

Получена: 7 июня 2019 / Принята: 29 августа 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 616-092

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ПОИСК БИОМАРКЕРОВ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИОМИКСНЫХ ДАННЫХ

Айнур Р. Акильжанова¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Улан А. Кожамкулов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Сауле Е. Рахимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Улыкбек Е. Каиров¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

Даурен А. Ережепов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4161-1348>

Шолпан Н. Аскарова², <http://orcid.org/0000-0001-6161-1671>

Алмагуль Р. Кушугулова³, orcid.org/0000-0001-9479-0899

¹ Лаборатория Геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Лаборатория микробиома человека и долголетия, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

Введение: Определение вариаций различных метаболитов может применяться для прогнозирования риска заболевания и диагностики, понимания молекулярной патофизиологии, при интерпретации понимания влияния окружающей среды и образа жизни, а также при разработке и оценке эффективности лекарственных препаратов, токсичности и побочных реакций.

Цель: в данной работе проведена оценка клинико-метаболических особенностей среди взрослого населения, проживающего на территории Казахстана, для выявления и характеристики метаболических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе анализа мультиомиксных данных.

Материалы и методы: Одномоментное транс-секционное исследование практически здоровых казахов, старше 18 лет. Проводилось исследование метаболома плазмы крови у 60 лиц казахской национальности на платформе по тандемной технологии сверхвысокой жидкостной хроматографии и масс-спектропии (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)). Также были определены клинико-биохимические показатели у данных лиц. Проведено необходимое логарифмическое преобразование и ANOVA дисперсионный анализ, двухвыборочный t-test Уэлча для определения биосоединений, которые отличались значительно между экспериментальными группами.

Результаты: Оценены метаболические изменения в зависимости от возраста и наличия или отсутствия ожирения. Определено 692 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена. Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и метаболических путей у группы старше 45 лет по сравнению с группой молодых лиц (метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), с процессами воспаления и оксидативного стресса).

Выводы: Таким образом, анализ метаболомного профиля крови позволяют учесть влияние как внутренних (эндогенных), так и внешних (экзогенных) факторов, воздействующих на организм, например ксенобиотики, лекарственные средства и др., что делает его универсальными и перспективным источником клинических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии.

Ключевые слова: метаболом, анализ, метаболиты, метаболические нарушения, клинические биомаркеры, казахская популяция.

Abstract

CLINICAL AND METABOLIC FEATURES OF THE KAZAKH POPULATION: SEARCH FOR BIOMARKERS OF THE AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY BASED ON MULTIOMICS DATA**Ainur R. Akilzhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>**Ulan A. Kozhamkulov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Saule E. Rakhimova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Ulykbek E. Kairov**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>**Dauren A. Yerezhepov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4161-1348>**Sholpan N. Askarova**², <http://orcid.org/0000-0001-6161-1671>**Almagul R. Kushugulova**³, orcid.org/0000-0001-9479-0899¹ Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;² Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;³ Laboratory of Human Microbiome and Longevity, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: The determination of variations in various metabolites can be used to predict disease risk and diagnosis, to understand molecular pathophysiology, to interpret an understanding of the effects of the environment and lifestyle, as well as to develop and evaluate drug efficacy, toxicity, and adverse reactions.

Purpose: in this work, we evaluated the clinical and metabolic features among the adult population living in Kazakhstan to identify and characterize metabolic biomarkers of age-associated pathology based on the analysis of multi-mix data.

Materials and methods: A one-stage trans-sectional study of healthy Kazakhs over 18 years old was performed. Plasma metabolome study in 60 individuals of Kazakh nationality on a platform using the tandem technology of ultrahigh liquid chromatography and mass spectroscopy (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS / MS)) was conducted. Clinical and biochemical parameters in these individuals were also determined. The necessary logarithmic transformation and ANOVA analysis of variance, two-sample Welch t-test for determining bio compounds, which differed significantly between the experimental groups, were carried out.

Results: Metabolic changes estimated depending on age and the presence or absence of obesity. 692 different biochemical indicators of the main pathways of the metabolism of amino acids, peptides, nucleotides, carbohydrates, cofactors and vitamins, xenobiotics, lipid and energy metabolism were determined. Changes in several known metabolites and metabolic pathways were found in a group older than 45 years compared with a group of young individuals (metabolites associated with the exchange of fatty acids, steroidogenesis (biosynthesis of steroid hormones), with inflammation and oxidative stress).

Conclusions: Thus, the analysis of the metabolic profile of the blood allows one to take into account the influence of both internal (endogenous) and external (exogenous) factors affecting the body, for example, xenobiotics, drugs, etc., which makes it a universal and promising source of age-related clinical biomarkers associated pathology.

Keywords: *metabolome, analysis, metabolites, metabolic disorders, clinical biomarkers, Kazakh population.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНЫҢ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИТТІК ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: МУЛЬТИОМИКСТІ МӘЛІМЕТТЕР НЕГІЗІНДЕ ЖАС-АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН БИОМАРКЕРЛЕРДІ ІЗДЕУ**Айнұр Р. Ақылжанова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>**Улан А. Қожамқұлов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Сауле Е. Рахимова**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Ұлықбек Е. Қайыров**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>**Даурен А. Ережепов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4161-1348>**Шолпан Н. Асқарова**², <http://orcid.org/0000-0001-6161-1671>**Алмагуль Р. Кушугулова**³, <http://orcid.org/0000-0001-9479-0899>¹ Геномды және Дербес Медицина Зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан;

² Биоинженерия және регенеративті Медицина Зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

³ Адам микробиомы және ұзақ өмір сүру Зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

Кіріспе: Әр түрлі метаболиттер вариацияларын анықтау аурулар қауіпін болжау мен диагностикалауда, молекулалық патофизиологияны түсінуде, қоршаған орта мен өмір сүру салты әсерін түсінуді интерпретациялауда, сонымен қатар дәрілік препараттарды әзірлеу, олардың тиімділігін, улылығы мен жанама реакцияларын бағалауда қолданыла алады.

Мақсаты: аталған жұмыста мультиомиксті мәліметтер анализі негізінде жас-ассоциацияланған метаболиттік биомаркерлерді анықтау мен сипаттау үшін Қазақстан территориясында тұратын ересек халықтың арасында клиникалық-метаболиттік ерекшеліктерді бағалау жұмыстары өткізілді.

Материалдар мен әдістер: 18 жастан жоғары сау қазақтардың бір мезеттік транс-секциялық зерттеуі. Тым жоғары сұйық хроматография және масс-спектрометрия (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS) тандемді технологиясы бойынша платформада 60 ұлттары қазақ тұлғалардың қан плазмасының метаболомдық зерттеулері өткізілді. Аталған тұлғалардың клинико-биохимиялық көрсеткіштері де анықталды. Тәжірибелік топтар арасында айтарлықтай ерекшеленген биоқосылыстарды анықтау үшін қажетті логарифмдік өзгертулер мен ANOVA дисперсиялық анализі, екі таңдаулы Уэлч t-тесті анықталды.

Нәтижелері: Жас пен семіздіктің бар болуы мен болмауына байланысты метаболиттік өзгерістер бағаланды. Аминқышқылдары, пептидтер, нуклеотидтер, көмірсулары, кофакторлар мен дәрумендер, ксенобиотиктер, липидті және энергия алмасудың негізгі метаболизм жолдарының 692 түрлі биохимиялық көрсеткіштері анықталды. Қабыну және оксидативті стресс үрдістері бар бірнеше белгілі метаболиттер мен метаболиттік жолдардың өзгеруі жас тұлғалар тобымен (стероидогенез (стероидты гормондар биосинтезі) май қышқылдарының алмасуымен байланысты метаболиттер) салыстырғанда 45 жастан жоғары тұлғалар тобында өзгергендігі анықталды.

Қорытынды: Қанның метаболомдық профиль анализі ксенобиотиктер, дәрі-дәрмектер т.с.с ағзаға әсер ететін сыртқы (эндогенді) және ішкі (экзогенді) факторлардың әсерін есепке алуға мүмкіндік береді, бұл оны жас-ассоциацияланған патологиялардың бірігей және келешегі бар клиникалық биомаркерлердің көзі етеді.

Түйін сөздер: метаболом, анализ, метаболиттер, метаболиттік зақымданулар, клиникалық биомаркерлер, қазақ популяциясы.

Библиографическая ссылка:

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Аскарова Ш.Н., Кушугулова А.Р. Клинико-метаболические особенности казахской популяции: поиск биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе мультиомиксных данных // Наука и Здоровоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 53-67.

Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhepov D.A., Askarova Sh.N., Kushugulova A.R. Clinical and metabolic features of the kazakh population: search for biomarkers of the age-associated pathology based on multiomics data // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 53-67.

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Аскарова Ш.Н., Кушугулова А.Р. Қазақ популяциясының клинико-метаболиттік ерекшеліктері: мультиомиксті мәліметтер негізінде жас-ассоциацияланған биомаркерлерді іздеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 53-67.

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане является одной из самых высоких в мире [13], и ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания являются самыми высокими в евразийском регионе, в том числе Европы, России и Центральной Азии и увеличиваются с возрастом [2]. Как указано в многочисленных исследованиях, взаимосвязь развития сердечно-сосудистых заболеваний с метаболическим синдромом, характеризуется ожирением и увеличением висцерального жира, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью (снижением чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемией), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена [1,14]. Метаболический синдром является большой проблемой и значительно увеличивает инвалидность и смертность населения. В Казахстане также актуальна

проблема метаболического синдрома, казахстанскими учеными изучаются различные аспекты метаболического синдрома, этому вопросу посвящено немало различных научных работ [2,7,8,10].

Биомаркеры приобретают все большее значение для точной медицины и играют центральную роль в прогнозировании и интерпретации клинических результатов при различных протоколах лечения и в разных популяциях, особенно в последнее десятилетие, с появлением и развитием омиксных технологий [1,3,4,5]. Актуален поиск биомаркеров для ранней диагностики, прогнозирования возраст-ассоциированной патологии, в том числе метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [9, 11,12]. В настоящее время находят применение в

диагностике многочисленные биохимические методы по определению специфических метаболитов в жидкостях или тканях человеческого организма. Метабомика является развивающейся отраслью по идентификации низкомолекулярных биосоединений (мол.вес < 1500 Да). Метабомика раскрывает суть промежуточных фенотипов (изменения в уровнях метаболита) во взаимосвязи с геномными и протеомными данными, влиянием окружающей среды (Рисунок 1). Метаболиты рассматриваются не только в качестве основных показателей для постановки окончательного диагноза некоторых заболеваний, а так же в качестве основы для изучения патофизиологических процессов различных заболеваний человека [1,3,4,6,9].

Современная метаболомика включает в себя изучение огромного количества метаболитов одновременно (от нескольких сотен до тысячи молекул) [11,12]. В настоящее время не существует технологии, которая способна измерить все молекулы всего метаболома, однако были разработаны различные подходы для решения этой проблемы в зависимости от поставленных целей исследования [6]. Например, при исследовании метаболома с определением обширного количества метаболитов, при различных противоположных состояниях (больной – здоровый человек, получающий лечение – не получающий, активный – неподвижный образ жизни и др.) обычно

проводят нецелевую метаболомику, используя разные платформы и методы разделения метаболитов – ядерный магнитный резонанс (ЯМР), жидкостная газовая хроматография и масс-спектрометрию (МС) для количественного определения метаболитов. В случае анализа конкретных характеристик или молекул, применяется целевая метаболомика, в основном, с помощью масс-спектрометрии для обнаружения конкретных специфических метаболитов методом масс-спектрометрии МС [6].

Целостное изучение количества метаболитов в организме человека предоставляет возможность оценить метаболический фенотип человека, также известного как метаботип. Определение вариаций метаботипов может применяться для прогнозирования риска заболевания и диагностики, понимания молекулярной патофизиологии, при интерпретации понимания влияния окружающей среды и образа жизни, а также при разработке и оценке эффективности лекарственных препаратов, токсичности и побочных реакций [1].

Цель исследования. Оценить клинко-метаболические особенности среди взрослого населения, проживающего на территории Казахстана для выявления и характеристики метаболических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе анализа мультиомиксных данных.

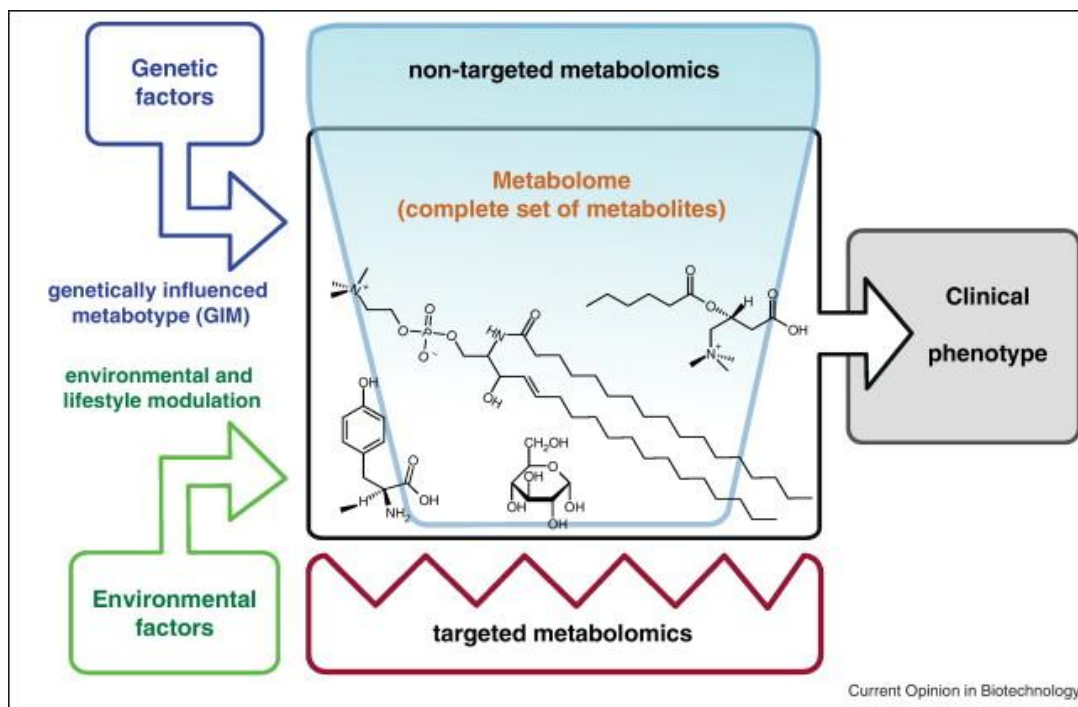


Рисунок 1- Взаимосвязь метаболомики и различных факторов

Материалы и методы.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Центра наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет. Все участники исследования подписывали письменное согласие на участие в исследовании. В данное исследование были включены 60 лиц казахской национальности, для которых было проведено определение

последовательности полного генома или экзона с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) HiSeq2000, Illumina на базе Лаборатории Геномной и персонализированной медицины, Центра наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Нур-Султан. Исключены лица не казахской национальности и лица моложе 18 лет. Общая выборка лиц была поделена на

4 группы в зависимости от возраста - (молодые до 45 лет, взрослые старше 45 лет) и наличия/отсутствия ожирения (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² – наличие ожирения, ИМТ <30 кг/м² – отсутствие ожирения) (таблица 1).

Для каждого участника исследования был проведен забор крови в стерильные вакутейнеры с КЗ-EDTA с активатором сгустка и гелем разделителем. После разделения компонентов крови на плазму, сыворотку и клетки, составные компоненты хранились при температуре -80°C до анализа.

Изучены метаболомные показатели плазмы у 60 лиц казахской национальности с учетом возраста и ожирения, изучены биохимические профили плазмы крови от здоровых лиц казахской популяции разделенных по возрасту, статусу ожирения каждой подгруппы данной популяции. Метаболомные исследования плазмы крови проводились в компании Метаболом, США. Исследование проводилось на платформе по тандемной технологии сверхвысокой

жидкостной хроматографии и масс-спектропии (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)).

Определение уровня биохимических показателей в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Cobas 6000, Roche Diagnostics на базе клинично-диагностической лаборатории «Олимп», г. Нур-Султан.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 21.0® (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). В работе использовались следующие статистические расчеты: двухвыборочный t-test Уэлча, однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA, p-величина уровня значимости (p-value), q-величина средней доли ложных отклонений гипотезы (q-value), алгоритм Random forest, метод главных компонент (англ. principal component analysis, PCA). Анализ множественной линейной регрессии, с поправкой на возраст и пол. Полученные показатели считались статистически достоверными при значениях $p<0.05$.

Таблица 1.

Распределение выборки по группам в зависимости от возраста и ожирения.

Группы	Кол-во		Описание
	муж	жен	
Молодые, отсутствие ожирения	18	21	Молодые до 45лет, без признаков ожирения, возраст <45 л, ИМТ <30 кг/м ²
Молодые, наличие ожирения	4	0	Молодые до 45лет, с признаками ожирения возраст <45 л, ИМТ ≥ 30 кг/м ²
Взрослые, отсутствие ожирения	6	5	Взрослые старше 45лет, без признаков ожирения возраст ≥ 45 л, ИМТ <30 кг/м ²
Взрослые, наличие ожирения	4	2	Взрослые старше 45лет, с признаками ожирения возраст ≥ 45 л, ИМТ ≥ 30 кг/м ²

Результаты

Для изучения метаболических изменений, которые происходят у молодых и взрослых старше 45 лет людей в зависимости от отсутствия, ибо наличия признаком ожирения нами проводилось исследование полного метаболома плазмы крови. В результате метаболомного анализа данных определено 692 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена у всех 60 участников исследования.

Проведено необходимое логарифмическое преобразование и определение отсутствующих значений, при наличии таковых, с минимальным значением для каждого биосоединения. В работе

использовался ANOVA дисперсионный анализ и двухвыборочный t-test Уэлча для определения биосоединений, которые отличались значительно между экспериментальными группами.

Краткое изложение количества биосоединений, со статистической достоверностью ($p\leq 0,05$), а также тех, кто приближается к этим значениям ($0,05 < p < 0,10$), показаны ниже в таблицах 2 и 3.

В таблице 2 и 3 представлено количество метаболитов при статистическом сравнении групп в зависимости от возраста, степени ожирения, пола, где обнаружены изменения как увеличение, так и уменьшение в показателях со статистической достоверностью ($p\leq 0,05$), а также тех, кто приближается к этим значениям ($0,05 < p < 0,10$).

Таблица 2.

Количество метаболитов, показавших значимые изменения.

Статистический ANOVA дисперсионный анализ			
Биосоединения, показавшие значимые изменения	Показавшие возраст-ассоциированный эффект	Показавшие ожирение-ассоциированный эффект	Показавшие возраст-ожирение ассоциированный эффект
Всего биосоединений $p\leq 0.05$	80	55	34
Всего биосоединений $0.05 < p < 0.10$	65	57	29

Таблица 3.

Статистические сравнения групп исследования по 692 метаболитам (биосоединениям), показавших изменения у участников исследования.

Статистические сравнения					
Биосоединения, показавшие значимые изменения		Всего биосоединений $p \leq 0.05$	Биосоединения ($\uparrow\downarrow$)	Всего биосоединений $0.05 < p < 0.10$	Биосоединения ($\uparrow\downarrow$)
ANOVA дисперсионный анализ (ANOVA Contrasts)					
Взрослые Молодые	Отсутствие ожирения	140	119 21	57	43 14
	Наличие ожирения	35	27 8	39	28 11
	Все	80	72 8	65	49 16
наличие ожирения - отсутствие ожирения	Молодые до 45лет	52	25 27	26	15 11
	Взрослые старше 45лет	43	15 28	40	22 18
	Взрослые старше 45лет / Молодые до 45лет	100	75 25	66	54 12
	Молодые до 45лет / Взрослые старше 45лет	56	15 41	39	9 30
	Все	55	34 21	57	30 27
двухвыборочный t-test Уэлча (Welch's Two-Sample t-Test)					
Мужчины Женщины	Молодые, отсутствие ожирения	155	80 75	49	19 30
	Взрослые, отсутствие ожирения	66	51 15	38	23 15
	Взрослые, наличие ожирения	54	47 7	33	22 11

Это показывает общую картину разнородности данных метаболомного анализа при изучении большого количества показателей (692). Ниже описаны наиболее значимые и представляющий интерес изменения метаболитов различных биохимических путей, выбранные из первых тридцати наиболее значимых в данном исследовании метаболитов.

Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и различных предполагаемых метаболических путей у группы старше 45 лет по сравнению с группой молодых лиц (<45 лет). Метаболические различия включали изменения метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), вторичным метаболизмом карнитина, микробиомом кишечника, с процессами воспаления и оксидативного стресса.

Для того, чтобы определить, какие переменные (метаболитные пути, биосоединения) вносят наибольший вклад в классификации данной выборки и формировании значимых метаболитов, вычисляется наиболее значимая переменная с использованием алгоритма Random Forest. В данном случае использовался критерий «Mean Decrease Accuracy» (MDA) в этой методике. «Mean Decrease Accuracy» определяется случайным образом, переставляя переменную, по построенному дереву, а затем переоценивается точность предсказания.

Если переменная не имеет значения, то эта процедура будет иметь небольшие изменения в точности предсказания класса. В противоположность этому, если переменная имеет важное значение для классификации, точность прогноза будет падать после такой перестановки, который мы запишем как MDA.

Таким образом, анализ Random forest обеспечивает ранжирование по важности метаболитов, на выходе определено 30 метаболитов (биосоединений) в списке в качестве потенциально заслуживающих дальнейшего исследования и изучения (рисунок 2,3,4).

При анализе Random forest всех групп исследования, среди всех 692 были определены наиболее значимые метаболиты основных метаболических путей независимо от возрастной группы: метаболизма липидов, углеводов, аминокислот, нуклеотидов, ксенобиотиков, кофакторов и витаминов. При этом во всех трех графиках отмечается, что наибольшее количество представлены метаболитами липидного, аминокислотного обмена и ксенобиотиков.

В меньшем количестве в топ 30 метаболитов встречаются метаболиты обмена углеводов, нуклеотидов, кофакторов и витаминов.

Наиболее значимые изменения известных метаболитов различных метаболических путей при сравнительном статистическом анализе представлены ниже.

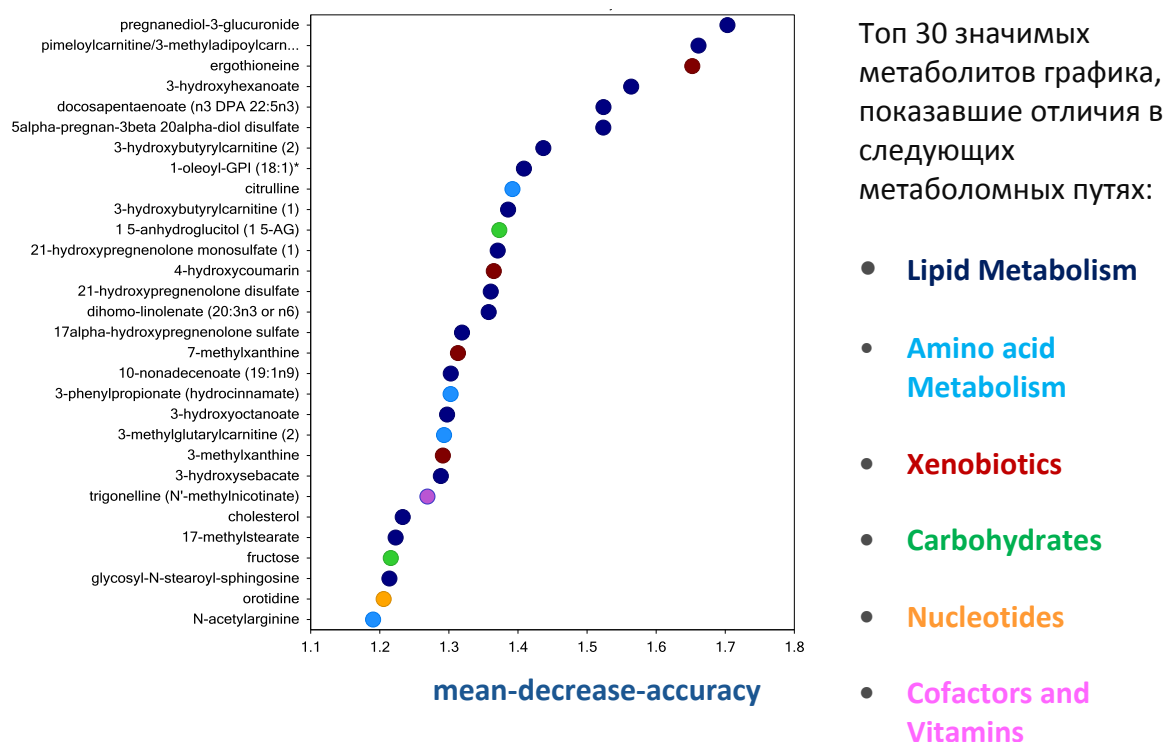


Рисунок 2. Использование алгоритма Random Forest для ранжирования топ 30 метаболитов (группы сравнения: все группы).

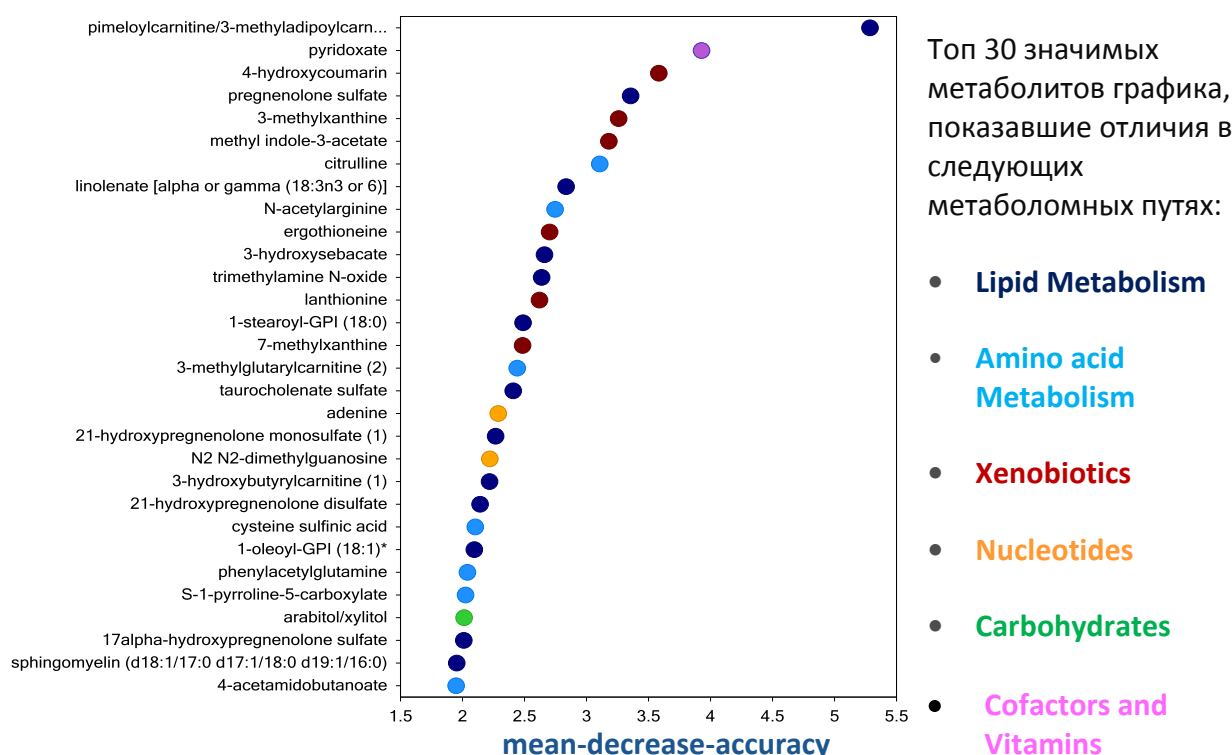


Рисунок 3. Использование алгоритма Random Forest для ранжирования топ 30 метаболитов (группы сравнения: молодые/старше 45лет).

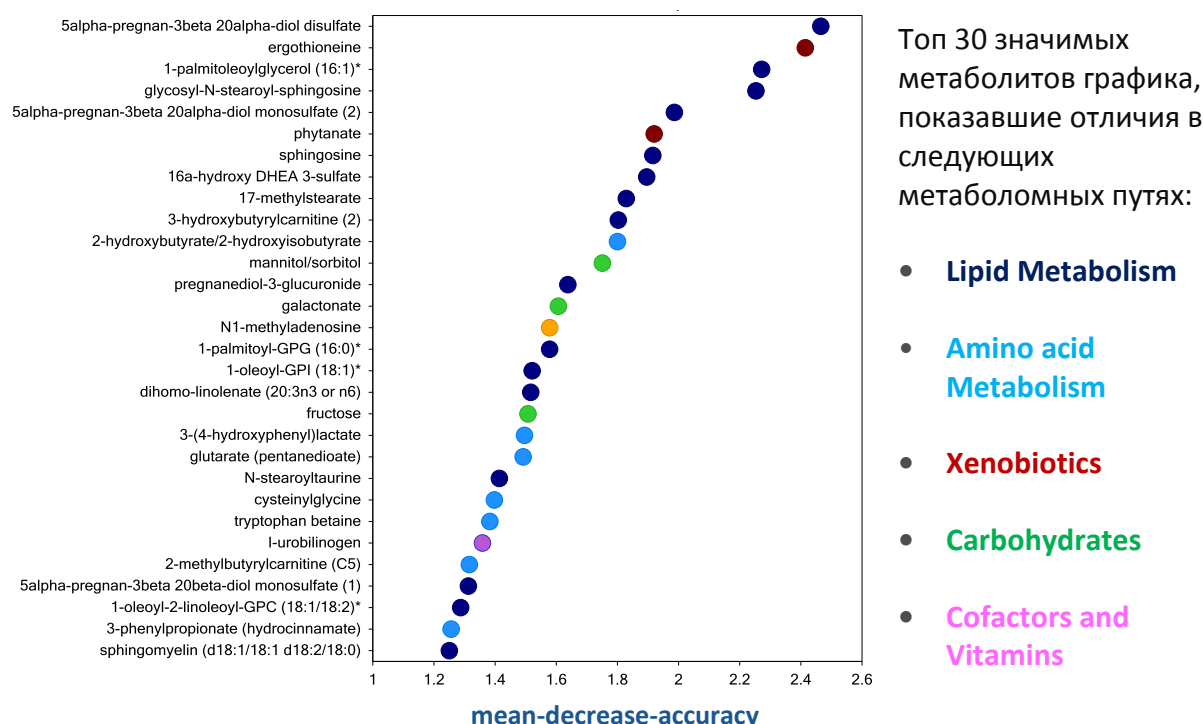


Рисунок 4. Использование алгоритма Random Forest для ранжирования топ 30 метаболитов (группы сравнения: с ожирением/без ожирения).

Накопление свободных жирных кислот в группе исследуемых старше 45 лет.

Один из наиболее значимых изменений было увеличение нескольких длинноцепочечных, полиненасыщенных- и свободных жирных кислот (СЖК) с разветвленной цепью и глицерина в более старшем возрасте старше 45 лет в сравнении с группой молодых людей. Основным фактором, определяющим полное высвобождение СЖК является увеличение общего количество СЖК, главным образом в подкожной жировой ткани, которая является основным источником СЖК плазмы.

Аналогичным образом, показатель липолиза (глицерин) был значительно выше у более старших людей по сравнению с молодыми людьми, и предполагает, что высвобождение СЖК из жировой ткани была выше у группы старших людей. Альтернативное объяснение повышенного уровня свободных жирных кислот это изменения β -окисления в старшей возрастной группе.

Действительно, уровни кетонных тел 3-гидроксибутирата (3-hydroxybutyrate ВНВА), которые синтезируются при наличии ацетил-коэнзима А, с помощью митохондриального β -окисления, были значительно выше у старшей группы (без ожирения) по сравнению с молодыми лицами (без ожирения). Таким образом, накопление СЖК у пожилых пациентов (не страдающих ожирением) может быть связано с изменением β -окисления СЖК среди более возрастной группы участников исследования (рисунок 5). В совокупности, снижение потребления СЖК и β -окисления и увеличение процессов жиροобразования (липогенные и липолитические пути) могут способствовать увеличению циркулирующих свободных жирных кислот.

Этот метаболический показатель повышенного уровня СЖК и глицерина у пожилых людей согласуется с предыдущими исследованиями, показавшие повышенные уровни СЖК в связи со старением, что связано с увеличением абдоминального ожирения.

Значительное увеличение ацилкарнитинов у исследуемых старше 45 лет.

Метаболические показатели повышенного обмена свободных жирных кислот и бета-окисления наблюдается при сравнении старшей и молодой группы людей, о чем свидетельствуют повышенные уровни ацилкарнитинов. Длинноцепочечные жирные кислоты могут быть активированы в эндоплазматической сети (ретикулуме), внешней митохондриальной и пероксисомальной мембранах. Ацильная группа передается карнитину с образованием ацилкарнитина и затем движется по внутренней мембране митохондрии. Это сопровождается выделением карнитина и образованием ацетил-коэнзима А и запуском механизм β -окисления.

В противоположность этому, среднецепочечные жирные кислоты не требуют системы транспортировки в митохондрии. Ферментативный механизм для окисления жирных кислот состоит из двух отдельных компонентов. Первый компонент - это внутренняя митохондриальная мембрана, которая необходима для окисления длинноцепочечных жирных кислот. Она включает в себя ацетил-коэнзим А-дегидрогеназу и трифункциональный фермент, который влияет на активность еноил-КоА-гидратазы, 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу и тиолазу. Эта система также требует наличия карнитин-пальмитоилтрансферазы I, карнитин/ацилкарнитинатранслоказы, и карнитин пальмитоилтрансферазы II. Второй компонент находится в митохондриальном матриксе и нуждается в

средне- и коротко цепочечных субстратах. Установлено, что ферменты в мембранной системе имеют строго организованную систему и эффективную молекулярную цепь реакций. В противоположность этому, ферменты в

матрице не имеют полной молекулярной цепи реакций. Как следствие, часто могут быть обнаружены промежуточные продукты, в виде средне и коротко-цепочечных карнитинов.

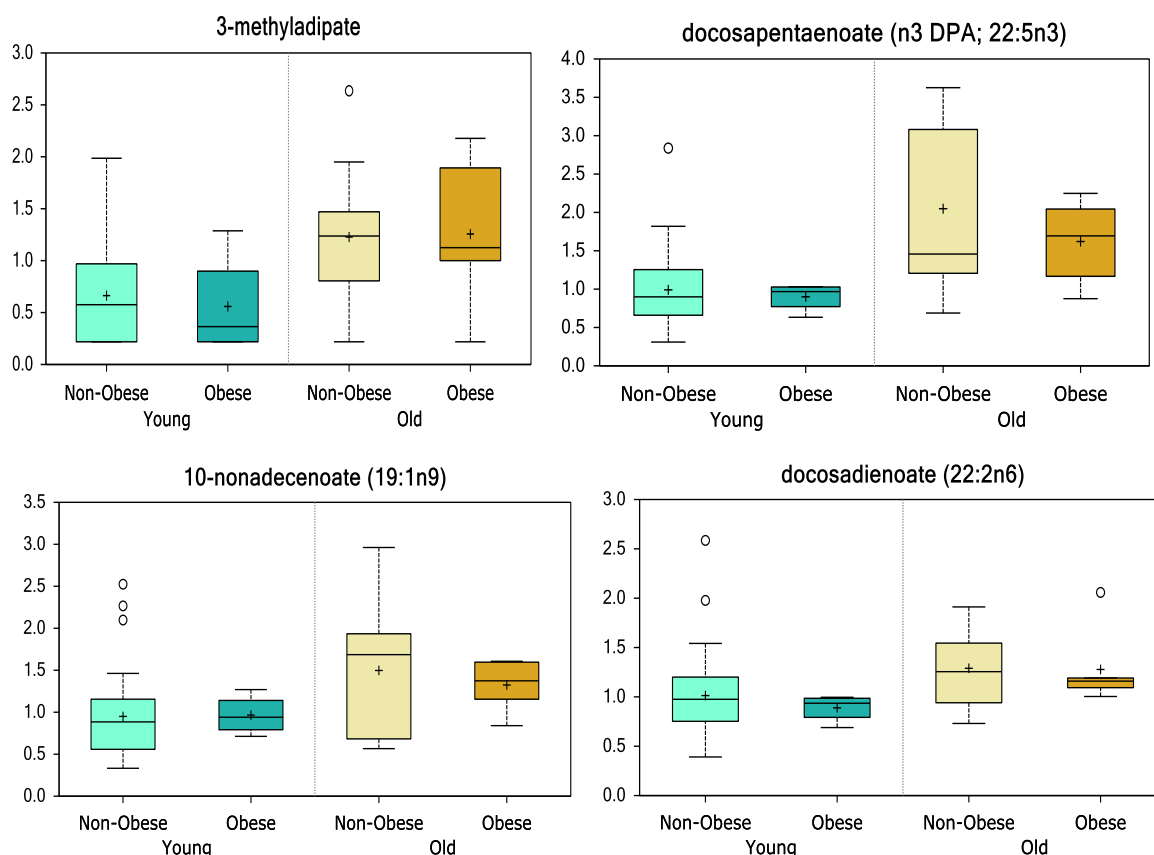


Рисунок 5. Блочная диаграмма изменения метаболитов СЖК в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Несколько средних/коротко цепочечных карнитинов, в том числе ацетилкарнитин, 3-hydroxybutyrylcarnitine, suberylcarnitine, adipoylcarnitine и pimeloylcarnitine/3-methyladipoylcarnitine, были значительно выше в плазме крови у группы старше 45 лет по сравнению с группой младше 45 (рисунок 6).

Эти изменения, вероятно, из-за увеличения жирных кислот бета-окисления, что приводит к увеличению накопления метаболитических промежуточных продуктов.

Таким образом, накопление ацилкарнитинов у старшей группы участников старше 45 лет могут быть связаны с изменением обмена в адипоцитах через процесс липолиза, в котором СЖК образуются из триглицеридов и высвобождаются в кровоток. СЖК обычно окисляются в митохондриях для синтеза АТФ и увеличение СЖК может привести к ускорению расхода энергии, что приводит к увеличению бета-окисления у более старшего поколения исследуемой группы.

Значительное снижение стероидных метаболитов у исследуемых старше 45 лет.

С возрастом отмечается уменьшение активности половых гормонов и соматотропической активности, как следствие отмечается изменение мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, хрупкость костей у пожилых людей. Процесс старения связано с

содержанием в сыворотке крови половых стероидных гормонов и показывает снижение у пожилых по сравнению с молодыми на 51% тестостерона и 32% эстрогена.

В этом исследовании, у исследуемых старше 45 лет, резко отличались показатели метаболитов стероидных гормонов по отношению к группе молодых исследуемых. При сравнении группы молодых, без ожирения с такой же группой взрослых старше 45 лет отмечалось снижение промежуточных продуктов стероидных гормонов (pregnenolone sulfate, 21-hydroxypregnenolone monosulfate, 21-hydroxypregnenolone disulfate, 17-alpha-hydroxypregnenolone sulfate, 5alpha-pregnan-3beta, 20-alpha-diol disulfate, 5-alpha-pregnan-3(alpha or beta) and 20-beta-diol disulfate).

Эти стероидные промежуточные продукты участвуют в синтезе прогестеронов и кортикостероидов, а именно кортизола и альдостерона. В дополнение к этим изменениям, среди взрослых старше 45 лет также отмечено значительное снижение метаболитических предшественников синтеза андрогенов (dehydroisoandrosterone sulfate (DHEA-S), 4-androsten-3alpha, 17alpha-diol monosulfate, 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfate and andro steroid monosulfate).

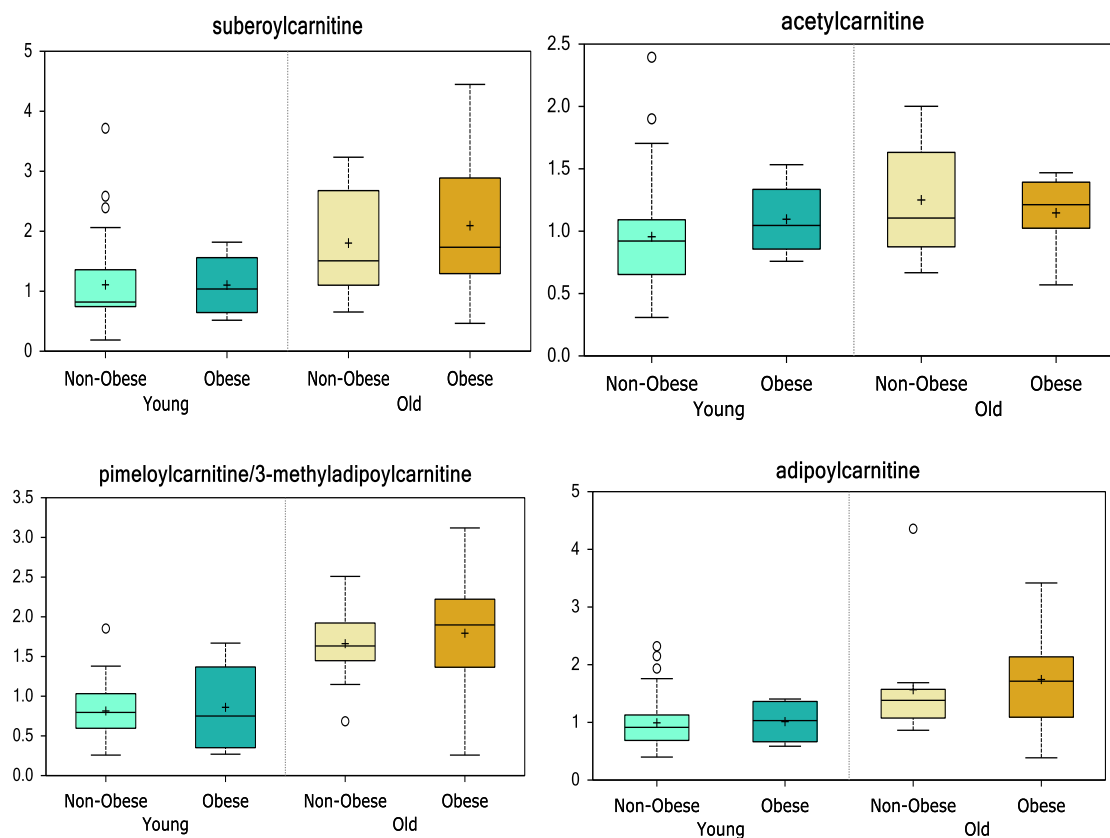


Рисунок 6. Блочная диаграмма увеличения метаболитов ацетилкарнитинов в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

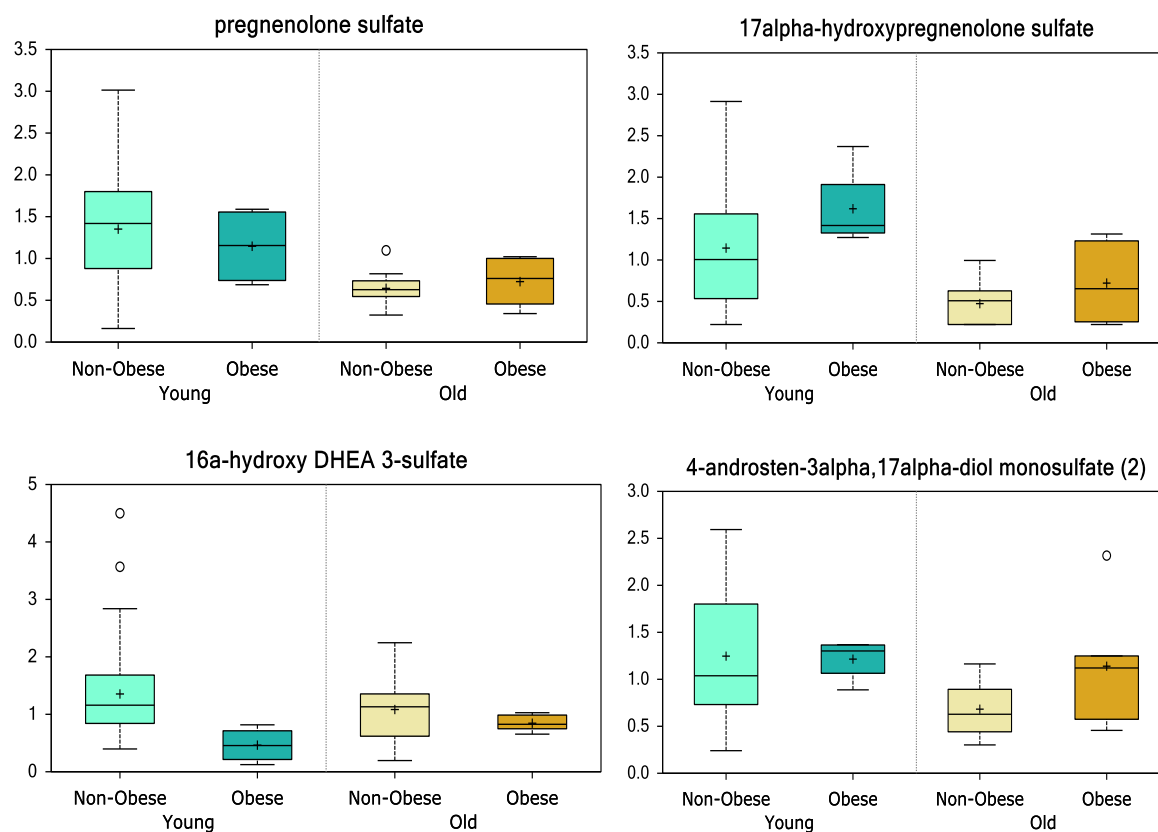


Рисунок 7. Блочная диаграмма снижения метаболитов стероидных гормонов в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Старшая группа исследуемых с ожирением показывали увеличение нескольких стероидных промежуточных продуктов (16 α -hydroxy DHEA 3-sulfate, 4-androsten-3- α , epiandrosterone sulfate, 5 α -androstan-3- α , 17 α -diol monosulfate and etiocholanolone glucuronide) по сравнению с группой молодых до 45 лет с признаками ожирения (рисунок 7). Вместе взятые, эти изменения согласуются с изменениями стероидогенеза с возрастом, что подтверждается выводами, содержащимися в литературе.

Изменения биохимических маркеров воспаления у исследуемых старше 45 лет.

Увеличение моногидрокси-, дигидрокси- жирных кислот и эйкозаноидов (eicosanoids - окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот), обеспечивают ключевыми промежуточными продуктами для маркеров воспалительного процесса и окислительного стресса. Так более высокие уровни 16-hydroxypalmitate, 13-HODE + 9-HODE, 12, 13-DiHOME, 9, 10-DiHOME, 5-HETE, 12-HETE и 15-HETE

обнаружены у исследуемых старше 45 лет в сравнении с молодыми до 45 лет (рисунок 8). Эти биосоединения - продукты перекисного окисления липидов и маркеров воспаления и окислительного стресса.

Эти воспалительные активаторы ведут к повышенному перекисному окислению липидов, что является результатом неферментативной реакции ROS (Reactive oxygen species - образование реактивных форм кислорода) с жирными кислотами или ферментативно через работу циклооксигеназы (COX), липоксигеназы (LOX) и цитохрома P450 (CYP) на жирных кислотах. Эти продукты перекисного окисления липидов (DiHOME, HETE и HODE) могут в дальнейшем способствовать воспалительной реакции путем активации иммунных клеток.

Таким образом, повышенные уровни этих маркеров воспаления и окислительного стресса могут указывать на создание лучших условий для про-воспалительного процесса среди группы исследуемых старше 45 лет, в сравнении с группой молодых младше 45 лет.

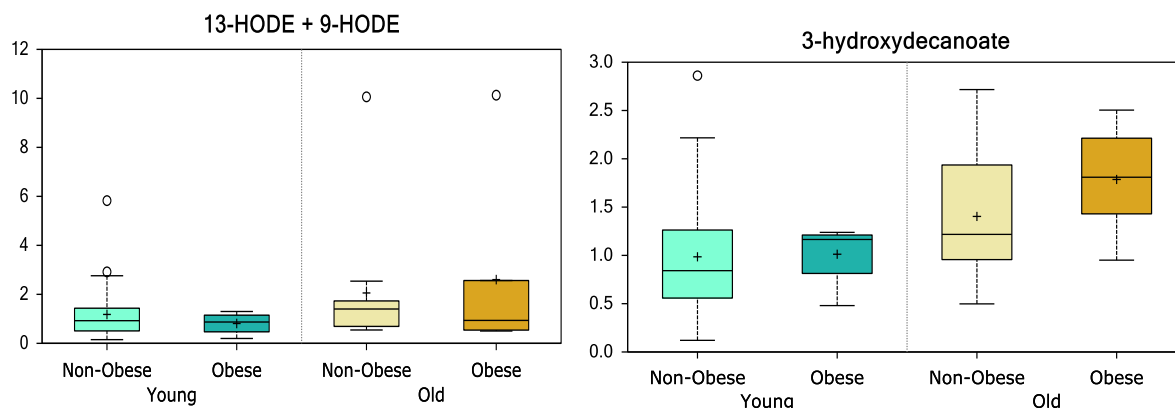


Рисунок 8. Блочная диаграмма изменения биохимических маркеров воспаления в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Изменения бактериальных производных метаболитов аминокислот (Изменения метаболитов аминокислот, полученных от кишечной микрофлоры).

Ожирение связано с изменениями в кишечной микрофлоре, которые могут быть результатом различий в режиме питания или эволюции кишечных бактерий для более эффективного получения метаболитов, наряду с другими возможностями, для производства энергии для организма. Изменения метаболитов, полученных от кишечной микрофлоры, продуцируемых из аминокислот триптофана, фенилаланин, тирозин наблюдались у исследуемых старше 45 лет по сравнению с младшей когортой (phenylacetylglutamine, phenylacetylglutamate, p-cresol sulfate, p-cresol-glucuronide, 3-phenylpropionate, 3-indoxyl sulfate, indoleacetylglutamine) (рисунок 9). Это указывает на заметное влияние увеличения возраста на микрофлору кишечника и изменение желудочно-кишечного гомеостаза при старении.

Определение уровня клиничко-биохимических показателей в крови у участников исследования.

Для оценки клиничко-биохимических показателей в крови у участников исследования нами были определены биохимические маркеры метаболизма в крови по 19 показателям.

Проводили определение концентрации общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего кальция, общего билирубина, холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов, гормонов (тестостерон, эстрадиол, инсулина), гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B12 и С-пептида. Клиничко-биохимическая характеристика показателей исследования и нормы для каждого представлена в таблице 4.

Большинство биохимических показателей у участников исследования были в пределах нормальных значений (общий белок, альбумин, креатинин, общий кальций, билирубин, холестерин, триглицериды и др). Уровень глюкозы и инсулина был в пределах нормы.

Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови в группе казахских участников колебался от 1,7 до 13,8 нг/мл. У 65,4% выявлен низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови (< 4.4 нг/мл). Уровень

общего гомоцистеина (оГЦ) плазмы в группе казахов колебался в пределах от 5,5 до 41,1 мкмоль/л, в среднем $15,3 \pm 3,5$ по группе, что выше нормативных значений и свидетельствует о гипергомоцистеинемии.

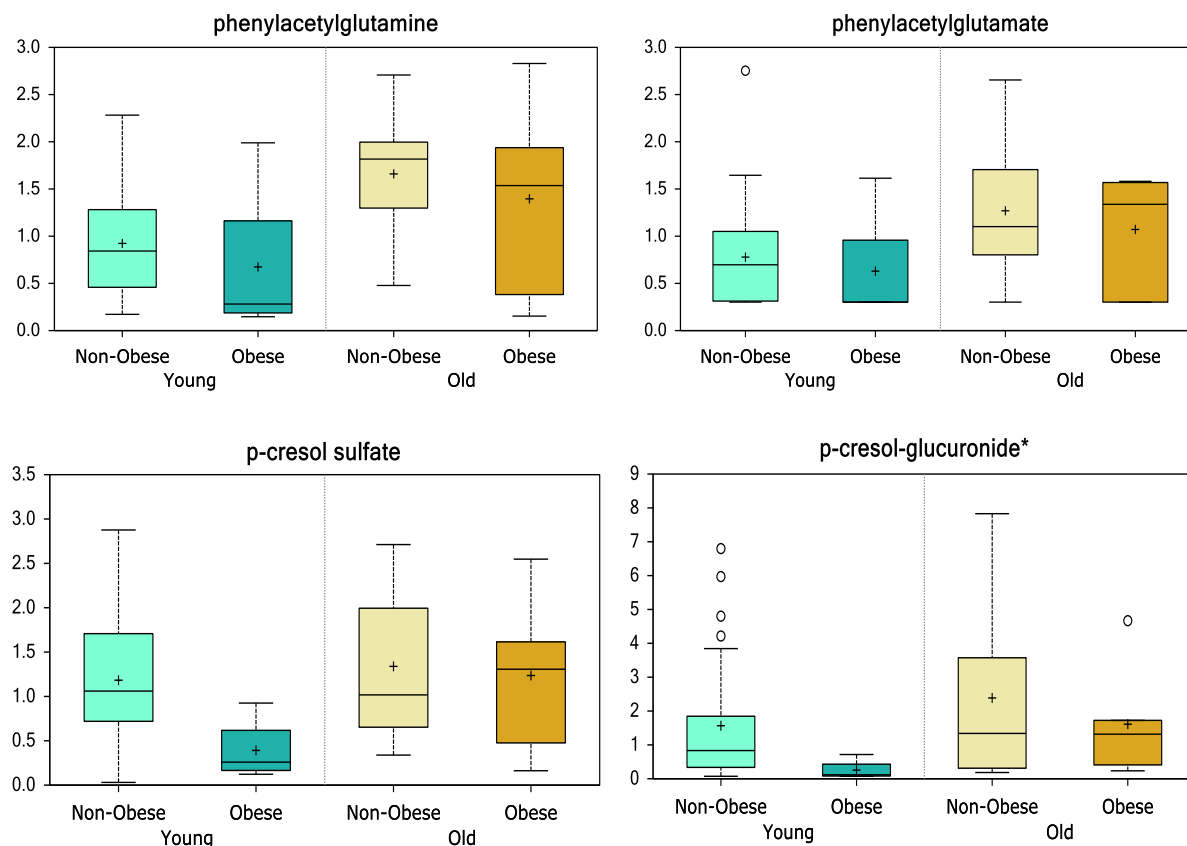


Рисунок 9. Блочная диаграмма изменения метаболитов бактериальных производных аминокислот в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Результаты биохимического анализа уровня фолиевой кислоты в крови показывает некоторое уменьшение в сравнении с нормой. Фолиевая кислота незаменимый витамин, который поступает в организм с пищей и вырабатывается микрофлорой кишечника. Действие витамина направлено на нормализацию работы многих органов: витамин необходим для синтеза ДНК, правильное функционирование клеток крови (необходима для создания полноценных клеток крови – эритроцитов и лейкоцитов), влияет на плотность сосудистой стенки (обеспечивает нормальный обмен аминокислоты гомоцистеина и при избытке которого сосудистая стенка становится рыхлой и слабой), обеспечивает нормальное протекание беременности и др. Уровень фолиевой кислоты и витамина B12 влияет на процессы обмена гомоцистеина, которые необходимы для снижения в крови концентрации данной аминокислоты, поэтому эти показатели взаимосвязаны и для подтверждения существования этой взаимосвязи проведен множественный регрессионный анализ уровня гомоцистеина с некоторыми биохимическими показателями.

Множественный регрессионный анализ с учетом пола и возраста показал, что уровень креатинина и альбумина не коррелировал с концентрацией оГЦ плазмы. Уровень витамина B12 в сыворотке крови показал относительную корреляционную взаимосвязь с

уровнем оГЦ ($\beta=0$, $p=0,076$, (Таблица 5). Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови значительно коррелировала с концентрацией оГЦ плазмы крови ($\beta=-0,26$, $p<0,01$).

В этом исследовании мы показали, что концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови независимо коррелировала с уровнем ГЦ ($p=0.007$). 65.4% участников казахской популяции показали низкие уровни концентрации фолиевой кислоты.

Выявлена умеренная гипергомоцистеинемия у участников исследования. В многочисленных исследованиях показана роль гомоцистеина (ГЦ) как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, играющего большую роль в патогенезе атерогенеза и тромбообразования. Высокий уровень ГЦ приводит к 3-кратному увеличению риска при цереброваскулярных болезнях, а значение гипергомоцистеинемии является важным для определения прогноза больным с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания. Основными причинами развития гипергомоцистеинемии являются мутации в генах, кодирующих ферменты, необходимые для метаболизма ГЦ, недостаток витаминов B6, B12 и фолиевой кислоты, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, гипотиреоз и прием некоторых лекарственных препаратов.

Таблица 4. Клинические характеристики участников исследования.

Показатели	Норма	Данные исследуемой группы
Общий белок, g/L	64-83	82,1±6,2
Альбумин, g/L	35-52	50,2±5,2
Мочевина, umol/L	Женщины (20-49 лет): 2,60 -6,7; Мужчины (20-49 лет): 3,20 - 7,3; Женщины (старше50 лет): 3,50-7,20; Мужчины (50 лет): 3,00-9,20	6,2±1,8
Креатинин, umol/L	Мужчины старше16 лет: 62,00 - 132,00; Женщины старше16 лет: 44,00 - 97,00	81,3±19,9
Глюкоза, umol/L	Взрослые (14-60 лет): 3,89 - 5,83 Взрослые (60-70 лет): 4,44 - 6,38 Взрослые (70+ лет): 4,61 - 6,10	5,4±4,0
Кальций общий, umol/L	Взрослые (18-61 лет): 2,15 - 2,50 Взрослые (61-90 лет): 2,20 - 2,55 Взрослые (90+ лет): 2,05 - 2,40	2,5±0,05
Билирубин, umol/L	0-17	6,9±3,0
Холестерин, umol/L	Взрослые (старше 18 лет): 3,63 - 5,20	4,9±0,8
ЛПВП (HDL), umol/L	для мужчин: 0,7-1,73 для женщин: 0,86-2,28	1,7±0,2
ЛПНП (LDL), umol/L	для мужчин: 2,25-4,82 для женщин: 1,92-4,51	2,9±0,7
Триглицериды, umol/L	0-66 лет: 0,00-2,30 Взрослые (66+ лет): 0,00-3,70	1,3±0,5
Фактор атерогенности	0-3	2,0±0,7
Витамин B12, pg/mL	Взрослые (старше 18 лет): 191-663	522,1±116,2
Фолиевая кислота, ng/mL	Взрослые (20 - 60 лет): 4,40-31,00 Взрослые (60+ лет): 5,60-45,80	3,9±1,9
Эстрадиол, pg/mL	Женщины ФФ: 12,5-166,0 Женщины ОВ: 85,8-498,0 Женщины: postmenopause: 5,0-54,7 Женщины ЛФ: 43,8-211,0 1-ый триместр беременности: 215,0-4300,0 Мужчины: 7,6-42,6	98,7±77,3
Тестостерон, ng/mL	Женщины (старше 17 years): 0,06-0,82 Мужчины (старше 17 years): 2,80-8,00	2,5±1,8
Гомоцистеин, umol/L	4,60-12,44	15,3±3,5
Инсулин, IE/mL	2,6-24,9	7,6±5,2
C-пептид, ng/mL	1,10-4,40	2,8±1,0

Таблица 5. Множественный анализ линейной регрессии ассоциации логарифмического уровня гомоцистеина с некоторыми биохимическими показателями с учетом возраста и пола.

	β	95% CI	p
Креатинин	0.41	(-0.14) - 0.96	0.14
Витамин B12	0	(-0.001) - 0	0.076
Фолаты	-0.26	(-0.034) - (-0.006)	0.007
Альбумин	0.091	(-0.077) - 0.26	0.28

При избытке (гипергомоцистеинемия) гомоцистеина отмечается агрессивное воздействие на стенки сосудов. На поврежденный участок сосуда оседает холестерин и кальций, что является звеном образования атеросклеротической бляшки. К примеру, у 13-47% обследуемых пациентов с ишемической болезнью сердца выявляют повышение в крови гомоцистеина. Также высока вероятность образования тромбов, что представляет особую опасность для беременных. На обмен гомоцистеина положительно влияет витамин B12 и фолиевая кислота, которые необходимы для снижения в крови концентрации

данной аминокислоты. При их дефиците возникает гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин осложняет течение ряда заболеваний: сахарный диабет (ускоряет развитие специфического повреждения сосудов, из-за чего в конечности не поступает кровь); инсульт головного мозга и инфаркт миокарда.

Обсуждение

При метаболомном методе анализа определяется совокупность низкомолекулярных веществ (метаболитов) живой системы, этот вид анализа занимает особое положение, так как метаболиты являются субстратами, интермедиатами или продуктами большинства биохимических реакций, являются строительным материалом для всех макромолекул, в том числе составляющих основу генома (нуклеотиды), протеома (аминокислоты) и транскриптома (нуклеотиды) [2,11,12]. Метаболиты, являясь промежуточными соединениями биохимических реакций, играют очень важную роль в объединении различных биохимических путей, функционирующих в живой клетке [1,4,5].

Уровень метаболитов зависит от активности

ферментов, катализирующих их превращение. В свою очередь, концентрация и свойства ферментов – это сложная функция различных регуляторных процессов, включающих регулирование транскрипции и трансляции, регуляции белок-белковых взаимодействий, и аллостерической регуляции активности ферментов путем их взаимодействия с метаболитами. Метаболом – это биохимический фенотип организма, который является заключительным результатом взаимодействия гено типа с окружающей средой [9]. В отличие от генома, транскриптома и протеома, метаболом непосредственно связан с биологическими функциями организма [1,2].

В результате метаболомного анализа данных 60 участников исследования определено 692 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена. Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и различных предполагаемых метаболических путей у группы старше 45 людей по сравнению с группой молодых лиц. Метаболические различия включали изменения метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), вторичным метаболизмом карнитина, микробиомом кишечника, с процессами воспаления и оксидативного стресса, где данные сравнивались между группами молодых до 45 лет и группой старше 45 лет, с учетом дополнительных факторов, таких как ожирение.

Исследование биохимических показателей в плазме/ сыворотке крови 60 участников исследования проводилось по 19 биохимическим показателем, что значительно ниже по количеству, в сравнении с метаболомными исследованиями. Данные показатели биохимической крови сравнивались с общепринятой нормой. Большинство биохимических показателей у участников исследования был в пределах нормальных значений (общий белок, альбумин, креатинин, общий кальций, билирубин, холестерин, триглицериды, глюкоза, инсулин и др.). Анализ биохимических показателей крови выявил изменения от нормы лишь по фолиевой кислоте, и гомоцистеину. Эти два показателя взаимосвязаны, участвуют в процессе обмена метильной группы в цикле гомоцистеина [4,14].

Фолиевая кислота и витамин B12 влияет на процессы обмена гомоцистеина, как кофакторы ферментов, участвующих в цикле обмена гомоцистеина. Для оценки детерминант гипергомоцистеинемии нами проведен множественный регрессионный анализ уровня гомоцистеина с некоторыми биохимическими показателями, подтвердивший, что недостаток фолиевой кислоты в крови может опереждать гипергомоцистеинемия ($\beta = -0,26, p < 0,01$).

Ниже представлена таблица сравнения анализируемых данных метаболомных исследований и биохимических показателей крови (Таблица 6).

Таблица 6.

Спектр и количество определенных метаболомных и биохимических показателей крови у исследуемых больных.

Метаболомные и биохимические показатели крови	Метаболомные исследования	Биохимические показатели крови
Кол-во исследуемых показателей	692	19
Изменения при сравнении	<i>между группами:</i> - метаболиты витаминов группы В (тригонеллин, 4-пиридоксиновая кислота) - метаболиты липидного обмена (свободные жирные кислоты); - вторичный метаболизм карнитина (ацилкарнитины); - метаболиты стероидных гормонов (pregnenolone sulfate, 21-hydroxypregnenolone monosulfate, 21-hydroxypregnenolone disulfate и др.); - метаболиты процессов воспаления и оксидативного стресса (моно, дигидрожирные кислоты, эйкозаноиды); - бактериальные производные метаболитов аминокислот микробиома человека (продуцируемые из аминокислот триптофана, фенилаланин, тирозин: phenylacetylglutamine, phenylacetylglutamate, p-cresol-glucuronide, 3-phenylpropionate, indoleacetylglutamine и другие)	<i>с нормальными биохимическими показателями крови:</i> - фолиевая кислота (Витамин В 9); - гомоцистеин (оГЦ);

Ввиду отличия спектра изучаемых показателей и групп сравнения отличаются и выявленные изменения, которые отмечены при данных видах исследований, но несмотря на это отмечена некоторая ассоциация между уровнем либо классом метаболитов и клиническими биомаркерами, в обоих случаях отмечены изменения показателей обменных процессов витаминов группы В. Так например, при анализе Random forest проведено ранжирование по важности метаболитов, где

определено 30 метаболитов (биосоединений) в списке в качестве потенциально заслуживающих дальнейшего исследования и изучения, среди которых встречается тригонеллин (trigonelline (N'-methylnicotinate) - метаболит, участвующий в обменном процессе витамина В3, и 4-пиридоксиновая кислота, которая связана с обменом витамина В6.

Тригонеллин – это алкалоид с химической формулой C₇H₇NO₂. Он представляет собой

цвиттерион, образованный путем метилирования атома азота из ниацина (витамина В3 и В6). Тригонеллин является продуктом метаболизма ниацина, который выводится с мочой. А роль и значение витамин В3, это участие во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в живых клетках [11,12]. 4-пиридоксиновая кислота является катаболическим продуктом витамина В6 (также известный как пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин), который выводится с мочой [11,12].

Уровень 4- пиридоксиновая кислота у женщин ниже, чем у мужчин, и будет снижена у лиц с дефицитом рибофлавина (витамина В2). Пиридоксин используется прежде всего как стимулятор в обмене веществ. Играет важную роль в обмене веществ, необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, участвует в синтезе нейромедиаторов. В фосфорилированной форме обеспечивает в процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, обмене серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, гистамина, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму, стимулирует гемопоэз. При атеросклерозе витамин В6 улучшает липидный обмен.

Заключение

Таким образом, анализ метаболомного профиля крови позволяет учесть влияние как внутренних (эндогенных), так и внешних (экзогенных) факторов, воздействующих на организм, например ксенобиотиков, лекарственных средства и др., что делает его универсальными и перспективным источником клинических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии. Клинические медицинские исследования охватывают лишь менее 1% данных метаболомных данных. Клинические биохимические показатели крови дают предварительную оценку состояние работы основных систем организма и возможные патологические изменения, тогда как изучение метаболом дает более широкий спектр изучаемых показателей, и отражает информацию, заложенную на геномном и реализованную на транскриптомном и протеомном уровнях.

Литература:

1. Adamski J., Suhre K. Metabolomics platforms for genome wide association studies – linking the genome to the metabolome // *Current opinion in biotechnology*. – 2013. V.24. P. 39-47.
2. Akanov A.A., Tulebaev K.A., Eshmanova A.K., Chaikovskaia V.V., Abikulova A.K., Kalmakhanov S.B.,

Mansharipova A.T. Analysis of condition and prospects in geriatric care of population of Kazakhstan // *Adv Gerontol*. 2014. V.27(3). P.589-95

3. Dharuri H., Demirkan A., Klinken J., Mook-Kanamori D., Duijin C., Hoen P., Dijk K. Genetics of the human metabolome, what is next? // *Biochimica et Biophysica Acta* 1842. 2014. P. 1923 – 1931.

4. Dunn W., Lin W., Broadhurst D., Begley P., Brown M., Zelena E., Vaughan A. Molecular phenotyping of a UK population: defining the human serum metabolome // *Metabolomics*. 2015. V11. P. 9 – 26.

5. Guo L., Milburn M., Ryals J., Lonergan S., Mitchell M., Wulf J., Alexander A., Evans A., Bridgewater B., Miller L., Gonzalez-Garay M., Caskey T. Plasma metabolomics profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health // *PNAS*. 2015 P. 4901–4910.

6. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. «Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy» // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. 52(3). P.520–5.

7. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Dukenbayeva B.A., Uderbayev N.N., Oshakbayev P., Mustafin H. The heating value of a different location of human body lipids // *Global Journal of Medical Research*. 2014. Vol.13(7). P.19-23.

8. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Uderbayev N.N., Dukenbayeva B.A., Gazaliyeva M., Oshakbayev P., Kaliyeva Sh. Body fats accumulate metabolic products: physical and chemical analysis in vitro // *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014. V.2(1). P.5-11.

9. Suhre K., Raffler J., Kastenmuller G. Biochemical insights from population studies with genetics and metabolomics // *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016. V.589. P.168-176.

10. Yan W., Yang X., Zheng Y., Ge D., Zhang Y., Shan Z., Simu H., Sukerobai M., Wang R. The metabolic syndrome in Uygur and Kazak populations // *Diabetes Care*. 2005. V.28(10). P. 2554-5.

11. Wishart D.S., Tzur D., Knox C., et al. HMDB: the Human Metabolome Database // *Nucleic Acids Research* 35. 2006. (Database issue): D521–6.

12. Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., Eisner R., Young N., Gautam B., Hau D.D., Psychogios N. et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome // *Nucleic Acids Research* 37. 2007. (Database issue): D603.

13. WHO. Highlights on health in Kazakhstan. 1999. 120 p.

14. Zalesin K.C., Franklin B.A., Miller W.M., Peterson E.D., Mc Cullough P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease // *The Medical clinics of North America*. 2011. V.95(5). P.919-937.

Контактная информация:

Акильжанова Айнура Рахметуловна – д.м.н., PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель Лаборатории Геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, Проспект Кабанбай батыра, 53.

E-mail: akilzhanova@nu.edu.kz

Телефон: 87172706501