

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ



Под редакцией **И.В. Кукеса**



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОЛОМИКА НЕВРОЛОГИЯ

АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ,
ГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОЛОГИИ»



Под редакцией И.В. Кукеса

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОЛОМИКА. НЕВРОЛОГИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ
ПОСОБИЕ

МОСКВА
Издательство «Тинкомаркетинг»
2025

УДК 616-03

ББК 54.1

К 89

Кукес, И.В.

К 89 Клиническая метабомика. Неврология: Практическое пособие.

Под ред. И.В. Кукеса — Москва: Тинкомаркетинг, 2025. — 130 с.

ISBN 978-5-6055436-0-2

Авторский коллектив:

Кукес Илья Владимирович, Антоненко Надежда Сергеевна, Бучнева Виолетта Владимировна, Баклагина София Петровна, Глаговский Павел Борисович, Птицын Максим Сергеевич.

Практикум «Клиническая метабомика в неврологии» — клинко-ориентированное учебное издание о том, как интегрировать данные клинической метабомики в диагностику, мониторинг и персонализацию терапии при неврологических и пограничных психоневрологических состояниях. Книга системно показывает, как метабоминый профиль пациента дополняет неврологический осмотр, анамнез и данные инструментальных исследований, помогает видеть коморбидность и интерпретировать многофакторные жалобы.

Материал структурирован по разделам: введение в наиболее распространённые нозологии (депрессивные расстройства, СДВГ, РАС, хроническая ишемия головного мозга, мигрень) и их коморбидности; роль клинической метабомики в ведении пациента; практические алгоритмы и клинические примеры; фармакотерапия с позиций метабомики; генетические маркеры, связанные с ключевыми метаболическими путями; краткий алгоритм действий врача с примерами интерпретации диагностических пакетов («Базовый», «Базовый+», а также профили для депрессии, СДВГ, РАС, ХИГМ и мигрени).

Центральный акцент — оценка восьми биохимических и функциональных систем организма средствами клинической метабомики:

1. Углеводный и жировой обмен.
2. Белковый обмен.
3. Нейромедиаторы.
4. Антиоксидантная система.
5. Системы детоксикации (орнитиновый цикл и цикл метилирования).
6. Специфические маркеры.
7. Гормоны.
8. Маркеры ЖКТ.

Издание предназначено для врачей большинства специальностей, которые сталкиваются в своей рутинной практике с неврологическими симптомами и заболеваниями: неврологов, психиатров, врачей общей практики и семейной медицины, педиатров, клинических фармакологов и лабораторных специалистов, а также для ординаторов и студентов. Практикум сопровождается клиническими портретами, чек-листами, алгоритмами интерпретации и примерами коррекции, опирается на современную литературу и облегчает внедрение метабоминого подхода в повседневную неврологическую практику.

УДК 616-03

ББК 54.1

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-6055436-0-2

© ООО «Тинкомаркетинг», 2025



Учебник по клинической метаболомике 2024 года — фундаментальное издание, объясняющее, почему метаболомика уверенно расширяет арсенал практической медицины. Но за любыми знаниями и инструментами всегда стоят навыки и действия. У постели каждого больного мы неизбежно начинаем с одного и того же вопроса: что делать с пациентом дальше?

Настоящее издание практикума создано именно для того, чтобы помогать отвечать на этот вопрос каждый раз, когда перед нами пациент с неврологическими жалобами или установленным неврологическим диагнозом. Он переводит язык биохимии на язык клинических решений и выстраивает мост между современной лабораторной диагностикой и эффективной тактикой лечения.

ЧТО ВНУТРИ И КАК ЭТО ПОСТРОЕНО

Материал организован вокруг восьми функционально-биохимических систем, через которые удобно «собирать» целостный неврологический профиль пациента:

1. углеводно-липидный обмен;
2. белковый обмен;
3. баланс нейромедиаторов;
4. антиоксидантная защита и оксидативный стресс;
5. системы детоксикации и биотрансформации;
6. специфические маркеры (включая сосудистые и воспалительные);
7. гормональная регуляция;
8. маркеры желудочно-кишечного тракта и микробиоты.

В каждой главе вы найдёте клинические ориентиры (типичные жалобы, «красные флаги», коморбидные связи), правила интерпретации панелей, минимально достаточные алгоритмы подтверждения находок и практические решения «у постели больного».

КОМУ АДРЕСОВАН ПРАКТИКУМ

Неврологам, врачам общей практики, психиатрам, клиническим фармакологам и всем специалистам, кто работает с многофакторной неврологической симптоматикой — от депрессивных расстройств и СДВГ до хронической ишемии мозга, мигрени, нарушений сна, РАС, а также неспецифической неврологической симптоматикой. Текст рассчитан на разные уровни подготовки — от ординатора до руководителя отделения — и может использоваться как в амбулаторной, так и в стационарной практике.

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ ПРАКТИКУМОМ В КЛИНИКЕ

Сначала — фенотип и жалобы. Затем — сопоставление с функциональными системами и выбор диагностического пакета. Интерпретация — всегда в системе, а не по отдельному маркеру: мы уточняем, какой механизм вероятнее всего определяет состояние пациента (энергетический дефицит нейрона, оксидативный стресс, воспаление, дисбаланс нейромедиаторов, гормональная модуляция, влияние кишечного метаболизма). На выходе формируется конкретный план: что проверить дополнительно, какие вмешательства целесообразны уже сейчас, каковы сроки контроля и ожидаемые клинические исходы.

КАК ОЦЕНИВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ

Значимыми считаются не только явные выходы за референс, но и пограничные смещения, подтверждённые клиникой и динамикой. Там, где это уместно, мы учитываем величину отклонения, соотношения метаболитов и изменения во времени. Ключевой принцип — приоритизация вмешательств по ожидаемой пользе и рискам, с обязательной привязкой к симптомам и целям пациента.

ЧТО СЧИТАТЬ УСПЕХОМ

Не «идеальный» профиль метаболитов, а клинически ощутимое улучшение: снижение частоты и интенсивности приступов мигрени, уменьшение тревожно-депрессивной нагрузки, рост дневной бодрости и когнитивной выносливости, нормализация сна, лучшая переносимость терапии. Метабономика усиливает клиническое мышление, помогая принимать решения быстрее, точнее и безопаснее.

ЗАЧЕМ ЭТО ВРАЧУ?

Потому что реальная клиника — это не идеальные учебные случаи, а конкретные люди со сложной симптоматикой и ограниченным временем на принятие решений. Практикум призван превратить массив метаболитов в последовательные и воспроизводимые клинические шаги — от выбора панели до коррекции терапии и оценки эффекта.

Пусть этот текст станет для вас удобным рабочим инструментом: ясным в структуре, строгим в методологии и полезным в ежедневной практике. И каждый раз, задаваясь главным вопросом — что делать дальше именно с этим пациентом, — вы будете находить в метаболомике надёжную опору для клинического решения.

Кукус Илья Владимирович,

к.м.н., врач-терапевт, клинический фармаколог, иммунолог

Часть 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	9
Введение	9
Нерешенные задачи в лечении заболеваний	10
Клинические портреты пациентов с заболеваниями нервной системы	11
Критерии постановки диагноза в соответствии с текущими клиническими рекомендациями	12
Основные фармакологические группы лекарственных препаратов для лечения заболеваний нервной системы в соответствии с текущими клиническими рекомендациями	13
Частые коморбидные заболевания и их распространенность	15
Дополнительные симптомы коморбидных заболеваний и вопросы врача	16

Часть 2.

ВВЕДЕНИЕ В ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ И КОМОРБИДНОСТИ	19
Ключевые биохимические нарушения с позиции клинической метабономики	19
Ключевые биохимические нарушения у пациентов с заболеваниями нервной системы, сочетающиеся с метаболическими нарушениями при коморбидных состояниях	26
Какие проблемы в лечении пациентов решает подход клинической метабономики	27
Какие результаты для пациента и врача дает применение клинической метабономики	28

Часть 3.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	30
Проблемы углеводного обмена с позиции клинической метабономики (система 1)	30
Проблемы жирового обмена с позиции клинической метабономики (система 1)	33
Проблемы белкового обмена с позиции клинической метабономики (система 2)	34
Оценка нейромедиаторов при заболеваниях нервной системы (система 3)	36
Оценка антиоксидантной системы при заболеваниях нервной системы (система 4)	42

Оценка орнитинового цикла (цикла мочевины) при заболеваниях нервной системы (система 5)	43
Оценка метилирования при заболеваниях нервной системы (система 5)	43
Оценка специфических маркеров при заболеваниях нервной системы (система 6)	44
Оценка гормонов при заболеваниях нервной системы (система 7)	49
Оценка специфических маркеров ЖКТ при заболеваниях нервной системы (система 8)	55

Часть 4.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ	59
Связь между клинической метаболомикой и изменением эффективности и безопасности фармакотерапии	59
Алгоритмы коррекции фармакотерапии для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии с позиции клинической метаболомики	63
Связь между клинической метаболомикой и изменением эффективности и безопасности фармакотерапии при наличии коморбидных состояний	65
Фармакотерапевтические подходы с ориентацией на клинические рекомендации, клиническую метаболомику и коморбидные состояния	66

Часть 5.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, СВЯЗАННЫЕ С КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКОЙ	69
Полиморфизмы, затрагивающие метаболизм фолатов и метилирование	69
Полиморфизмы, влияющие на катаболизм нейромедиаторов (comt, maoa)	70
Полиморфизмы транспортеров нейромедиаторов (slc6a4, slc6a3)	70
Полиморфизмы, влияющие на метаболизм жирных кислот и ацилкарнитинов	71
Полиморфизмы системы детоксикации (сур450), влияющие на фармакокинетику	71
Примеры прочих полиморфизмов, влияющих на показатели метаболомики	71
Выводы	72

Часть 6.

КРАТКИЙ АЛГОРИТМ ДЛЯ ВРАЧА	87
Пример интерпретации основных метаболических показателей по диагностическим пакетам «Базовый» и «Базовый+»	87
Пример интерпретации основных метаболических показателей по диагностическим пакетам «Депрессия», «СДВГ», «РАС», «ХИГМ» и «Мигрень».	102

Часть 3.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1. ПРОБЛЕМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ (СИСТЕМА 1)

- Глюкоза является фундаментальным энергетическим субстратом для нейронов. При любых сбоях в углеводном обмене (например, гипогликемии, инсулинорезистентности, блокировке ферментов гликолиза и т. д.) мозг быстро реагирует дефицитом АТФ.
- Важность аэробного vs анаэробного пути:
 - › Аэробный гликолиз (через цикл Кребса) дает 30+ молекул АТФ на 1 глюкозу.
 - › Анаэробный гликолиз (до лактата) — всего 2 АТФ.
 - › Поэтому при ишемических состояниях или стрессоре (депрессия, мигрень) организм может внезапно переключаться на менее эффективный анаэробный путь, вызывая «энергетический голод» нейронов [122].
- Соотношение лактат/пируват:
 - › Когда растет лактат, это указывает на усиление анаэробного гликолиза.
 - › Врачу важно оценить, почему произошел «перекос» в анаэробный путь: может быть гипоксия (ХИГМ) или системный стресс (депрессия, СДВГ).
- Коморбидные заболевания:

- › Сахарный диабет, инсулинорезистентность, метаболический синдром часто сопутствуют депрессии, мигрени, ХИГМ (особенно при нарушении церебральной перфузии), а также нередко встречаются у взрослых с СДВГ [35, 36].
- › Заболевания печени (НАЖБП/МАЖБП) — при них страдает глюконеогенез, может возрастать уровень лактата, что потенциально усугубляет неврологические симптомы.

1.1. Депрессивные расстройства

- При депрессии нередко обнаруживается повышенная активность анаэробного гликолиза (лактоацидоз), особенно у пациентов с коморбидными метаболическими нарушениями (инсулинорезистентностью) [53, 69, 123].
- Нейрональный голод и лактоацидоз:
 - › При тяжелой депрессии, особенно с хроническим стрессом, повышенный кортизол может приводить к гипергликемии, но параллельно возникает инсулинорезистентность (особенно при метаболическом синдроме).
 - › Мозг, несмотря на общую гипергликемию, может недополучать глюкозу (так называемый «парадокс голодания при избытке») [124].
- Психомоторная заторможенность:
 - › Недостаток энергии (АТФ) в лобных долях и структурах, отвечающих за эмоциональный фон, проявляется вялостью, заторможенностью, быстрой утомляемостью.
- Клинические показатели: повышенный лактат и сниженный пируват.
- Коморбидности: ИБС, МАЖБП.

1.2. СДВГ

- Основные симптомы могут усиливаться при резких колебаниях глюкозы (эпизоды гипогликемии) [4, 71].
- Нередко обнаруживаются субклинические расстройства углеводного обмена (инсулинорезистентность, повышенный лактат).
- Гипергликемические пики:
 - › У детей и взрослых с СДВГ наблюдаются эпизоды колебаний глюкозы, когда после приема быстрых углеводов следуют резкие скачки и последующая гипогликемия. Это провоцирует усиление импульсивности и проблемы с вниманием [71, 125].
- Инсулинорезистентность.
 - › Если пациент с СДВГ имеет ожирение, нарушается захват глюкозы нейронами.
- Коморбидности: АГ, СРК.

1.3. РАС

- Возможны нарушения аэробного гликолиза и митохондриальные дисфункции (лактат/пируват).
- Митохондриальная дисфункция:
 - › У ряда пациентов с РАС выявляют сочетание дисбиотических изменений (где часть углеводов недорасщепляется и идет в лактат) и нарушений ферментов цикла Кребса.

- Анализ мочи может показывать повышенный лактат, пируват [40, 89]. Это усиливает когнитивные и поведенческие симптомы.
- Коморбидности: пищевые расстройства, СРК.

1.4. ХИГМ

- Главная проблема — постоянная гипоперфузия: нейроны недополучают глюкозу, переходят к анаэробному гликолизу (повышение лактата) [11].
- Гипоперфузия и переход к анаэробному пути:
 - Когда мозг постоянно недополучает кислород (например, при атеросклерозе, артериальной гипертензии), нейроны не могут в полной мере пользоваться аэробным гликолизом.
 - В итоге лактат растёт, клеточный pH снижается, что дополнительно тормозит ферменты цикла Кребса [11].
- Связь с когнитивным дефицитом:
 - Недостаток АТФ приводит к сбою в работе ионных насосов, нейромедиаторных систем и синаптической пластичности, что проявляется нарушениями памяти и внимания [127].
- Коморбидности: АГ, ИБС, эндометриоз.

1.5. Мигрень

- Энергетическая нестабильность и корковая депрессия:
 - Приступ мигрени часто сопровождается резкой активацией и последующей «депрессией» корковых нейронов (cortical spreading depression).
 - Если есть дефицит глюкозы или высокая выработка лактата, это усиливает возбудимость коры [110, 111].
- Постприандиальные колебания:
 - У ряда пациентов отмечается провокация приступа на фоне резкой гипогликемии (например, пропуск приема пищи) [127].
- Коморбидности: СРК, МАЖБП.

1.6. Как проблемы обмена углеводов связаны с коморбидными заболеваниями

- Гастроэнтерология (СРК, НАЖБП): нарушение метаболизма глюкозы (дисбиоз, инсулинорезистентность) → рост лактата.
- Кардиология (ИБС, АГ): ишемия мышц, гипоксия → активация анаэробного гликолиза (лактоацидоз).
- Гинекология (эндометриоз): усиление воспаления → стресс → кортизол → сдвиг глюконеогенеза.

1.7. Ключевые метаболиты и анализы

- Аминокислоты в крови (особенно аланин, глутамин, аспартат, аспарагин), а также ВСАА (лейцин, изолейцин, валин) для оценки возможной ИР.
- Органические кислоты в моче (лактат, пируват, сукцинат, малат и др.).
- Жирные кислоты и ацилкарнитины.

Часть 4.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ

1. СВЯЗЬ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКОЙ И ИЗМЕНЕНИЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1.1. Депрессивные расстройства

- **Основные группы и МНН, применяемые в СНГ [16, 17]:**
 - СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин.
 - ИОЗСН (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина): венлафаксин, дулоксетин.
 - Трициклические антидепрессанты (ТЦА): амитриптилин, кломипрамин, имипрамин.
 - Атипичные антидепрессанты: миртазапин, тразодон, агомелатин, вортиоксетин.
- **Механизмы действия:**
 - СИОЗС, ИОЗСН: блокируют обратный захват серотонина (\pm норадреналина), повышая их концентрацию в синапсе [16, 29]. При низком уровне триптофана (предшественника серотонина) их эффективность снижается, т. к. даже при ингибировании обратного захвата синтез 5-НТ остается недостаточным [53].
 - ТЦА: блокируют обратный захват моноаминов, также обладают антихолинергическим и антигистаминным эффектами [16]. ТЦА активно метаболизируются

(CYP450), что при дефиците витаминов группы В и/или железа может затруднить их биотрансформацию.

- Атипичные (миртазапин): миртазапин блокирует пресинаптические α_2 -рецепторы, усиливая выброс 5-HT, а также влияет на H1-рецепторы [29].
- Нормотимики: литий, вальпроат, ламотриджин модулируют ионотропные каналы, цитокиновые и вторичные мессенджеры [34]. При высоком лактате (нарушения митохондрий) возможна неустойчивая концентрация вальпроата [199].
- **Механизмы снижения эффективности или безопасности:**
 - Триптофан (предшественник серотонина): если он снижен, ослабляется действие СИОЗС/ИОЗСН [53, 126].
 - ВСАА (лейцин, изолейцин, валин): избыточная концентрация может замедлять метаболизм ТЦА, повышая риск побочных эффектов (кардиотоксичность) [201].
 - Дефицит Fe, B₉, B₁₂: нарушает метаболизм антидепрессантов, повышает риск токсичности [146].
 - Повышенный кортизол: снижает эффективность антидепрессантов, катаболизируя белки-рецепторы [172, 190].
 - Высокий ТМАО: провоспалительный фон ухудшает ответ на психофармакотерапию [118, 202].

1.2. СДВГ

- **Основные группы и МНН [5, 6, 147]:**
 - Психостимуляторы (первая линия за рубежом), но в ряде стран СНГ регистрация ограничена.
 - Нестимулирующие препараты: атомоксетин (официально зарегистрирован), гуанфацин (ограниченная доступность), клонидин (оф-лейбл).
 - Ноотропы: гопантеновая кислота, циннаризин и др.
 - Нейролептики: тиоридазин, хлорпротиксен.
- **Механизмы действия:**
 - Метилфенидат (не зарегистрирован в РФ): повышает дофамин и норадреналин (блокирует их обратный захват) в префронтальной коре [4]. При низком тирозине (предшественник дофамина/норадреналина) эффективность может снижаться [203].
 - Атомоксетин: селективный ингибитор обратного захвата норадреналина [6]. Аналогично, при низком фенилаланине/тирозине синтез норадреналина ограничен.
 - Ноотропы: могут усиливать активность или выработку нейромедиаторов, стабилизируют клеточные мембраны, оказывают антиоксидантное и нейропротекторное действие.
 - Нейролептики: применяются преимущественно при гиперкинетических расстройствах поведения.
- **Механизмы снижения эффективности или безопасности:**
 - Дефицит тирозина/фенилаланина: слабый синтез катехоламинов [203, 204].
 - Избыток ВСАА: конкурирует с тирозином в транспорте через ГЭБ, снижая дофаминергическую передачу, ухудшает эффект стимуляторов [133].
 - Низкое железо: блокирует тирозингидроксилазу → слабая ответная реакция на метилфенидат [205].
 - Гиперкортизолизм: уменьшает чувствительность к катехоламинам [184].

Часть 5.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, СВЯЗАННЫЕ С КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКОЙ

1. ПОЛИМОРФИЗМЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ФОЛАТОВ И МЕТИЛИРОВАНИЕ

1.1. MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase)

- C677T (rs1801133)
- A1298C (rs1801131)

Влияние на метаболомику: при наличии варианта Т в rs1801133 снижается активность фермента, что ведёт к повышению уровня гомоцистеина и нарушению синтеза метионина [206]. Дефицит метилирования ассоциируется с плохим течением депрессии, нарушениями когнитивных функций при СДВГ или РАС, а также с утяжелением мигрени.

Ассоциации с заболеваниями

- Депрессия, СДВГ, РАС, ХИГМ, мигрень — вероятность более тяжёлого течения.

Возможное влияние на препараты

- Антидепрессанты: высокий уровень гомоцистеина может снижать эффективность.
- Психостимуляторы: при серьёзном дисбалансе метилирования иногда снижается ответ.
- Рекомендуется добавление L-метилфолата [207].

1.2. MTR (метионинсинтаза)

- A2756G (rs1805087): может снижать активность фермента, особенно при низком уровне B₁₂, влияет на уровни гомоцистеина [149].

2. ПОЛИМОРФИЗМЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАТАБОЛИЗМ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ (COMT, MAOA)

2.1. COMT (Catechol-O-methyltransferase) Val158Met (rs4680)

Влияние на метаболизм: аллель Met уменьшает активность COMT, что повышает уровни дофамина и норадреналина в некоторых областях мозга [208]. Аллель Val связан с более высокой стрессоустойчивостью, но более слабой когнитивной гибкостью.

Ассоциации с заболеваниями

- Различия в стрессоустойчивости и исполнительных функциях, уязвимость к тревоге и депрессии, модификация когнитивных признаков при СДВГ.
- Депрессия: вариант Met ассоциирован с повышенной тревожностью.
- СДВГ: более выраженная гиперактивность.
- РАС, ХИГМ, мигрень: возможны косвенные эффекты на тяжесть симптомов.

Возможное влияние на препараты

- Возможна вариабельность эффекта и побочных явлений антидепрессантов и антипсихотиков; при носительстве Met учитывают повышенную чувствительность к стрессу при подборе терапии.

2.2. MAOA (Monoamine oxidase A) uVNTR (промоторный полиморфизм)

Влияние на метаболизм: нарушение утилизации серотонина, норадреналина при низкой активности MAOA, что может вести к накоплению моноаминов [210]. MAOA расположен на X-хромосоме — у мужчин (XY) эффект проявляется сильнее, так как у них только одна копия гена.

Ассоциации с заболеваниями

- Депрессия: повышенная чувствительность к стрессу.
- СДВГ: агрессивные и импульсивные проявления.
- РАС, ХИГМ, мигрень: менее очевидно, но возможно влияние на нейроповедение.

Возможное влияние на препараты

- СИОЗС, ИОЗСН и ингибиторы MAO требуют учета риска серотонинергических эффектов; возможны различия в переносимости стимуляторов.

3. ПОЛИМОРФИЗМЫ ТРАНСПОРТЁРОВ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ (SLC6A4, SLC6A3)

3.1. SLC6A4 (серотониновый транспортёр) 5-HTTLPR

Влияние на метаболизм: «короткий» (S) аллель снижает экспрессию транспортного белка, повышенный риск депрессии при воздействии стрессовых событий [212].

Ассоциации с заболеваниями

- Депрессия: S-аллель = повышенная уязвимость.
- СДВГ: дополнительная тревожность/импульсивность.
- РАС: усиление тревожных черт.

Возможное влияние на препараты

- СИОЗС: S-аллель ассоциирован с более выраженными побочными эффектами [213].

Часть 6.

КРАТКИЙ АЛГОРИТМ
ДЛЯ ВРАЧА

1. ПРИМЕР ИНТЕРПРЕТАЦИИ ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ПАКЕТАМ «БАЗОВЫЙ» И «БАЗОВЫЙ+»

1.1. УГЛЕВОДНЫЙ И ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Система	Пакет	Показатель	Типичное отклонение	Причины и механизмы изменений	Неврологические проявления	Способы коррекции
Углеводный/жировой обмен	Базовый	Баланс омега-3/омега-6 ПНЖК (ω-3/ω-6)	Дисбаланс: ↓ ω-3, ↑ ω-6	Хроническое воспаление и окислительный стресс (дефицит ω-3 при избытке ω-6); нарушение всасывания ω-3 или их транспорта в мозг; погрешности рациона (мало рыбы, много растительных масел ω-6). Недостаток EPA/DHA →	У детей — когнитивные, речевые задержки, поведенческие нарушения; у взрослых — ускоренное снижение памяти, деменция. Также возможны депрессивные симптомы (дефицит ω-3 ассоциирован с повышенным	Диета с высоким содержанием рыбы/морепродуктов, уменьшение ω-6 (исключение кукурузного, подсолнечного масел); добавки ω-3 (рыбий жир с EPA+DHA). Антиоксидантные витамины (Е, С) для снижения ПОЛ.

				снижение нейропластичности, миелинизации, синтеза нейромедиаторов (серотонина, дофамина).	риск когнитивного снижения и болезни Альцгеймера).	
Углеводный/жировой обмен	Базовый	Лактат (молочная кислота)	↑ Избыток	Повышается при гипоксии, ишемии, митохондриальной дисфункции, переключении на анаэробный гликолиз (например, при стрессовых воздействиях, мигрени). Накопление лактата — признак энергетического дефицита нейронов. Риск лактоацидоза при выраженном ↑ лактата.	«Энергетический голод» мозга: усталость, слабость, когнитивное снижение («туман в голове»), в тяжелых случаях – судороги. Усиление депрессивных симптомов (в ответ на энергетический стресс).	Улучшение клеточного энергообмена: L-карнитин, коэнзим Q ₁₀ , витамины группы В. Избегать избыточного потребления углеводов, поддерживать адекватный кислородный режим (лечение гипоксии, кислородотерапия при необходимости).
Углеводный/жировой обмен	Базовый	Пируват (пировиноградная кислота)	↑ Избыток	Накопление пирувата при активации гликолиза на фоне угнетения окисления жирных кислот (энергодефицит, митохондриальные нарушения). Также провоцируется избытком быстрых углеводов в питании. Пируват тесно связан с аланином (трансаминация).	Схож с лактатом: усталость, слабость, заторможенность, проблемы с памятью, ухудшение настроения. Возможны признаки гипогликемии.	Восстановление ферментативной активности: тиамин (В ₁), липоевая кислота, коэнзим Q ₁₀ для улучшения окисления пирувата. Диета с умеренным ограничением углеводов, коррекция гипоксии.
Углеводный/жировой обмен	Базовый	Аланин	↑ Избыток	Рост уровня аланина сопровождается повышением пирувата (аланин — его предшественник). Связано с усиленным распадом белков при стрессе, голодании или катаболизме мышц, а также с инсулинорезистентностью.	Схож с пируватом: хроническая усталость, когнитивные нарушения, мышечная слабость. При значительном повышении — подозрение на метаболический синдром (вместе с ↑ лактата и пирувата).	Коррекция основного обмена: достаточное потребление белка для предотвращения катаболизма мышц, лечение инсулинорезистентности (диета, физическая активность). Витамины В ₆ , В ₁₂ , биотин для поддержки обмена аминокислот.
Углеводный/жировой обмен	Базовый	Лизин	↓ Дефицит	Недостаточное поступление лизина с пищей или нарушение его метаболизма (дефицит кофакторов) приводит к снижению синтеза карнитина. Карнитиновый дефицит → нарушение β-окисления жирных кислот и переключение на ω-окисление с накоплением токсичных метаболитов.	Недостаток карнитина и накопление жирных ацилкарнитинов приводят к мышечной слабости, быстрой утомляемости; в тяжелых случаях — к судорогам, задержке развития (за счет энергии, недополучаемой мозгом).	Оптимизация питания (богатого лизином — мясо, рыба, бобовые), восполнение дефицитов кофакторов для синтеза карнитина (витамины В ₃ , В ₆ , С, железо). Возможен прием L-карнитина как добавки.

Уважаемые коллеги, партнёры и друзья!

Любое новое направление в медицине начинается с людей. Благодаря вниманию к деталям Александр Флеминг превратил «лабораторную неаккуратность» в открытие пенициллина, дав начало эры антибиотиков. Барри Маршалл, заразив себя, доказал инфекционную природу язвы. Ту Юю, объединив древние источники и современную науку, создала противомаларийный препарат. Эти прорывы объединяет одно: любопытство сильнее шаблонов, а упорство — сильнее обстоятельств.

Клиническая метаболомика — из этой же серии. Она требует смелости видеть в разрозненных цифрах целостную физиологию: от обмена веществ до гормонов и маркеров кишечника. Она требует терпения и сообщества — людей, готовых пройти путь от данных до клинического решения.

Именно вам — исследователям, клиницистам, руководителям, партнёрам и пациентам — мы хотим сказать *Спасибо!* Благодаря вашей поддержке мы создаём новые диагностические пакеты, улучшаем алгоритмы для кардиологии, неврологии, гастроэнтерологии и других областей, просвещаем врачей и создаём понятные материалы для пациентов.

Ваша вера и готовность инвестиций — временем, экспертностью, финансированием — конвертируются в практику: точнее диагнозы, раньше выявляются риски, персонализируется медицинская помощь.

Ших Евгения Валерьевна
Сычев Дмитрий Анатольевич
Штейнберг Анатолий Владимирович
Хомяков Степан Анатольевич
Черданцева Анастасия Сергеевна

Спасибо за доверие, идеи и ежедневную работу. Пусть истории Флеминга, Маршалла и Ту Юю напоминают нам: каждое открытие — это сумма наблюдательности, смелости и поддержки сообщества. В клинической метаболомике эта сумма уже работает для наших пациентов.



С уважением
КУКУЕС Илья Владимирович

«Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим, не должно лечить и причин болезни, которые часто ни нам, ни больному, ни окружающим его неизвестны, а должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы... Вот вам вся тайна моего лечения»

М.Я. Мудров (1776–1831)