулин-сенситайзерных препаратов).

На практике некоторые показатели воспаления из метаболомики уже предлагаются к использованию. Так, **глобальный индекс аргининовой биодоступности (GABR)**, рассчитываемый как $[Arg] / ([Orn] + [Cit])$, используется в кардиологии: низкий GABR типичен для МС и ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией. Показано, что его повышение (например, при терапии L-аргинином) сопровождается улучшением сосудистых функций при МС [77].

Лизосомальная недостаточность и нарушение аутофагии

Механизмы

Лизосомальная (аутофагическая) недостаточность при МС носит вторичный характер и развивается вследствие хронического избытка питательных веществ и энергии в организме. Постоянный анаболический сигнал (через инсулин, IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и mTORC1) подавляет аутофагию, процесс утилизации поврежденных органелл и макромолекул. В результате в клетках (печени, мышц, поджелудочной железы, жировой ткани) накапливаются дефектные митохондрии, агрегаты белков и нерасщепленные липиды. Такое состояние можно назвать **«метаболическим синдромом перегрузки» на клеточном уровне**, когда лизосомы не успевают перерабатывать избыток субстратов. Например, в гепатоцитах при избытке жиров и сахаров снижается активность липофагии, таргетированной аутофагии липидных капель, что ведет к их накоплению [78, 79]. Известно, что при ожирении и МС функции лизосом и аутофагии в жировой ткани нарушаются:

активность катепсина В (CTSB) может модифицировать автолизосомальный поток в адипоцитах [80], а в подкожной жировой ткани людей с ожирением снижение экспрессии CTSB связано с инсулинорезистентностью [81]. Хроническая избыточная нагрузка питательными веществами при МС/НАЖБП приводит к индуцированной экспрессии белка Rubicon, эндогенного ингибитора аутофагии, что блокирует слияние аутофагосом с лизосомами. Это проявляется накоплением LC3-II/p62, снижением эффективности аутофагического процесса и увеличением липидных капель. В моделях с knock-out Rubicon стеатоз и повреждение гепатоцитов значительно уменьшаются [82]. Итогом лизосомальной недостаточности являются усиление оксидативного стресса (из-за неутрализованных дефектных митохондрий), провоспалительные сигналы (нерасщепленные липиды активируют инфламмасому) и усугубление инсулинорезистентности.

Ключевые маркеры лизосомальной дисфункции

Прямых «малых» метаболитов, маркеров аутофагии, сравнительно мало, поскольку аутофагия затрагивает главным образом крупные клеточные структуры. Однако косвенно о лизосомальной недостаточности свидетельствует **накопление специфических липидов и производных аминокислот**. В первую очередь это сфинголипиды, церамиды и сфингомиелины. В норме избыток мембранных липидов удаляется через ауто/липофагию, а при ее угнетении они накапливаются в клетках. Так, в исследовании фенотипа СД2 с саркопенией у мужчин было показано, что уровни сфингомиелина (16:1) и церамида (24:1) в сыворотке существенно выше у пациентов с саркопеническим ожирением, чем у контрольных лиц без саркопении [83]. Причем сфингомиелин (16:1) продемонстрировал высокие чувствительность и специфичность для диагностики саркопении [83]. Это подтверждает роль нарушения аутофагической деградации липидов в развитии саркопении при метаболических нарушениях. Экспериментальные работы показывают, что накопление церамидов в скелетных мышцах при ожирении и диабете сопровождается нарушениями аутофагии и инсулиновой чувствительности, тогда как снижение синтеза церамидов или их фармакологическая блокада улучшают мышечный метаболизм и ответ инсулина [84].

Лизосомальные ферменты в крови — еще один потенциальный индикатор, хотя в норме катепсины присутствуют внутриклеточно, при метаболическом стрессе часть из них может высвобождаться наружу. Так, в работе L. Ding et al. (2020) показано, что у людей с избыточной массой тела и ожирением активность плазменного **катепсина D** обратно коррелирует с печеночной инсулиночувствительностью и прямо — с маркерами воспаления, что свидетельствует о возможной лизосомальной дисфункции и «внеклеточной секреции» в условиях жировой перегрузки [85]. Таким

образом, обнаружение повышенных уровней некоторых лизосомальных ферментов в плазме может служить маркером скрытого лизосомального стресса в тканях при МС.

Гликолипиды, такие как глюкозилцерамиды (GlcCer), обычно рассматриваются в контексте наследственных болезней накопления (например, болезни Гоше). Актуальные метаболомные данные при НАЖБП свидетельствуют о значительной дисрегуляции путей гликофинголипидов, что может отражать накопление GlcCer и других гликолипидов на фоне перегрузки субстратами [86]. Это подтверждает гипотезу о том, что относительный дефицит GBA (β -глюкоцереброзидазы), либо ее субстратная перегрузка, могут приводить к накоплению гликофинголипидов, аналогично наследственным болезням накопления. Однако прямая проверка этого механизма у людей с МС пока не выполнена.

Наконец, продукты перекисного окисления липидов (например, **4-гидроксиноннеал (4-HNE)** и **малоновый диальдегид (MDA)**) косвенно свидетельствуют о лизосомной недостаточности. При повышенной ROS-нагрузке и липотоксичности дефектные митохондрии генерируют больше ROS (Reactive oxygen species) → накопление LOPs (Lipid peroxidation products). Эти LOPs, по данным A. Gęgotek и E. Skrzydlewska (2024), могут индуцировать ключевые белки аутофагии и ингибировать активность катепсинов В и D, что нарушает как фазу иницирования аутофагии, так и поздние деградации. Таким образом, 4-HNE/MDA создают «порочный круг»: оксидативный стресс → повреждение лизосом → еще большая дисфункция аутофагии и накопление поврежденных органелл и липидов [87].

Клинические примеры

Болезнь Паркинсона (БП) — классический пример патологии, в которой первично нарушены лизосомные/аутофагические пути: мутации в генах *GBA1*, *LRRK2* и др., влияющие на аутофагию, ведут к накоплению агрегатов α -синуклеина. Недавний крупный генетический анализ выявил, что среди генов, связанных с повышенным риском БП, значимую долю составляют гены эндосомно-лизосомального пути, включая *CTSB* (катепсин В), что подчеркивает роль лизосом в патогенезе болезни [88]. У пациентов с БП и МС, по сравнению с больными БП без МС, выявлены более выраженные двигательные нарушения и ускоренное прогрессирование болезни, что авторы связывают с более высоким системным воспалением, метаболическим дисбалансом и, возможно, снижением эффективности аутофагического клиренса нейрональных агрегатов [76]. Этот пример подчеркивает диагностическую ценность выявления лизосомно-аутофагических нарушений: возможно, в будущем **метаболомные профили** (например, сочетание повышенных гликофинголипидов и сфингомиелинов в крови) помогут отбирать пациентов с БП,

Таблица 5. Маркеры лизосомальной недостаточности и нарушенной аутофагии при МС
Table 5. Markers of lysosomal insufficiency and impaired autophagy in MS

Маркер/показатель <i>Marker/indicator</i>	Изменения при МС (↓ аутофагия) <i>Changes in MS (↓ autophagy)</i>	Значение <i>Significance</i>
Сфингомиелин (16:1), церамид (24:1) (мембранные липиды) <i>Sphingomyelin (16:1), ceramide (24:1)</i> (membrane lipids)	↑ В сыворотке при саркопеническом фенотипе МС ↑ <i>In serum in sarcopenic phenotype of MS</i>	Накопление указывает на дефицит их деградации. Высокий сфингомиелин (16:1) — потенциальный маркер саркопении при СД2 <i>Accumulation indicates a deficiency in their degradation. High sphingomyelin (16:1) is a potential marker of sarcopenia in DM2</i>
Лизосомальные ферменты (катепсины D) в плазме <i>Lysosomal enzymes</i> (cathepsin D) in plasma	↑ У пациентов с висцеральным ожирением и ИР (повышена секреция ферментов) ↑ <i>In patients with visceral obesity and IR (increased secretion of enzymes)</i>	Свидетельствует о лизосомальном стрессе в тканях. Может усиливать воспаление (внеклеточный катепсин D активирует инфламмасому) <i>Indicates lysosomal stress in tissues. May increase inflammation (extracellular cathepsin D activates the inflammasome)</i>
Глюкозилцерамиды (гликолипиды) <i>Glucosylceramides</i> (glycolipids)	↑ В печени при МАЖБП (накопление в гепатоцитах) ↑ <i>In the liver in MAFLD (accumulation in hepatocytes)</i>	Косвенный индикатор снижения активности GBA1 (фермента болезни Гоше). Связан с прогрессированием фиброза печени; возможно, повышает риск нейродегенерации <i>An indirect indicator of decreased GBA1 activity (an enzyme involved in Gaucher disease). It is associated with the progression of liver fibrosis and may increase the risk of neurodegeneration</i>
LC3-II/LC3-I (соотношение форм белка LC3 в биопсии тканей) <i>LC3-II/LC3-I</i> (ratio of LC3 protein forms in tissue biopsy)	↓ При ожирении и МС (нарушено образование аутофагосом) ↓ <i>In obesity and MS (the formation of autophagosomes is impaired)</i>	Хотя не измеряется метаболомно, снижение LC3-II/LC3-I в тканях подтверждает угнетение аутофагии. Недостаточная аутофагия ведет к накоплению поврежденных органелл <i>Although not measurable metabolically, a decrease in LC3-II/LC3-I in tissues confirms inhibition of autophagy. Insufficient autophagy leads to the accumulation of damaged organelles</i>
4-гидроксиноненал (4-HNE), малоновый диальдегид (MDA) (продукты липопероксидации) <i>4-hydroxynonenal (4-HNE), malondialdehyde (MDA)</i> (lipid peroxidation products)	↑ При МС (оксидативный стресс из-за дефектных митохондрий) ↑ <i>In MS (oxidative stress due to defective mitochondria)</i>	Накопление отражает пероксидное повреждение липидов мембран. Высокий 4-HNE нарушает функции лизосом и может ингибировать аутофагию, способствуя порочному кругу повреждения <i>The accumulation reflects peroxide damage to membrane lipids. High 4-HNE levels impair lysosome function and can inhibit autophagy, contributing to a vicious cycle of damage</i>

Примечание: МС — метаболический синдром, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ИР — инсулинорезистентность, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Note: MS — metabolic syndrome, DM2 — type 2 diabetes mellitus, IR — insulin resistance, MAFLD — metabolically associated fatty liver disease

которым особенно полезна будет терапия, стимулирующая аутофагию (например, агонисты TFEВ или индукторы АМФ-активируемой протеинкиназы).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) предоставляет другой пример. Известно, что при стеатогепатите (НАСГ) подавлен аутофагический поток: в биопсиях печени пациентов снижена экспрессия аутофагических белков (ATG, LC3), повышен уровень ингибитора белка Rubicon [82]. В результате нарушена утилизация липидных капель и поврежденных митохондрий, что усугубляет

липотоксичность и воспаление. Экспериментальные работы на моделях с печеночно-специфичным нокаутом гена *FIP200* (*Rb1cc1*), критически важного для аутофагии, подтверждают, что нарушения аутофагии в гепатоцитах существенно модифицируют течение НАЖБП, изменяя сочетание стеатоза, воспаления и повреждения печени [89]. Это доказывает, что аутофагия защищает печень от метаболического «удара», а ее недостаточность делает орган уязвимым (вероятно, аналогично и для мышц, β-клеток поджелудочной железы и др.).

С практической точки зрения возникает вопрос, можно ли **активировать аутофагию терапевтически** для лечения метаболических нарушений? Исследования показывают, что индукторы аутофагии (например, активация сиртуинов ресвератролом, периодическое голодание) улучшают метаболические показатели при МС [90]. Физическая нагрузка — один из мощных естественных индукторов аутофагии, при мышечной работе активируется АМФ-активируемая протеинкиназа, что усиливает аутофагию в мышцах, способствуя утилизации избытка липидных капель и повышая инсулиночувствительность. Метформин — базовый препарат для лечения СД2 — также частично действует через активацию аутофагии в печени и уменьшение липотоксичности [91]. Метаболомные маркеры могут помочь контролировать эффективность таких вмешательств, и снижение уровней токсичных липидов (церамидов, диацилглицеринов) и продуктов перекисного окисления будет свидетельствовать об успешном восстановлении аутофагической функции.

Заключение

Метаболомный подход обеспечивает всесторонний взгляд на метаболический синдром, раскрывая скрытые биохимические изменения задолго до появления клинических симптомов. В данном обзоре рассмотрены пять ключевых патогенетических осей МС и соответствующие им метаболомные и липидомные маркеры. Каждая ось вносит свой вклад в развитие осложнений МС, и для каждой выявлены характерные метаболиты: от повышенных ВСАА и ароматических аминокислот при инсулинорезистентности до изменений профиля кишечных метаболитов при системном воспалении. Важно, что многие из этих метаболомных биомаркеров обладают диагностической и прогностической ценностью. Они могут использоваться для:

- **ранней диагностики** преддиабета и МС: панели аминокислот (ВСАА, ароматические) и α -гидроксibuтирата позволяют выявить скрытую инсулинорезистентность и нарушения толерантности к глюкозе на доклинической стадии;
- **стратификации риска осложнений**: уровни специфических липидов (например, отдельных церамидов, ТМАО) прогнозируют развитие СД2, НАСГ и сердечно-сосудистых событий у пациентов с МС;
- **мониторинга терапии**: изменения метаболомного профиля (снижение уровней «токсичных» липидов, нормализация аминокислотных соотношений и других индексов) могут служить ранним индикатором эффективности вмешательств — диетических, физических или медикаментозных.

Например, показано, что агонисты рецепторов GLP-1 (используемые для лечения СД2 и ожирения) не только снижают массу тела, но и благоприятно влияют на метаболомные маркеры воспаления и инсулинорезистентности.

Метаболомный анализ в сочетании с клиническими данными позволяет выделять фенотипы МС. Например, метаболомика помогает отличить «метаболически здоровое» ожирение от «метаболически нездорового»: в первом случае профиль метаболитов ближе к норме, а во втором — значительно отклонен (высокие ВСАА, низкий глицин, высокий Куп/Тгр и т. д.). Это может повлиять на тактику лечения — кому-то из пациентов потребуются более агрессивное вмешательство (интенсивное снижение веса, раннее назначение медикаментов).

Конечно, остаются нерешенные вопросы. Необходимо стандартизировать методики метаболомного анализа, разработать единые референтные диапазоны по ключевым метаболитам, а также научиться интерпретировать **большие данные** в ключе клинического мышления. Требуется многоцентровая продольная валидация предложенных биомаркеров на больших когортах, чтобы доказать их независимую прогностическую ценность сверх традиционных факторов риска. Тем не менее прогресс идет быстрыми темпами. В ближайшем будущем, вероятно, появятся коммерческие метаболомные панели для комплексной оценки кардиометаболического риска. Уже сейчас некоторые лаборатории предлагают «кардиометаболические профили», включающие анализ аминокислот, ацилкарнитинов и ряда липидов. Внедрение этих технологий в практику позволит врачам эндокринологам, кардиологам, гастроэнтерологам более точно оценивать состояние обмена у конкретного пациента с МС и подбирать персонализированную терапию.

В заключение отметим, что метаболический синдром — это не гомогенный клинический феномен, а совокупность как минимум пяти метаболических фенотипов (анаболическая резистентность, митохондриальная дисфункция, инсулинорезистентность, системное воспаление и лизосомальная недостаточность), степень выраженности и взаимодействие которых могут определять клинический вариант МС, риск его прогрессирования и индивидуальную траекторию пациента. Все это вписывается в парадигму прецизионной медицины, когда лечение подбирается на основе конкретных нарушений метаболизма у данного пациента. Продолжение исследований в области метаболомики МС неизбежно приведет к новым открытиям и улучшению исходов пациентов с метаболическим синдромом.

Литература / References

- Monnerie S., Comte B., Ziegler D., Morais J.A., Pujos-Guillot E., Gaudreau P. Metabolomic and lipidomic signatures of metabolic syndrome and its physiological components in adults: A systematic review. *Sci Rep.* 2020;10(1):669. DOI: 10.1038/s41598-019-56909-7
- Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165838
- Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):302–12. [Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):302–12. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12704
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
- Menikdiwela K.R., Ramalingam L., Rasha F., Wang S., Dufour J.M., Kalupahana N.S., et al. Autophagy in metabolic syndrome: Breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):87. DOI: 10.1038/s41419-020-2275-9
- Lent-Schochet D., McLaughlin M., Ramakrishnan N., Jialal I. Exploratory metabolomics of metabolic syndrome: A status report. *World J Diabetes.* 2019;10(1):23–36. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.23
- Ramakrishnan N., Denna T., Devaraj S., Adams-Huet B., Jialal I. Exploratory lipidomics in patients with nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications.* 2018;32(8):791–4. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.05.014
- Reddy P., Leong J., Jialal I. Amino acid levels in nascent metabolic syndrome: A contributor to the pro-inflammatory burden. *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):465–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.005
- Lent-Schochet D., Silva R., McLaughlin M., Huet B., Jialal I. Changes to trimethylamine-N-oxide and its precursors in nascent metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;35(2):/j/hmbci.2018.35.issue-2/hmbci-2018-0015/hmbci-2018-0015.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0015
- Qiu G., Zheng Y., Wang H., Sun J., Ma H., Xiao Y., et al. Plasma metabolomics identified novel metabolites associated with risk of type 2 diabetes in two prospective cohorts of Chinese adults. *Int J Epidemiol.* 2016;45(5):1507–16. DOI: 10.1093/ije/dyw221
- Nilsson M.I., Xhuti D., de Maat N.M., Hettinga B.P., Tarnopolsky M.A. Obesity and metabolic disease impair the anabolic response to protein supplementation and resistance exercise: A retrospective analysis of a randomized clinical trial with implications for aging, sarcopenic obesity, and weight management. *Nutrients.* 2024;16(24):4407. DOI: 10.3390/nu16244407
- Nilsson M.I., Dobson J.P., Greene N.P., Wiggs M.P., Shimkus K.L., Wudeck E.V., et al. Abnormal protein turnover and anabolic resistance to exercise in sarcopenic obesity. *FASEB J.* 2013;27(10):3905–16. DOI: 10.1096/fj.12-224006
- Whytock K.L., Goodpaster B.H. Unraveling skeletal muscle insulin resistance: Molecular mechanisms and the restorative role of exercise circulation research. *Circ Res.* 2025;137(2):184–204. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.125.325532
- Palmer N.D., Stevens R.D., Antinozzi P.A., Anderson A., Bergman R.N., Wagenknecht L.E., et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E463–8. DOI: 10.1210/jc.2014-2357
- Bustos-Arriagada E., Arazo-Rusindo M.C., Rivera-Andrades G., Pérez-Bravo F., Castillo-Valenzuela O., Barros-Velázquez J., et al. Leucine intake and sarcopenia indicators of an elderly group from the metropolitan region, Santiago de Chile, who participated in the Program for Complementary Food in Older People (PACAM). *Nutrients.* 2024;16(20):3540. DOI: 10.3390/nu16203540
- Nakajima H., Okada H., Kobayashi A., Takahashi F., Okamura T., Hashimoto Y., et al. Leucine and glutamic acid as a biomarker of sarcopenic risk in Japanese people with type 2 diabetes. *Nutrients.* 2023;15(10):2400. DOI: 10.3390/nu15102400
- Conde-Pipó J., Mora-Fernandez A., Martinez-Bebia M., Gimenez-Blasi N., Lopez-Moro A., Latorre J.A., et al. Intermittent fasting: Does it affect sports performance? A systematic review. *Nutrients.* 2024;16(1):168. DOI: 10.3390/nu16010168
- Tornero-Aguilera J.F., Jimenez-Morcillo J., Rubio-Zarapuz A., Clemente-Suárez V.J. Central and peripheral fatigue in physical exercise explained: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):3909. DOI: 10.3390/ijerph19073909
- Sheffield-Moore M., Dillon E.L., Randolph K.M., Caspersen S.L., White G.R., Jennings K., et al. Isotopic decay of urinary or plasma 3-methylhistidine as a potential biomarker of pathologic skeletal muscle loss. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(1):19–25. DOI: 10.1007/s13539-013-0117-7
- Curcio F., Ferro G., Basile C., Liguori I., Parrella P., Pirozzi F., et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 2016;85:1–8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.007
- Toyoshima K., Nakamura M., Adachi Y., Imaizumi A., Hakamada T., Abe Y., et al. Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185206. DOI: 10.1371/journal.pone.0185206
- Bloomgarden Z. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *J Diabetes.* 2018;10(5):350–2. DOI: 10.1111/1753-0407.12645
- Wang T.J., Larson M.G., Vasani 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
- Zhao X., Gang X., Liu Y., Sun C., Han Q., Wang G. Using metabolomic profiles as biomarkers for insulin resistance in childhood obesity: A systematic review. *J Diabetes Res.* 2016;2016:8160545. DOI: 10.1155/2016/8160545
- Gall W.E., Beebe K., Lawton K.A., Adam K.P., Mitchell M.W., Nakhle P.J., et al.; RISC Study Group. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One.* 2010;5(5):e10883. DOI: 10.1371/journal.pone.0010883
- Sonkar S.K., Verma J., Sonkar G.K., Gupta A., Singh A., Vishwakarma P., et al. Assessing the role of asymmetric dimethylarginine in endothelial dysfunction: Insights into cardiovascular risk factors. *Cureus.* 2025;17(1):e77565. DOI: 10.7759/cureus.77565
- Muio D.M. Metabolic inflexibility: When mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell.* 2014;159(6):1253–62. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.034
- Goodpaster B.H., Sparks L.M. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1027–36. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.015
- Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., Slentz D., Mosedale M., Ilkayeva O., et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.10.013
- Schooneman M.G., Vaz F.M., Houten S.M., Soeters M.R. Acylcarnitines: Reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes.* 2013;62(1):1–8. DOI: 10.2337/db12-0466

31. White H.M. The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Animals (Basel)*. 2015;5(3):793–802. DOI: 10.3390/ani5030384
32. Berthiaume J.M., Kurdys J.G., Muntean D.M., Rosca M.G. Mitochondrial NAD⁺/NADH redox state and diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2019;30(3):375–98. DOI: 10.1089/ars.2017.7415
33. Li X., Yang Y., Zhang B., Lin X., Fu X., An Y., et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3
34. Yamakado M., Tanaka T., Nagao K., Imaizumi A., Komatsu M., Daimon T., et al. Plasma amino acid profile associated with fatty liver disease and co-occurrence of metabolic risk factors. *Sci Rep*. 2017;7(1):14485. DOI: 10.1038/s41598-017-14974-w
35. Nowak C., Hetty S., Salihovic S., Castillejo-Lopez C., Ganna A., Cook N.L., et al. Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. *Sci Rep*. 2018;8(1):8691. DOI: 10.1038/s41598-018-26701-0
36. Jones T.E., Pories W.J., Houmard J.A., Tanner C.J., Zheng D., Zou K., et al. Plasma lactate as a marker of metabolic health: Implications of elevated lactate for impairment of aerobic metabolism in the metabolic syndrome. *Surgery*. 2019;166(5):861–6. DOI: 10.1016/j.surg.2019.04.017
37. Xu Z., Zhou Y., Xie R., Ning Z. Metabolomics uncovers the diabetes metabolic network: From pathophysiological mechanisms to clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1624878. DOI: 10.3389/fendo.2025.1624878
38. Serena C., Ceperuelo-Mallafre V., Keiran N., Queipo-Ortuño M.I., Bernal R., Gomez-Huelgas R., et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *ISME J*. 2018;12(7):1642–57. DOI: 10.1038/s41396-018-0068-2
39. Xie J., Zhong F., Guo Z., Li X., Wang J., Gao Z., et al. Hyperinsulinemia impairs the metabolic switch to ketone body utilization in proximal renal tubular epithelial cells under energy crisis via the inhibition of the SIRT3/SMCT1 pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:960835. DOI: 10.3389/fendo.2022.960835
40. Fan L., Cacicedo J.M., Ido Y. Impaired nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) metabolism in diabetes and diabetic tissues: Implications for nicotinamide-related compound treatment. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1403–19. DOI: 10.1111/jdi.13303
41. Semba R.D., Gonzalez-Freire M., Moaddel R., Sun K., Fabbri E., Zhang P., et al. Altered plasma amino acids and lipids associated with abnormal glucose metabolism and insulin resistance in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3331–9. DOI: 10.1210/je.2018-00480
42. Raza S., Rajak S., Yen P.M., Sinha R.A. Autophagy and hepatic lipid metabolism: Mechanistic insight and therapeutic potential for MASLD. *NPJ Metab Health Dis*. 2024;2(1):19. DOI: 10.1038/s44324-024-00022-5
43. Gunther S.H., Khoo C.M., Tai E.S., Sim X., Kovalik J.P., Ching J., et al. Serum acylcarnitines and amino acids and risk of type 2 diabetes in a multiethnic Asian population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001315. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001315
44. Owei I., Umekwe N., Stentz F., Wan J., Dagogo-Jack S. Association of plasma acylcarnitines with insulin sensitivity, insulin secretion, and prediabetes in a biracial cohort. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(15):1698–705. DOI: 10.1177/15353702211009493
45. Mohammadi M., Gozashti M.H., Aghadavood M., Mehdizadeh M.R., Hayatbakhsh M.M. Clinical Significance of serum IL-6 and TNF- α levels in patients with metabolic syndrome. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;6(1):74–9.
46. Rizo-Roca D., Henderson J.D., Zierath J.R. Metabolomics in cardiometabolic diseases: Key biomarkers and therapeutic implications for insulin resistance and diabetes. *J Intern Med*. 2025;297(6):584–607. DOI: 10.1111/joim.20090
47. Jornayvaz F.R., Shulman G.I. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):574–84. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.005
48. Xu H., Chen R., Hou X., Li N., Han Y., Ji S. The clinical potential of 1,5-anhydroglucitol as biomarker in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1471577. DOI: 10.3389/fendo.2024.1471577
49. Guasch-Ferré M., Hruby A., Toledo E., Clish C.B., Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(5):833–46. DOI: 10.2337/dc15-2251
50. White P.J., McGarrah R.W., Herman M.A., Bain J.R., Shah S.H., Newgard C.B. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Mol Metab*. 2021;52:101261. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101261
51. de Mello V.D., Sehgal R., Männistö V., Klävus A., Nilsson E., Perfilyev A., et al. Serum aromatic and branched-chain amino acids associated with NASH demonstrate divergent associations with serum lipids. *Liver Int*. 2021;41(4):754–63. DOI: 10.1111/liv.14743
52. Hu C., Wang T., Zhuang X., Sun Q., Wang X., Lin H., et al. Metabolic analysis of early nonalcoholic fatty liver disease in humans using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Transl Med*. 2021;19(1):152. DOI: 10.1186/s12967-021-02820-7
53. Mihalik S.J., Goodpaster B.H., Kelley D.E., Chace D.H., Vockley J., Toledo F.G., et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1695–700. DOI: 10.1038/oby.2009.510
54. Zhao X., Han Q., Liu Y., Sun C., Gang X., Wang G. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: A systematic review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2794591. DOI: 10.1155/2016/2794591
55. Gaggini M., Carli F., Rosso C., Buzzigoli E., Marietti M., Della Latta V., et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology*. 2018;67(1):145–58. DOI: 10.1002/hep.29465
56. Shao M., Ye Z., Qin Y., Wu T. Abnormal metabolic processes involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(5):26. DOI: 10.3892/etm.2020.9154
57. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182–9. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32832ac03e
58. Jayakumar S., Loomba R. Review article: Emerging role of the gut microbiome in the progression of non-alcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):144–58. DOI: 10.1111/apt.15314
59. Li Z., Wang L., Ren Y., Huang Y., Liu W., Lv Z., et al. Arginase: Shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):413. DOI: 10.1038/s41420-022-01200-4
60. Perticone F., Sciacqua A., Maio R., Perticone M., Galiano Leone G., Bruni R., et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):236–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.131
61. Seo S.K., Kwon B. Immune regulation through tryptophan metabolism. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1371–9. DOI: 10.1038/s12276-023-01028-7
62. Tsuji A., Ikeda Y., Yoshikawa S., Taniguchi K., Sawamura H., Morikawa S., et al. The tryptophan and kynurenine pathway involved in the development of immune-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5742. DOI: 10.3390/ijms24065742
63. Christensen M.H.E., Fadnes D.J., Rost T.H., Pedersen E.R., Andersen J.R., Våge V., et al. Inflammatory markers, the tryptophan-kynurenine pathway, and vitamin B status

- after bariatric surgery. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192169. DOI: 10.1371/journal.pone.0192169
64. Tan K.M., Tint M.T., Kothandaraman N., Yap F., Godfrey K.M., Lee Y.S., et al. Association of plasma kynurenine pathway metabolite concentrations with metabolic health risk in prepubertal Asian children. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(6):1128–37. DOI: 10.1038/s41366-022-01085-4
 65. Monfort-Ferré D., Caro A., Menacho M., Martí M., Espina B., Boronat-Toscano A., et al. The gut microbiota metabolite succinate promotes adipose tissue browning in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(10):1571–83. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac069
 66. Rakhmat I.I., Nugraha G.I., Ariyanto E.F., Pratiwi Y.S., Linasari D., Fatimah S.N., et al. Strong association of metabolic parameters with ADMA and VCAM-1 in normo-weight subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:833–9. DOI: 10.2147/DMSO.S448650
 67. Nishiyama Y., Otsuka T., Ueda M., Inagaki H., Muraoka K., Abe A., et al. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men. *J Neurol Sci*. 2014;338(1–2):87–91. DOI: 10.1016/j.jns.2013.12.021
 68. Tan Y., Liu X., Yang Y., Li B., Yu F., Zhao W., et al. Metabolomics analysis reveals serum biomarkers in patients with diabetic sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1119782. DOI: 10.3389/fendo.2023.1119782
 69. Timmerman K.L., Volpi E. Endothelial function and the regulation of muscle protein anabolism in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23 Suppl 1(0 1):S44–50. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.03.013
 70. Barrea L., Amunziata G., Muscogiuri G., Di Somma C., Laudisio D., Maisto M., et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2018;10(12):1971. DOI: 10.3390/nu10121971
 71. Oktaviono Y.H., Dyah Lamara A., Saputra P.B.T., Arindita J.N., Pasahari D., Saputra M.E., et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: A literature review. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):936–48. DOI: 10.17305/bb.2023.8893
 72. Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., Nagler E.V., Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):1897–907. DOI: 10.1681/ASN.2013101062
 73. Pallister T., Jackson M.A., Martin T.C., Zierer J., Jennings A., Mohny R.P., et al. Hippurate as a metabolic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2017;7(1):13670. DOI: 10.1038/s41598-017-13722-4
 74. Saban Güler M., Arslan S., Ağagündüz D., Cerqua I., Pagano E., Berni Canani R., et al. Butyrate: A potential mediator of obesity and microbiome via different mechanisms of actions. *Food Res Int*. 2025;199:115420. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.115420
 75. Kasumov T., Edmison J.M., Dasarathy S., Bennett C., Lopez R., Kalhan S.C. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011;60(6):776–81. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.027
 76. Udovin L., Bordet S., Barbar H., Otero-Losada M., Pérez-Lloret S., Capani F. Metabolic syndrome and Parkinson's disease: Two villains join forces. *Brain Sci*. 2025;15(7):706. DOI: 10.3390/brainsci15070706
 77. Moon J., Kim O.Y., Jo G., Shin M.J. Alterations in circulating amino acid metabolite ratio associated with arginase activity are potential indicators of metabolic syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients*. 2017;9(7):740. DOI: 10.3390/nu9070740
 78. Ren Q., Sun Q., Fu J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Autophagy*. 2024;20(2):221–41. DOI: 10.1080/15548627.2023.2254191
 79. Zhang S., Peng X., Yang S., Li X., Huang M., Wei S., et al. The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders. *Cell Death Dis*. 2022;13(2):132. DOI: 10.1038/s41419-022-04593-3
 80. Araujo T.F., Cordeiro A.V., Vasconcelos D.A.A., Vitzel K.F., Silva V.R.R. The role of cathepsin B in autophagy during obesity: A systematic review. *Life Sci*. 2018;209:274–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.024
 81. Xu Q., Mariman E.C.M., Goossens G.H., Blaak E.E., Jocken J.W.E. Cathepsin gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese/overweight humans. *Adipocyte*. 2020;9(1):246–52. DOI: 10.1080/21623945.2020.1775035
 82. Tanaka S., Hikita H., Tatsumi T., Sakamori R., Nozaki Y., Sakane S., et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*. 2016;64(6):1994–2014. DOI: 10.1002/hep.28820
 83. Seo J.H., Koh J.M., Cho H.J., Kim H., Lee Y.S., Kim S.J., et al. Sphingolipid metabolites as potential circulating biomarkers for sarcopenia in men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(6):2476–86. DOI: 10.1002/jcsm.13582
 84. Field B.C., Gordillo R., Scherer P.E. The role of ceramides in diabetes and cardiovascular disease regulation of ceramides by adipokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:569250. DOI: 10.3389/fendo.2020.569250
 85. Ding L., Goossens G.H., Oligschlaeger Y., Houben T., Blaak E.E., Shiri-Sverdlov R. Plasma cathepsin D activity is negatively associated with hepatic insulin sensitivity in overweight and obese humans. *Diabetologia*. 2020;63(2):374–84. DOI: 10.1007/s00125-019-05025-2
 86. Sen P., Govaere O., Sinioja T., McGlinchey A., Geng D., Ratziu V., et al. Quantitative modeling of human liver reveals dysregulation of glycosphingolipid pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *iScience*. 2022;25(9):104949. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104949
 87. Gęgotek A., Skrzydlewska E. Lipid peroxidation products' role in autophagy regulation. *Free Radic Biol Med*. 2024;212:375–83. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.001
 88. Bhore N., Bogacki E.C., O'Callaghan B., Plun-Favreau H., Lewis P.A., Herbst S. Common genetic risk for Parkinson's disease and dysfunction of the endolysosomal system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2024;379(1899):20220517. DOI: 10.1098/rstb.2022.0517
 89. Ma D., Molusky M.M., Song J., Hu C.R., Fang F., Rui C., et al. Autophagy deficiency by hepatic FIP200 deletion uncouples steatosis from liver injury in NAFLD. *Mol Endocrinol*. 2013;27(10):1643–54. DOI: 10.1210/me.2013-1153
 90. Li Q.R., Xu H.Y., Ma R.T., Ma Y.Y., Chen M.J. Targeting autophagy: A promising therapeutic strategy for diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Diabetes Ther*. 2024;15(10):2153–82. DOI: 10.1007/s13300-024-01641-3
 91. Drzewoski J., Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin – the good old drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):122. DOI: 10.3390/ph14020122

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних

Information about the authors

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

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>

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>

Тарасов Вадим Владимирович — доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института трансляционной медицины и биотехнологий, проректор по научно-технологическому развитию, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tarasov_v_v_2@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, руководитель центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологий, 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; 117418, г. Москва, Нахимовский просп., 45.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели обзора литературы: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А.

Сбор и обработка материалов: Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

Написание текста: Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

Редактирование: Ивашкин В.Т., Тарасов В.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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 (Sechenov University).

Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Vadim V. Tarasov — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Vice-Rector for Scientific and Technological Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tarasov_v_v_2@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

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

Contact information: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru; 117418, Moscow, Nakhimovsky avenue, 45.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A.

Collection and processing of the material: Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

Writing of the text: Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

Editing: Ivashkin V.T., Tarasov V.V.

Proof checking and approval with authors: Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

Поступила: 23.10.2025 Принята: 20.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025
Submitted: 23.10.2025 Accepted: 20.11.2025 Published: 20.12.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author