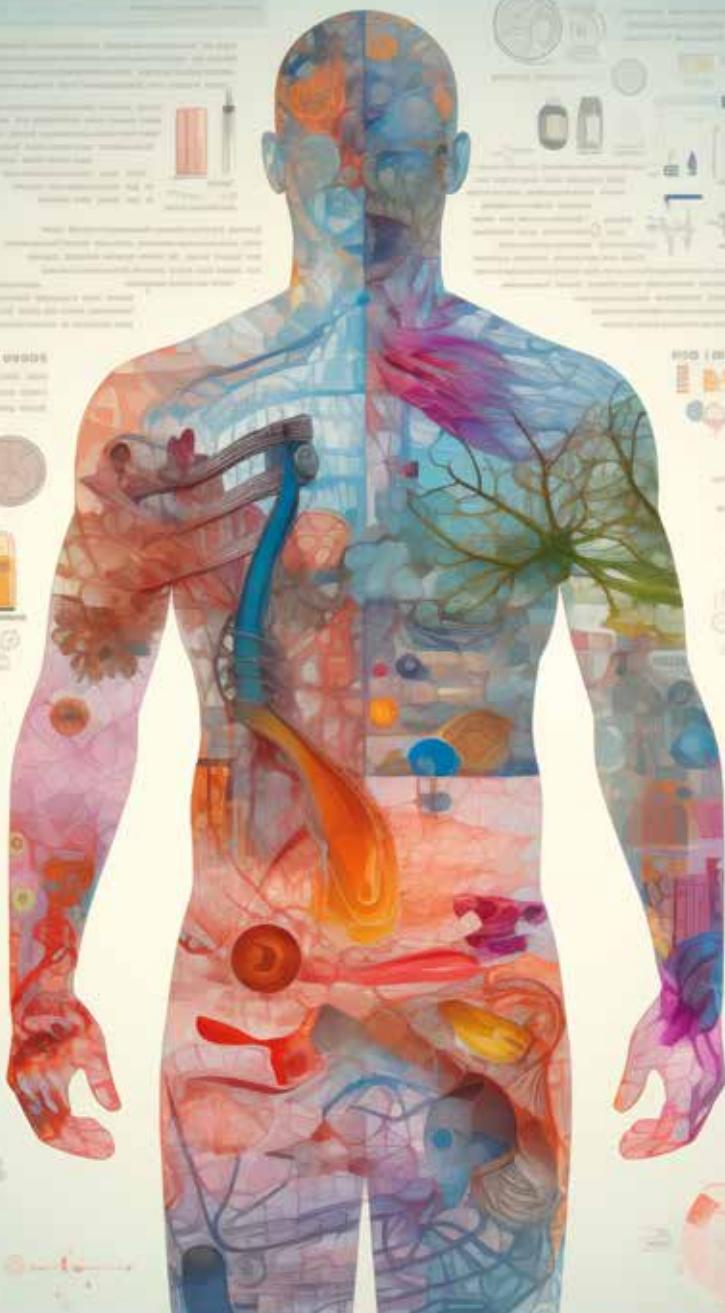


УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Под редакцией И.В. Кукса



# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОЛОМИКА

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



И.В. Кукес

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОЛОМИКА

МОСКВА  
Издательство «Тинкомаркетинг»  
2024

УДК 616-03  
ББК 54.1  
К 89

**Кукес, И.В.**

К 89 Клиническая метаболомика: Учебное пособие/ Под ред. И.В. Кукеса —  
Москва: Тинкомаркетинг, 2024. — 602 с.  
ISBN 978-5-6052525-2-8

**Авторский коллектив:**

Н.С. Антоненко, А.В. Бадаева, С.П. Баклагина, К.Р. Бахтияров,  
В.В. Бучнева, Л.А. Гараева, П.Б. Глаговский, А.Б. Данилов, Д.Р. Зимулькина,  
А.В. Ильин, Н.В. Лифанцева, Т.Д. Лунегов, О.Ю. Олисова, А.В. Падыганова,  
И.Ю. Пирогова, М.С. Птицын, А.В. Пронин, О.Г. Чербаева

Учебное пособие «Клиническая метаболомика» под редакцией И.В. Кукеса посвящено клинической метаболомике, которая представляет собой новое и быстро развивающееся направление в медицине, изучающее связь специфических биохимических метаболитов и их роль в патогенезе многих заболеваний. Она становится особенно значимой для специалистов различных терапевтических и хирургических специальностей. Рассматривая подходы к лечению пациента с позиции клинической метаболомики, специалисты могут лучше понять патофизиологию различных заболеваний и на основании этой информации внедрить персонализированный подход к лечению, подобрать индивидуализированные протоколы терапии и профилактики, а в дальнейшем и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Кроме того, подходы клинической метаболомики могут использоваться для раннего выявления заболеваний, что позволяет контролировать процесс до его клинической манифестации. Анализ данных метаболитов может помочь в оценке рисков заболеваний, а также выявления коморбидных состояний.

Клиническая метаболомика может значительно изменить подход к лечению и профилактике заболеваний за счет переосмысливания фармакологических точек приложения у пациента. Она создает возможности для более глубокого понимания здоровья пациента и позволяет врачам принимать более точные решения о тактике лечения.

Учебное пособие предназначено для практикующих специалистов различных медицинских направлений и руководителей клиник, готовых работать в области профилактической и персонализированной медицины.

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 978-5-6052525-2-8

© ООО «Тинкомаркетинг», 2024



Книга, которую вы сейчас держите в руках, представляет новое направление в медицине — «клиническую метаболомику». Ничто не появляется сразу и ничто не дается нам сразу. Это первое издание, в котором собраны известные взаимосвязи между сверхмальыми биохимическими веществами, а также их значение для лечения пациентов с различными заболеваниями.

Я и мои коллеги, авторы книги, верим, что по крупицам и далее нам удастся собрать гораздо больше, чем уже сейчас есть на страницах этой книги. Но без вас, дорогие коллеги и друзья, это направление не сможет развиваться. Без вашего доблестного труда и заботе о пациентах, без вашего опыта и наблюдений.

Как когда-то многие терапевтические направления переживали различные этапы «взросления», так и сегодня клиническая метаболомика во многом повторяет этот путь.

Мы, авторы книги, смотрим на этот путь с огромными ожиданиями, оптимизмом и открытыми сердцами.

С глубоким уважением,  
врач-терапевт, клинический фармаколог, иммунолог,  
**Кукес Илья Владимирович**  
и соавторы: мои дорогие друзья и коллеги

## ПРЕДИСЛОВИЕ

4

### **Эта книга написана в память о моем отце, Владимире Григорьевиче.**

Большинство из нас знает его как выдающегося ученого, который многие годы в том числе и в международном сообществе представлял нашу страну — СССР и Россию. Его ученики — это профессионалы разных медицинских специальностей, которые продолжают его дело и сегодня. Низкий им поклон.

Но за огромным списком профессиональных достижений есть история его жизни, которая, возможно, могла бы стать интересным и увлекательным сценарием для отдельного романа или даже фильма. Есть его автобиографическая книга, очень советую к прочтению.

Он родился накануне Великой Отечественной войны. Поэтому в детстве на его долю выпали тяжелые испытания — эвакуация из Белоруссии в последнем эшелоне, который был расстрелян вражеской авиацией, и выживание в военное время.

Наверное, тот закал и энергия, присущая этому поколению, хорошо чувствуется, и ее ни с чем не перепутать. Огромную роль в этом сыграли и родители папы. Его мама — Галина Наумовна, которая до конца своих дней занималась заботой о нуждающихся, обездоленных и больных людях, возглавляла целый отдел; и отец — Григорий Семенович, инженер, трудившийся на одном из ключевых заводов военной связи, дававших фронту приборы, позволившие приблизить Великую Победу.

Удивительно, как в семье потомственного инженера, Григория Семеновича, и его родного брата Ильи Семеновича (ведущего разработчика военной гидроакустики подводных лодок СССР) появился врач, самостоятельно выбравший это направление. Но в семейных архивах можно найти этому объяснение, ведь другая часть нашей семьи — врачи и медицинские сестры, работавшие в период Первой и Второй мировых войн. Как, например, дед Владимира Григорьевича, обладатель многих наград, служивший в Собственном его Императорского Величества полку Николая II.

Тяжелое послевоенное время, сложности с получением образования, связанные с дискриминацией по национальному признаку, лишь закалили его, будущего основоположника целого направления — «клинической фармакологии».

Последние несколько лет, несмотря на возраст и трудности со здоровьем, Владимир Григорьевич, мой папа, продолжал развиваться профессионально. Ему не мешали ни возраст, ни плохое самочувствие, ни какие-то житейские беды. Все это время, и особенно после перенесенного инсульта, рядом была моя мама, Наталья Борисовна, которая создавала все условия для профессионального творчества папы. И большое спасибо всем друзьям, ученикам и родственникам, кто поддерживал и вдыхал оптимизм, за эти годы.

Но время есть время.

**Я посвящаю эту книгу памяти моего папы, и выражаяю огромную признательность и любовь маме.**

<b>ВВЕДЕНИЕ В МЕТАБОЛОМИКУ</b>	6
<b>СПРАВОЧНИК</b>	15
Аминокислоты	15
Органические кислоты	73
Жирные кислоты	115
Маркеры, используемые в клинической метаболомике	169
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА</b>	187
Хроническая сердечная недостаточность	187
Ишемическая болезнь сердца	221
Артериальная гипертензия	247
<b>РЕАБИЛИТАЦИЯ</b>	269
Реабилитация при сердечно-сосудистых заболеваниях	269
<b>НЕВРОЛОГИЯ</b>	291
Астения / синдром хронической усталости	
(Астенические расстройства)	291
Депрессивное расстройство	327
Расстройства аутистического спектра	353
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	
у детей и подростков	385
Хроническая ишемия головного мозга	401
Мигрень	419
<b>ДЕРМАТОЛОГИЯ</b>	441
Акне	441
Атопический дерматит	461
<b>ПУЛЬМОНОЛОГИЯ</b>	481
Хроническая обструктивная болезнь легких	481
<b>ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ</b>	501
Синдром раздраженного кишечника	501
Метаболический синдром	523
<b>ГИНЕКОЛОГИЯ</b>	553
Эндометриоз	553
Планирование беременности	573

# ВВЕДЕНИЕ В МЕТАБОЛОМИКУ

6

Клиническая метаболомика — новое прикладное медицинское направление, которое может иметь практическое значение для врачей различных специальностей. Оно представляет особую важность, поскольку может быть использовано для повышения эффективности и безопасности лечения заболевания в острый период, и в период ремиссии, а кроме того, является инструментом профилактической, или превентивной медицины.

Метаболомика — область науки, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена биохимических веществ в биологической системе организма. В частности, метаболомика систематически изучает конкретные химические паттерны, которые впоследствии могут быть связаны с различными клеточными процессами.

## Немного истории

- Концепцию индивидуального метаболического профиля предложил Р. Вильямс в конце 1940-х гг.
- В 1971 г. термин «метаболический профиль» ввел А. Хорнинг. На протяжении 1970-х гг. группа А. Хорнинга совместно с Л. Полингом и А. Робинсоном играла ведущую роль в разработке газовых хромато-масс-спектрометрических методов мониторинга уровней метаболитов в моче.
- В 1984 г. К. Николсон показал, что протонная ЯМР-спектроскопия, в принципе, может быть использована для диагностики сахарного диабета.
- В 2007 г. завершена программа «Метаболом человека» в Альбертском университете в Канаде, возглавляемая Д. Уишартом.

Метаболомика является относительно новой наукой и самой молодой из основных омиксных наук, включающих геномику, транскриптомику и протеомику, системно описывающих биологические объекты. Хотя термин «метаболом» был впервые предложен в 1998 г., основное развитие метаболомика получила после 2010 г. [1]

**Рисунок 1. Современные технологии в профилактической, превентивной и персонализированной медицине [2]**



**Метаболом** — совокупность всех метаболитов (метаболический профиль).

**Метаболиты** — субстраты и продукты метаболизма, которые поступают в клеточные процессы, такие как производство и хранение энергии, передача сигналов и апоптоз. Помимо того, что они производятся непосредственно организмом-хозяином, метаболиты могут происходить из микроорганизмов, а также из ксенобиотических, диетических и других экзогенных источников.

Основными методами, используемыми для извлечения и идентификации метаболитов, являются нецелевая (глобальная) и целенаправленная метаболомика на основе гибридного метода анализа — сочетания газовой (ГХ) или жидкостной (ЖХ) хроматографии и масс-спектрометрии (МС), или спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия).

- Нецелевая метаболомика направлена на измерение количества самого широкого спектра метаболитов, присутствующих в извлеченном образце.
- Напротив, целевая метаболомика обеспечивает более высокую чувствительность и селективность, чем нецелевая метаболомика, но метаболиты анализируются на основе уже известной информации (например, курса биохимии в медицинских ВУЗах), в соответствии с которой разрабатываются и оптимизируются методы для анализа конкретных метаболитов и представляющих интерес метаболических путей [3].

За последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в метаболомном скрининге за счет улучшения производительности приборов, экспериментального проектирования и подготовки образцов, что в конечном итоге способствовало более широким аналитическим возможностям. Достижения в области метаболомного скрининга позволили нам получить новое понимание метаболизма при различных состояниях, процессах и заболеваниях.

Например, использование метаболомики вместе с другими методами может способствовать установлению нового терапевтического подхода — в данном случае для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так например, используя нецелевую метаболомику, а затем целевую метаболомику, была установлена связь между повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и концентрациями холина, бетаина и ТМАО в плазме (даные пути будут описаны в главах нашего учебника).

Применение метаболомики в биомедицинских исследованиях уже позволило обнаружить множество биомаркеров таких заболеваний, как диабет (см. в — Метаболический синдром, с. 523), болезни сердца (с. 187), болезни нервной системы и психиатрические болезни (с. 291), а также создало основы для оптимизации лекарственной терапии.

Метаболиты, которые мы можем оценить с позиции их связи с клиническим течением заболевания:

- органические кислоты;
- жирные кислоты;
- аминокислоты;
- метаболиты кишечной микробиоты;
- метаболиты сосудистой дисфункции;
- метаболиты-участники окислительных стресс-реакций;
- другие специфические и неспецифические маркеры.

# ВВЕДЕНИЕ В МЕТАБОЛОМИКУ

**Клиническая метаболомика** — быстро развивающаяся область исследований, которая фокусируется на изучении небольших молекул (метаболитов), присутствующих в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, спинномозговая жидкость, и тканях.

Уровни этих метаболитов отражают сложные метаболические процессы, происходящие в организме, и могут служить ценным инструментом для диагностики, прогнозирования течения заболеваний и дополнительного контроля эффективности лечения.

## Основные принципы клинической метаболомики:

- **системный подход:** метаболомика рассматривает организм как единую систему, где изменения в одном метаболическом пути могут влиять на другие;
- **высокопроизводительные технологии:** используются методы хромато-масс-спектрометрии (HPLC-MS, GC-MS) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для одновременного анализа сотен или тысяч метаболитов;
- **биоинформатика:** для анализа больших объемов данных, полученных в результате метаболомических исследований, используются сложные статистические методы и алгоритмы машинного обучения.

Возможные стратегии применения подходов клинической метаболомики в рутинной практике, связанные как сmono-заболеванием, так и с коморбидной патологией:

### 1. Профилактическая медицина:

- Оценить «сопротивляемость» организма рутинным воспалительным процессам и иным патологическим процессам.
- Выявить не манифестирующийся клинически воспалительный процесс и иной патологический процесс.
- Спрогнозировать манифестацию воспалительного процесса и иного патологического процесса.

### 2. Острый период заболевания (-ий):

- Оценить выраженность воспалительного процесса, патогенетические «связки».
- Оценить риск формирования или наличия коморбидной патологии.
- Скорректировать фармакотерапию: не только применение симптоматических и этиотропных препаратов, но и с целью скорректировать патобиохимические процессы.

### 3. Постострый период заболевания, стадия ремиссии:

- Оценить статус воспалительного процесса.
- Оценить риски развития коморбидной патологии.
- Спрогнозировать эффективность длительной (курсовой) терапии.
- Скорректировать текущую фармакотерапию.
- Выявить направления дополнительных видов обследований.

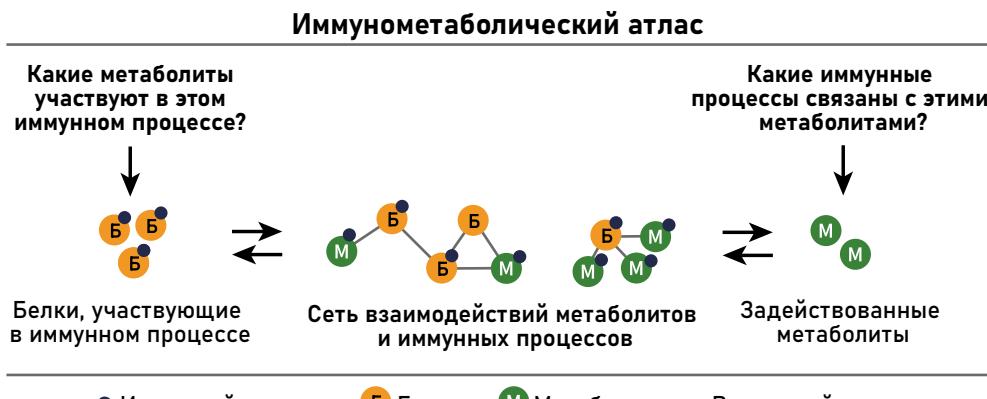
В связи с формированием отдельных направлений внутри клинической метаболомики следует выделить наиболее перспективные и технологичные среди них.

**Иммунометаболомика** — область клинической метаболомики, которая изучает взаимосвязь между метаболизмом и иммунной системой. Она фокусируется на том,

как метаболические изменения влияют на иммунные клетки и процессы, и как иммунные реакции, в свою очередь, модулируют метаболизм человека.

Метаболиты с про- или противовоспалительными функциями могут представлять интерес в качестве биомаркеров или лекарственных мишеней при лечении воспалительных и связанных с иммунной системой патологий, таких как инфекция, рак и различные аутоиммунные заболевания.

**Рисунок 2. Схема связи метаболомики и иммунологии (иммунометаболомика) [4]**



Среди основных фокусов иммунометаболомики следует выделить: гликолиз, цикл Кребса, синтез аминокислот, синтез жирных кислот и окисление жирных кислот. В целом эти метаболические пути используются всеми иммунными клетками на разных стадиях их развития и дифференцировки в ответ на заболевание.

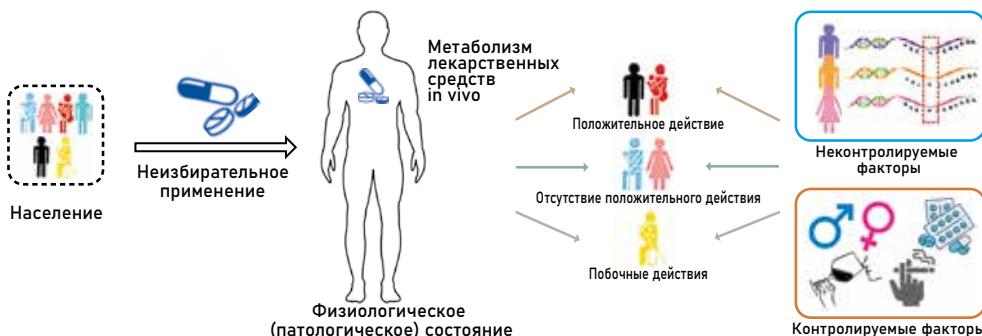
Таким образом, различные энергетические потребности и функции различных типов клеток, таких как макрофаги и Т-клетки, напрямую связаны с отдельными метаболомными паттернами. Сложная взаимосвязь между метаболическим программированием и клеточным фенотипом предполагает развитие новых концепций фармакотерапии, а также разработку фармакологических средств. Таким образом, это направление тесно связано еще с одним разделом клинической метаболомики — фармакометаболомикой [5].

**Фармакометаболомика** — область научно-клинического направления медицины. Основной задачей этого направления является установление взаимосвязей: фармакологической молекулы и биохимических и патологических биохимических процессов в различных органах и системах. Это направление может решать задачи как поиска новых фармакологических средств, так и повышения эффективности и безопасности уже известных.

Например, это может выражаться в терапевтическом лекарственном мониторинге — контроле за фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата у конкретного пациента. Часто этот подход в оценке действия препарата совмещается с другим подходом — фармакогенетикой.

# ВВЕДЕНИЕ В МЕТАБОЛОМИКУ

Рисунок 3. Схема связи метаболомики и фармакологии (фармакометаболомика) [6]



Фармакометаболомика появилась как разновидность метаболомики для изучения влияния различных факторов (образ жизни, воздействие окружающей среды, возраст, пол, лекарства и т. д.) на индивидуальную изменчивость при лекарственной терапии — в дополнение к генетическим факторам.

Можно сказать, что официально фармакометаболомика появилась в 2006 г., когда вышла новаторская работа Т.Э. Клейтона и его коллег. В этой работе не только впервые была продемонстрирована концепция фармакометаболомики, но и сама она была впервые определена как «предсказание результата (например, эффективности или, наоборот, токсичности) фармакотерапии» [7].

## Ключевые принципы фармакометаболомики:

- метаболическая индивидуальность:** каждый человек обладает уникальным метаболическим профилем, который может влиять на то, как организм отвечает на воздействие различных лекарств;
- взаимодействие лекарств и метаболизма:** лекарства могут влиять на метаболизм, например, изменяя активность различных ферментов, что особенно важно для категории пролекарств (которые лишь в организме формируют фармакологически активные метаболиты);
- метаболическая вариабельность:** метаболизм может изменяться в зависимости от возраста, пола, генетических факторов, рациона питания, образа жизни и других факторов. Таким образом оценка текущего метаболомного профиля пациентов позволяет фактически персонализировать схему фармакотерапии и режим дозирования.

За счет того, что метаболомный профиль фиксирует отклонения гораздо раньше, чем это делают «классические» методы лабораторной и инструментальной диагностики, одна из наиболее востребованных областей применения клинической метаболомики — профилактическая (превентивная) медицина.

Мировая история медицины показывает, что вопросами профилактической медицины занимались многие ведущие врачи. Так, выдающийся хирург Н.И. Пирогов говорил: «Будущее принадлежит медицине профилактической». В международной базе научно-клинической литературы Национальной библиотеки США (Pubmed) со-

хранились монографии и статьи полуторавековой давности о необходимости развития профилактической медицины и внедрения ее основ в широкую клиническую практику (см. ниже).

## О ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА ПРИМЕРЕ ПРАВИЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Г-н Уилсон считает, что мы все, особенно наши дети и молодежь, очень недоеаем. Он рекомендует три обильных приема пищи из смешанной животной и растительной пищи; и отрицает идею «отягощать желудок хлебом с маслом и похлебкой в качестве чучел двух из трех приемов пищи в день». Г-н Уилсон говорит:

«Но наступает период, когда молоко перестает быть диетой детей, и когда обычай, возникший, как мы видели, по велению Природы, определил необходимость трех приемов пищи в день. Младенец требует больше трех приемов пищи и не делает различий между днем и ночью» [8].

## ON PREVENTIVE MEDICINE, AS ILLUSTRATED IN THE PROPER USE OF FOOD.

Mr. Wilson thinks that we are all, especially our children and youths, much under-fed. He recommends three ample meals of mingled animal and vegetable food; and will have “no putting off of the stomach with bread and butter and slop as the elegies of two of the three meals of the day.” Mr. Wilson says:

“But a period comes when milk is no longer the diet of children, and when custom, originating, as we have seen, in Nature's promptings, has determined the necessity of three meals in the day. The infant demands more than three meals, and makes no distinction between the day and the night. The

Термин «профилактическая медицина» тесно ассоциирован с «превентивной» и «предиктивной» медициной.

Слово «превентивный» происходит от латинского *praevenitus* — упрежденный, опереженный. В этом и кроется основная задача превентивной медицины — предупредить развитие заболеваний, в особенности возрастных.

Превентивная медицина — это медицина профилактическая, принципами которой являются не пассивное ожидание болезни, а проведение предупреждающих и корректирующих мероприятий задолго до ее развития. Эта медицина ориентирована, в первую очередь, на поддержание здоровья, его улучшение, на предотвращение процессов преждевременного старения организма. Предупредить болезнь значительно легче, чем вылечить [9].

Внедрение превентивных мер позволяет избежать возникновения многих хронических заболеваний, что, в свою очередь, снижает потребность в дорогостоящем лечении и реабилитации. Этот подход делает здравоохранение более устойчивым и доступным для всех слоев населения.

### Принципы и стратегии превентивной медицины

#### 1. Выявление и устранение факторов риска

Анализ образа жизни, генетических предрасположенностей и окружающей среды позволяет выявить факторы, которые могут способствовать развитию заболеваний.

#### 2. Образование и информирование

# ВВЕДЕНИЕ В МЕТАБОЛОМИКУ

Информирование населения о важности таких средств профилактики заболеваний, как правильное питание, физическая активность, отказ от курения и умеренное потребление алкоголя, является ключевым аспектом превентивной медицины.

## 3. Иммунизация и вакцинация

Вакцинация играет важнейшую роль в предотвращении инфекционных заболеваний и снижении их распространения в обществе.

## 4. Регулярные медицинские осмотры и скрининг

Регулярные проверки и тесты позволяют выявлять заболевания на ранних стадиях, когда они лучше поддаются лечению и имеют благоприятный прогноз.

## 5. Здоровый образ жизни

Превентивная медицина подчеркивает важность здорового образа жизни, включая сбалансированное питание, регулярную физическую активность, управление стрессом и качественный сон.

## ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Предиктивная медицина — современное направление в здравоохранении, ориентированное на предсказание и предупреждение заболеваний на основе анализа данных о генетике, новых биомаркерах, образе жизни и других индивидуальных характеристиках пациента. Она является частью более широкой концепции персонализированной медицины, где методы лечения и профилактики заболеваний разрабатываются с учетом уникальных особенностей каждого человека [10].

### Преимущества предиктивной медицины

#### 1. Раннее выявление заболеваний

Позволяет диагностировать заболевания на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно.

#### 2. Персонализированные рекомендации

Индивидуальный подход к профилактике и лечению с учетом генетических и других индивидуальных факторов.

#### 3. Снижение затрат на здравоохранение

Предупреждение заболеваний снижает потребность в дорогостоящем лечении и госпитализациях.

#### 4. Улучшение качества жизни

Предиктивная медицина помогает сохранить здоровье на протяжении всей жизни, предотвращая развитие хронических заболеваний.

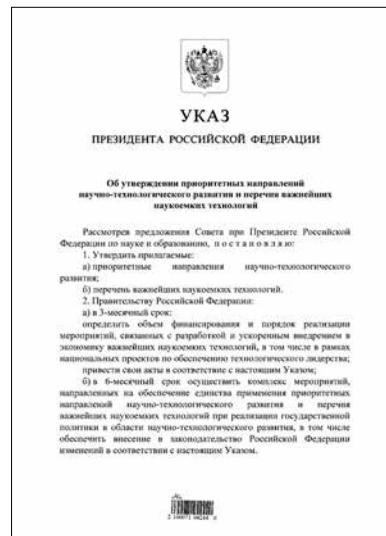
### Промежуточные выводы:

- Персонализированная (персонифицированная) медицина — учитывает уникальные биологические и генетические особенности каждого пациента для разработки индивидуализированных методов лечения и профилактики.
- Превентивная медицина — ориентирована на предупреждение заболеваний до их появления путем принятия мер, направленных на снижение рисков (профилактика).
- Предиктивная медицина — ориентирована на возможности предсказать болезни до их проявления и принять меры по их предотвращению.

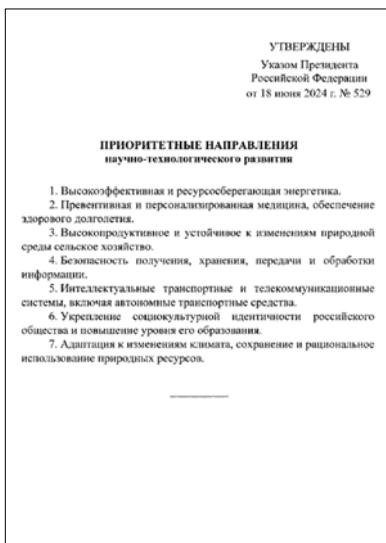
В настоящее время в нашей стране вопрос развития и интеграции превентивной медицины в практическое здравоохранение стоит на самом высоком уровне (см. ниже).



[11]



[12]



При этом следует обратить внимание на ряд формулировок Указа Президента РФ №529 от 18.06.2024: так, направления приоритетного развития определены как «научно-технологические», что означает потребность в систематизации и развитии новых высокотехнологичных методов, к которым и относятся возможности клинической метаболомики (см. ниже).

Важно отметить, что профилактическая / превентивная медицина не требует какого-то специального регулирования для врачей различных специальностей, так как в соответствующих профессиональных стандартах это направление является неотъемлемой частью врачебной работы [13].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

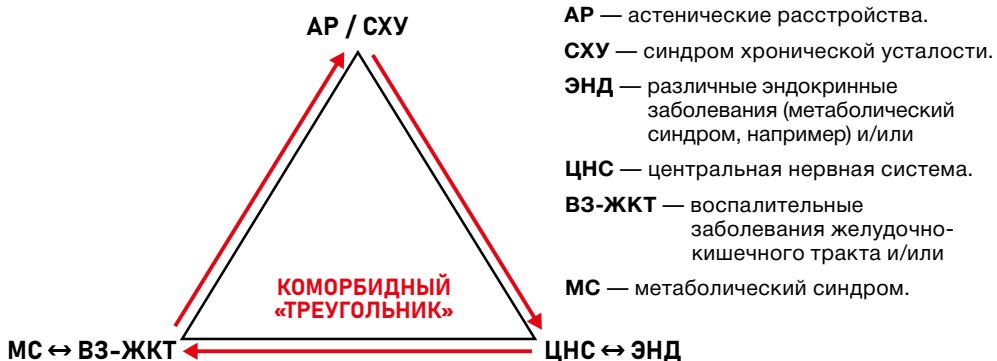
1. Lokhov P.G., Balashova E.E., Trifonova O.P., Maslov D.L., Archakov A.I. Ten years of the Russian metabolomics: history of development and achievements. Biomeditsinskaya Khimiya (In Rus.) 2020;66(4):279–293.
2. Rinschen M.M., Ivanisevic J., Giera M., Siuzdak G. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(6):353–367. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0108-4>. PMID: 30814649; PMCID: PMC6613555.
3. Johnson C.H., Ivanisevic J., Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016;17(7):451–459. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.25>. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26979502; PMCID: PMC5729912.
4. Maas P., den Hartog I., Kindt A., Boman S., Hankemeier T., van Hasselt C. The immunometabolic atlas: a tool for design and interpretation of metabolomics studies in immunology. PLoS One. 2022;17(5):e0268408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268408>. PMID: 35550647; PMCID: PMC9098072.
5. Tounta V., Liu Y., Cheyne A., Larrouy-Maumus G. Metabolomics in infectious diseases and drug discovery. Mol Omics. 2021;17(3):376–393. <https://doi.org/10.1039/d1mo00017a>. PMID: 34125125; PMCID: PMC8202295.
6. Jian J., He D., Gao S., Tao X., Dong X. Pharmacokinetics in pharmacometabolomics: towards personalized medication. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(11):1568. <https://doi.org/10.3390/ph16111568>. PMID: 38004434; PMCID: PMC10675232.
7. Clayton T.A., Lindon J.C., Cloarec O., Antti H., Charuel C., Hanton G., Provost J.-P., Le Net J.-L., Baker D., Walley R.J., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. Nature. 2006. 1073–1077.
8. On preventive medicine, as illustrated in the proper use of food. Chic Med J. 1865;22(11):516–519.
9. Османов Э.М., Маньяков Р.Р., Османов Р.Э., Жабина У.В., Коняев Д.А., Агафонова Ю.В., Пешкова А.А. Медицина 4 «п» как основа новой системы здравоохранения. Вестник российских университетов. Математика. 2017;6(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsina-4-p-kak-osnova-novoy-sistemy-zdravoohraneniya>.
10. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(4):14–28. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>.
11. Приказ Минздрава России от 24.04.2018. №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». URL: <https://portalramn.ru/4p-meditsina/prikaz-minzdrava-rossii-ot-24-04-2018g-186-ob-utverzhdenii-kontseptsii-prediktiv>.
12. Указ Президента Российской Федерации № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202406180018>.
13. Профессиональные стандарты. URL: <https://profstandart.rosmintrud.ru/>.

# АСТЕНИЯ / СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ (АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА)

<b>1. ВВЕДЕНИЕ</b>	292	<b>7. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ</b>	299
<b>2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА</b>	293	7.1 Ключевые патологические биохимические процессы	299
2.1 Астения	293	7.2 Органические кислоты и аминокислоты	300
2.2 СХУ	293	7.2.1 Энергетический обмен используемой энергии	300
<b>3. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ</b>	294	7.2.2 Эффективность	304
3.1 Факторы риска	294	7.3. Нейротрансмиттерный метаболизм	308
3.2 Причины астении и ассоциации с другими заболеваниями	294	7.3.1 Введение	308
3.2.1 Основные типы астении	294	7.3.2 Метаболизм глутамата как нейромедиатора	308
3.2.2 Ассоциации с другими заболеваниями (вторичные причины)	294	7.3.3 Метаболизм пути триптофан-серотонин-мелатонин как нейромедиаторный путь	310
3.2.3 Основные причины СХУ	294	7.3.4 Метаболизм γ-амино-масляной кислоты (ГАМК) как нейромедиатора	311
<b>4. ПАТОГЕНЕЗ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ</b>	294	7.3.5 Дефицит отдельных нейропротективных и нейрорегуляторных аминокислот: глицин, таурин, серин и т. д.	312
4.1 Патогенез	294	7.3.6 Цикл мочевины (орнитиновый цикл)	313
4.2 Коморбидные состояния и сопутствующая патология	295	7.4 Эндокринная регуляция	315
<b>5. КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И ВИДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА</b>	296	7.4.1 Щитовидная железа	315
5.1 Симптомы и состояния	296	7.4.2 Стероидогенез	316
5.2 Постановка диагноза	296	7.5 Нарушения в работе желудочно-кишечного тракта	318
5.3 Лабораторные методы диагностики	297	7.6 Дефицит железа и развитие СХУ	320
5.3.1 Анализ крови	297	<b>8. ПРИМЕРЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СЦЕНАРИЕВ В ФОРМАТЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ</b>	321
5.4 Инструментальные методы диагностики	298	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	322
5.4.1 Кардиопульмональный нагрузочный тест (Cardio-Pulmonary Exercise Testing, CPETs)	298		
5.4.2 Диагностический поиск соматических заболеваний	298		
5.5 Дифференциальная диагностика	298		
<b>6. ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ</b>	299		

## 1. ВВЕДЕНИЕ

- Термины «астения» и «синдром хронической усталости» часто встречаются в медицине. При этом считается, что это близкие термины, однако клиническая картина, жалобы и анамнез пациента могут отличаться при использовании каждого из терминов.
- **Астения** — патологическое состояние, проявляющееся быстро наступающей усталостью после активности обычной интенсивности [1].
  - Старческая астения — гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [2].
  - Изначально являясь защитным механизмом, свидетельствующим об истощении энергетических ресурсов, астения может стать патологическим и крайне инвалидизирующим состоянием и даже прогрессировать в самостоятельное иммуноопосредованное заболевание — синдром хронической усталости (СХУ) / миалгический энцефаломиелит (МЭ).
- **СХУ / МЭ** — это состояние, характеризующееся хронической изнуряющей усталостью, постнагрузочным недомоганием и рядом других симптомов, которые могут включать неврологические и/или когнитивные нарушения.
  - По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. астенические проявления по частоте встречаются займут 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность астении в общей популяции, по данным различных исследователей, колеблется от 10 до 45% [3].
  - Женщины страдают СХУ в 3 раза чаще, чем мужчины. Начало часто — в возрасте от 10 до 19 лет и от 30 до 39 лет [4].
  - Наряду с повышенной утомляемостью и психической неустойчивостью у больных с астенией наблюдаются раздражительность, гиперестезия, вегетативные нарушения, расстройства сна.
  - Классификация астении:
    - астения с гиперстенией — характерны выраженная гиперестезия, повышенная раздражительность, отвлекаемость внимания и вызванное этим снижение ра-



Наиболее вероятный «треугольник» заболеваний у мультиморбидного пациента с астеническими расстройствами с позиции клинической метаболомики, который будет далее на страницах этой главы.

- ботоспособности и продуктивности труда. Жалобы на слабость и отсутствие сил могут отсутствовать;
- гипостеническая астения (стадия «чистой астении») — характерен «полный упадок сил», адинамия, истощение всех психических процессов [1].

## **2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

### **2.1 Астения:**

- повышенная утомляемость;
- гиперестезия, придиричивость, ворчливость, раздражительность, колебания настроения по незначительному поводу (эмоциональная лабильность);
- нарушения сна:
  - вечер: трудности с засыпанием;
  - ночь: поверхностный, беспокойный сон, частые пробуждения, кошмары;
  - утро: трудности с пробуждением, отсутствие чувства отдыха после сна;
  - день: дневная сонливость, трудности с концентрацией внимания, необходимы дополнительные усилия, чтобы преодолеть сонливость, сосредоточиться на работе;
- когнитивные нарушения, включая снижение внимания и памяти, умственной работоспособности;
- разнообразные вегетативные нарушения:
  - головная боль напряжения,
  - гипергидроз, потливость,
  - нарушение ритма сердца / колебания уровня артериального давления,
  - головокружение,
  - диспептические расстройства со стороны ЖКТ,
  - миалгии.

### **2.2 СХУ:**

- усталость, продолжающаяся более 6 месяцев;
- повышенное недомогание после нагрузок;
- нарушение сна (как и при астении);
- когнитивные нарушения;
- ортостатическая непереносимость — симптомы сильнее проявляются в вертикальном положении и слабее — в лежачем положении;
- разнообразные нарушения:
  - желудочно-кишечные расстройства;
  - мочеполовые, такие как позывы или частота мочеиспускания, никтурия;
  - боль в горле, синусит, гриппоподобное заболевание;
  - болезненные или безболезненные подмышечные / шейные лимфатические узлы;
  - чувствительность к внешним раздражителям (включая продукты питания, лекарственные средства, химические вещества, температуру);
  - респираторные жалобы — затрудненное дыхание, утомление мышц грудной клетки;
  - жалобы на температуру — пониженная температура тела, значительные суточные колебания температуры, эпизоды потливости, периодические ощущения лихорадки с субфебрильной температурой или без нее, или похолодание конечностей;
  - легкомысленность / головокружение.

## 3. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ

### 3.1 Факторы риска

- Преморбидный статус пациента:
  - астеническая конституция;
  - особенности образа жизни (гиподинамия, курение, алкоголизм, прием психоактивных веществ);
  - нарушение суточных ритмов;
  - профессиональный статус (профессии, связанные с постоянным напряжением адаптационных механизмов);
  - характер труда (высокая интеллектуальная и/или физическая напряженность, монотонность и однообразие операций);
  - наличие профессиональных вредностей.

### 3.2 Причины астении и ассоциации с другими заболеваниями [5]

#### 3.2.1 Основные типы астении:

- реактивная (первичная) астения возникает у исходно здоровых лиц в результате продолжительного напряжения организма в условиях биологического и эмоционального стресса, а также в периоде реконвалесценции заболеваний, что формирует, в свою очередь, повышенную нагрузку на адаптогенные функции организма;
- вторичная (органическая) астения, вызванная вовлечением разных органов и систем.

#### 3.2.2 Ассоциации с другим заболеваниями (вторичные причины):

- инфекционные заболевания;
- интоксикации на фоне острых и хронических воспалительных процессов различной этиологии;
- церебральные нарушения (сосудистые заболевания головного мозга, нейроинфекции, черепно-мозговые травмы и т. д.) и другие соматические заболевания.

#### 3.2.3 Основные причины СХУ:

- по данным Международной ассоциации по СХУ / МЭ (International Association for Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis, IACFS / ME, США), СХУ может возникнуть на фоне активности вируса Эпштейна — Барр и развития инфекционного мононуклеоза [6];
- примерно у 5% пациентов с лямблиозом сообщалось о развитии симптомов постинфекционного синдрома хронической усталости, соответствующих критериям Фукуды 1994 г. [7];
- у части пациентов симптомы могут возникнуть в результате активности вируса герпеса 6 и 7-го типа (ВГЧ-6, ВГЧ-7) [8].

## 4. ПАТОГЕНЕЗ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

### 4.1 Патогенез

- В большинстве исследований указывается на связь между появлением симптомов

заболевания с развитием нарушений энергетического обмена в клетках организма, и дальнейшим истощением функциональных резервов, необходимых для развития компенсаторных реакций. Далее патологическим процессам могут подвергаться уже специфические клетки, например, клетки нервной системы, сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

- Патологический процесс можно описать как недостаточный синтез или снижение использования энергетических веществ клетками организма. Это приводит к ухудшению клеточного метаболизма и запуску компенсаторных (адаптогенных) и патогенетических процессов, что в итоге приводит к формированию гипоксических ишемических процессов, а также нарушений в процессе детоксикации и метаболизма специфических клеток отдельных органов и систем [9].



- Примером специфических нарушений можно рассматривать гипоксию нейрональных структур, которая приводит к длительному возбуждению гипоталамуса, что, в свою очередь, приводит к изменениям:
  - иммунной функции,
  - функции скелетных мышц,
  - когнитивных функций,
  - эндокринных функций,
  - состояния гемодинамики.
- Каждое из описанных выше изменений, при его высокой активности и длительном течении, может создавать «порочные круги», например, за счет измененного цитокинового фона, окислительных реакций и повреждения тем самым тканей, а также повышенной нагрузки на кортизольную систему.
- Все эти нарушения будут связаны как с отдельными биохимическими веществами, так и с цепочками биохимических процессов, таких как аминокислоты, органические кислоты, кофакторы и другие (подробнее см. раздел 7 этой главы) [10].

#### 4.2 Коморбидные состояния и сопутствующая патология:

- фибромиалгия;
- синдром раздраженного кишечника;
- расстройства сна / бессонница;

- психиатрические заболевания, такие как депрессия, тревога, истерия, шизофрения;
- аутоиммунные заболевания:
  - синдром Шегрена;
- сердечно-сосудистые заболевания:
  - вегетативная дисфункция — ортостатическая непереносимость, нервно-опосредованная гипотензия (НМГ), синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), обмороки;
  - пролапс митрального клапана (ПМК);
- эндокринные / метаболические расстройства:
  - нарушение регуляции гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) — низкий/нормальный уровень кортизола, гипогонадизм, преждевременная менопауза;
  - гипогликемия;
  - метаболический синдром;
  - ожирение;
- гинекологические заболевания:
  - боль в животе и тазе;
  - эндометриоз;
- респираторные заболевания.

## 5. КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И ВИДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

### 5.1 Симптомы и состояния:

- повышенная утомляемость;
- гиперестезия, придиричивость, ворчливость, раздражительность, колебания настроения по незначительному поводу (эмоциональная лабильность);
- нарушения сна;
- когнитивные дисфункции (снижение внимания и памяти, умственной работоспособности);
- разнообразные вегетативные нарушения:
  - головная боль напряжения,
  - гипергидроз, потливость,
  - нарушение ритма сердца / колебания уровня артериального давления,
  - головокружение,
  - диспептические расстройства,
  - миалгии.

### Субъективные шкалы:

- Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20).
- Шкала астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой, Т.Г. Чертовой (на основе Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI).
- Шкала оценки градации тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS).

### 5.2 Постановка диагноза

Диагноз СХУ устанавливается в случае нарастающей хронической усталости в сроки не менее 6 месяцев, снижающей работоспособность пациента более, чем на 50% от исходного уровня.

К диагностическим критериям критериям в 2015 г. Национальная медицинская академия США (NAM, ранее — Институт медицины) относит все 3 из следующих симптомов [11]:

- ≥6 месяцев усталости, которая не дает участвовать в профессиональной, образовательной, социальной или личной активности. Не облегчается отдыхом;
- постнапряженное недомогание;
- сон, после которого чувствуется усталость. Пациент может описать «чувство, будто я не спал» после пробуждения, неспособность заснуть.

**Также необходимо наличие ≥1 из следующих проявлений:**

- когнитивные нарушения. Пациент может описывать «туман в голове», «путаницу», «дезориентацию», неспособность сконцентрироваться или сосредотачиваться, обрабатывать информацию, выполнять несколько задач одновременно, проблемы с принятием решений, рассеянность или забывчивость;
- ортостатическая непереносимость (симптомы ухудшаются в вертикальном положении и улучшаются в лежачем положении — признаки, когда пациент стоит, включают: бледность, общий дискомфорт, холодные руки и ноги, снижение периферического пульса и др.);
- другие значимые симптомы:
  - желудочно-кишечные расстройства;
  - мочеполовые, такие как позывы или частота мочеиспускания, никтурия;
  - боль в горле, синусит, гриппоподобное заболевание;
  - болезненные или безболезненные подмышечные / шейные лимфатические узлы;
  - чувствительность к внешним раздражителям (включая продукты питания, лекарства, химические вещества, температуру);
  - респираторные жалобы — затрудненное дыхание, утомление мышц грудной клетки;
  - жалобы на температуру — пониженная температура тела, значительные суточные колебания температуры, эпизоды потливости, периодические ощущения лихорадки с субфебрильной температурой или без нее, или похолодание конечностей;
  - легкомысленность / головокружение.

### 5.3 Лабораторные методы диагностики

Результаты лабораторных исследований обычно находятся в пределах референсных норм, даже во время тяжелого рецидива (при обнаружении отклонений следует рассмотреть возможность постановки других диагнозов или наличия коморбидных состояний). При этом нет общепринятого эталонного стандарта диагностики.

#### 5.3.1 Анализ крови [12]

- Верхнеуровневые исследования:
  - общий анализ крови, электролиты в сыворотке;
  - уровень глюкозы натощак;
  - С-реактивный белок;
  - 25-гидроксихолекальциферол (витамин D) — часто низкий уровень у пациентов с подозрением на системную непереносимость нагрузки (SEID);
  - кортизол в слюне;
  - дополнительно рекомендация авторов: магний, марганец, железо, цинк, хром.

- Оценка соматических заболеваний [13]:
  - функция щитовидной железы — тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свободный  $T_4$ );
  - исследование железа — сывороточное железо, железосвязывающая способность, ферритин;
  - креатинкиназа (СК), общая оценка мышечного сокращения;
  - эндокринные / метаболические симптомы:
    - адренокортикотропный гормон (АКТГ), пролактин, паратгормон, эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон.
- Оценка иммунологических причин возникновения астении:
  - антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), общие иммуноглобулины и подклассы иммуноглобулинов, субпопуляции лимфоцитов.
- Оценка на наличие инфекций:
  - микробиология кала, мочи, мокроты и других биологических материалов;
  - ПЦР, ИФА.

## 5.4 Инструментальные методы диагностики

### 5.4.1 Кардиопульмональный нагрузочный тест (Cardio-Pulmonary Exercise Testing, CPETS)

- 2 кардиопульмональных нагрузочных теста (CPETS) с интервалом в 24 часа. Диагностический тест, который позволяет оценить газообмен в покое и при физической нагрузке.

### 5.4.2 Диагностический поиск соматических заболеваний (ищем причину возникновения астении):

- рентгенография грудной клетки, электрокардиограмма (ЭКГ), тест на наклонном столе для проверки вегетативной функции;
- желудочно-кишечные симптомы — эндоскопия (гастроскопия, колоноскопия), исследование опорожнения желудка;
- неврологические симптомы — магнитно-резонансная томография при подозрении на рассеянный склероз, инсульт; рентген при подозрении на ЧМТ;
- легочные симптомы — полисомнография.

## 5.5 Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз обширен, учитывая высокую вариабельность клинических проявлений.

- Депрессивный эпизод (ДЭ):
  - пациенты с БДР (большое депрессивное расстройство) обычно чувствуют себя лучше после повышенной активности, физических упражнений или целенаправленных умственных усилий, тогда как постнагрузочное недомогание является характерным симптомом астении / СХУ;
  - симптомы БДР обычно более выражены по утрам, тогда как симптомы астении / СХУ обычно ухудшаются во второй половине дня;
  - пациенты с БДР не имеют стремления к повышенной активности, тогда как пациенты с астенией часто имеют сильное желание быть более активными, но не могут.

- Усталость:
  - физиологически нормальное состояние;
  - наступает после значимого напряжения: физические нагрузки высокой интенсивности / психические значимые нагрузки;
  - полностью проходит после обычного отдыха;
  - не нуждается в специальном лечении.
- Хроническая ишемия головного мозга.

## 6. ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

На сегодняшний день не существует стандартизованного протокола лечения (клинических рекомендаций) астении или синдрома хронической усталости, за исключением «Старческой астении» (ID 613, Минздрав России, 2020 г.).

Основываясь на современных международных публикациях и клинических рекомендациях №613, основная задача фармакотерапии:

- Компенсация факторов, влияющих на формирование и тяжесть течения заболевания, исходя из фармакодинамических свойств препаратов и известных биохимических нарушений при данных заболеваний (подробнее см. раздел 7 главы). Например, витамины, антиоксиданты, адаптогены, ноотропы и пр.
- Компенсация проявлений симптомов, связанных как с данными заболеваниями, так и с их сопутствующими и фоновыми заболеваниями. Например, прокинетики для ЖКТ (при наличии СРК), НПВС (при миалгиях) и пр.
- Регулирование режима дозирования и количества одновременно назначаемых препаратов (избежать полипрагмазию).

Таким образом, предлагается рассмотреть подходы в фармакотерапии, исходя из возможных биохимических фенотипов заболеваний, включая сопутствующую коморбидную патологию. Далее об этом пойдет речь в разделе 7.

## 7. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ

### 7.1 Ключевые патологические биохимические процессы

Поскольку утомляемость является основным симптомом астении / СХУ, считается, что именно нарушение энергетического обмена как совокупность нескольких биохимических процессов является главным патогенетическим звеном.

Нарушение энергетического обмена можно рассматривать как несоответствие между потребностью организма в отдельных субстратах энергии, например — аденоинтрифосфате (АТФ), и фактически образовывающимися в организме [14]. Недостаток энергии, особенно дефицит АТФ — является общим фактором, который приводит к сходным изменениям в метаболических процессах и формированию как острой, так и хронической формы течения гипоксии.

При этом в условиях недостатка кислорода возрастает роль процессов анаэробного гликолиза. Увеличение уровня лактата, который является конечным продуктом анаэробного гликолиза, отражает степень ишемии тканей и, с увеличением, приводит к развитию метаболического ацидоза, а это, в свою очередь, ведет к дальнейшему снижению усвоения кислорода тканями, что и формирует «порочный круг» — биохимическую основу астенических расстройств [15].

Кроме того, нарушение метаболизма энергии как сильный внутренний фактор стресса стимулирует неспецифическую адаптивную систему организма и приводит к нарушению равновесия, сопровождающемуся биохимическими изменениями в нейронах, что приводит к их гибели и нарушению баланса высвобождающих гормонов гипоталамуса и гипофиза.

В результате этого нарушаются функции лимбико-ретикулярной системы и системы активации ретикулярной формации (РАС). Основной патогенетический механизм астении заключается в перегрузке активирующей ретикулярной формации, которая синхронизирует все аспекты поведения человека и управляет его энергетическими ресурсами.

Также при нарушении энергетического баланса нарушается и белковый обмен. Происходит сбой в катаболизме аммиака в мочевину, что приводит к накоплению аммиака в крови. Гипераммониемия может негативно влиять на функцию нервной системы, вызывая сонливость, когнитивные и ментальные нарушения, судороги, атаксию [16].

В дебюте заболевания отмечается адекватное усиление активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что характеризует собой фазу напряженной адаптации. При длительном существовании раздражителя (хронический стресс, инфекция, соматическое заболевание) активность ВНС еще больше усиливается.

При этом отмечается, что в состоянии стресса меняется поведение иммунной системы, в частности, иммунные клетки начинают отличаться провоспалительными фенотипами, что создает еще один «порочный круг» для формирования коморбидной патологии.

## 7.2 Органические кислоты и аминокислоты

### 7.2.1 Энергетический обмен

#### 7.2.1.1 Углеводный обмен [17]

Для обеспечения эффективного энергетического обмена клетка должна использовать глюкозу и работать в аэробном режиме для получения 38 молекул АТФ. В результате тканевой гипоксии активируется воспалительный процесс:

- повышение уровня молочной кислоты (лактат) — снижение глюконеогенеза, активация анаэробного гликолиза;
- повышение уровня пировиноградной кислоты (пируват) — преобладание анаэробного гликолиза;
- снижение выработки АТФ, усугубление гипоксии;
- более активное образование активных форм кислорода — усиление воспаления.

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. N27 — аминокислоты в плазме крови (48\* показателей). Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
2. OP02 — органические кислоты в моче — выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей) в моче. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: разовая моча с заморозкой.
3. B10 — глюкоза в крови. Метод: гексокиназный. Материал: кровь с ЭДТА.
4. B12 — гликированный гемоглобин (HbA1c). Метод: ВЭЖХ. Материал: кровь с ЭДТА.

5. Nutri07 — чекап инсулинерезистентности, базовый (гликозилированный гемоглобин (HbA1c); С-пептид; инсулинерезистентность (глюкоза, инсулин, индекс HOMA, индекс (CARO). Метод: ХИАМ, ВЭЖХ, гексокиназный. Биоматериал: кровь с ЭДТА, кровь с фторидом натрия, сыворотка крови.

### **Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

- **Лактат, пируват — высокие уровни↑↑↑**

- › уточнить сопутствующие возможные причины повышения (например, фоновые воспалительные процессы);
- › коэнзим- $Q_{10}$ , 30 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита перорально 30–60 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе коэнзим  $Q_{10}$  (например, Коэнзим  $Q_{10}$  Форте, РеалКапс));
- › витамины группы В, включая: В<sub>1</sub> (тиамин) — суточная потребность 1,5 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 2,5 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе тиамин (например, Благомин, ООО «ВИС»));
- › В<sub>7</sub> (биотин) — суточная потребность 50 мкг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 50 мкг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>7</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));
- › липоевая кислота — суточная потребность 30 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 85–100 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе а-липоевую кислоту (например, Альфа-липоевая кислота, Квадрат-С)).

#### **7.2.1.2 Белковый обмен**

Нарушение белкового обмена подразумевает как нарушение нормального уровня отдельных аминокислот, так и нарушение в конечном обмене белка, например, изменение уровня оксалатов — щавелевой кислоты, и других органических кислот.

Понижение уровня аминокислот и органических кислот, особенно аспарагиновой кислоты, фенилаланина, янтарной кислоты, и увеличение уровня 3-метилгистидина и тирозина, — является отражением нарушения метabolизма в мышечной ткани, имеющего место при СХУ [18].

Ароматические аминокислоты (АК), такие как триптофан (TRP), тирозин (TYR) и фенилаланин (PHE) — являются важными предшественникамиmonoамиnergических нейротрансмиттеров, включая серотонин (5-HT) — синтезируется из триптофана; дофамин (DA), норадреналин (NE) и адреналин — синтезируются из тирозина. Известно, что эти monoамины участвуют в широком спектре физи-

ологических процессов и играют решающую роль в регуляции поведенческих и эмоциональных функций [19].

Так как в основе патогенетического механизма астении находится перегрузка активирующей ретикулярной формации, организму необходима дополнительная энергия для преодоления внешних воздействий, поэтому происходит усиление симпатического и парасимпатического отделов ВНС (вегетативная нервная система) и возрастает секреция катехоламинов. Здесь мы можем проследить связь между повышением уровня тирозина для синтеза норадреналина и адреналина, что вызывает учащение сердцебиения и повышение артериального давления, усиление прилива крови к мышцам (компенсаторная реакция) [20].

Аспарагиновая кислота является нейромедиатором, который может быть ответственным за процессы обучения и памяти, нейрогенез. Может предотвращать длительную депрессию, ослабляет симптомы шизофрении и восстанавливает синаптическую пластичность гиппокампа [21].

Аминокислота глутамат выполняет множество функций в мозге млекопитающих. Это возбуждающий нейромедиатор, а также предшественник тормозного нейромедиатора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК, GABA) [22].

В условиях митохондриальных нарушений, которые обнаруживаются у пациентов с СХУ, нарушается глутаматно-глутаминовый цикл, и можно наблюдать симптомы когнитивного нарушения (проблемы с концентрацией, нарушение памяти, снижение внимания и т. д.) [23].

Также глутамат участвует в различных аспектах формирования боли. В исследовании биоптатов трапециевидной мышцы пациентов с миалгией было выявлено повышение уровня глутамата, что подтверждает теорию о том, что глутамат, выделяясь в синаптическую щель, стимулирует ноцицепторы афферентных периферических нервов класса С-безмиelinовых, которые ответственны за «ноющую», продолжительную боль [24].

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. N27 — аминокислоты в плазме крови (48\* показателей). Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
2. OP02 — органические кислоты в моче — выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей) в моче. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: разовая моча с заморозкой.

\* остальные показатели аминокислот используются для других типов диагностики в рамках рассматриваемого заболевания.

## Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция

### • Аспарагиновая кислота — низкие уровни↓↓

- контроль уровня аспарагина, а-кетоглутаровой кислоты (2-кетоглутаровая кислота, органическая кислота), при соответствующих изменениях — а-кетоглутарат 300 мг/сут (например, Альфа-кетоглутаровая кислота, Kirkman Labs);
- витамин B<sub>6</sub> — суточная потребность 2 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.),

коррекция дефицита — 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

- **Фенилаланин — низкие уровни↓↓**

- › при критичном снижении относительно референсных значений: L-фенилаланин, 1 капсула (500 мг) 1–2 р/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе L-фенилаланин (например, L-Phenylalanine, Now)).

- **Янтарная кислота — низкие уровни↓↓**

- › контроль уровня L-лейцина и L-изолейцина;
- › контроль уровня витамина В<sub>12</sub>, назначение при его дефиците.

- **Тирозин — высокие уровни↑↑↑**

- › уточнить, есть ли в рационе питания продукты, богатые тирозином, а также отдельный прием БАД с тирозином;
- › контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - медь — суточная потребность 1 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 2,5 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе хелат меди (например, Хелат Меди, Solgar));
  - железо — суточная потребность 10 мг/сут для мужчин и 18 мг/сут для женщин (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 30 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе железо (например, ВитаФерр, ООО «ВТФ»)). Коррекция дефицита ЛС — 100 мг/сут (Феррум Лек®);
  - витамин В<sub>6</sub> — суточная потребность 2 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»));
  - йод — суточная потребность 150 мкг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 200 мкг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе йод (например, Йод из бурых водорослей и йодида калия, Solgar)).

- **Глутаминовая кислота — высокие уровни↑↑↑**

- › уточнить, есть ли в рационе питания продукты, богатые глутаминовой кислотой, а также отдельный прием БАД с ее содержанием;
- › контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин В<sub>3</sub> — суточная потребность 20 мг нияц.экв./сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 50 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>3</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));
  - витамин В<sub>6</sub> — суточная потребность 2 мг/сут (Методические рекомендации

МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

### 7.2.1.3 Жировой обмен

Жирные кислоты (ЖК) являются ключевым источником энергии, и в ходе их метаболизма образуется большая часть необходимых молекул АТФ. В частности, необходимо контролировать соотношение уровня полиненасыщенных жирных кислот омега-3 (ПНЖК) и повышение уровня ПНЖК омега-6 и насыщенных жирных кислот [25]. У ряда пациентов может отмечаться снижение уровня как омега-3 ЖК, так и омега-6 ЖК, в таком случае необходимо более глубоко оценивать метаболизм ЖК.

Помимо определения уровня самих ЖК, важно также оценивать пути их метаболизма за счет оценки уровня следующих органических кислот — метилянтарной, адипиновой, субериновой. Значение каждой из представленных органических кислот вы найдете на странице 73 и далее. Также с помощью данных показателей мы оцениваем уровень окислительного стресса, выраженность хронического воспалительного процесса, а также состояние клеточных мембран.

В ряде случаев нарушение метаболизма ЖК связано с нарушением метаболизма ацилкарнитинов. Ведь различные формы карнитина крайне важны для метаболизма ЖК. Поэтому в ряде случаев при выраженной картине лабораторных изменений нам важно оценивать и уровень ацилкарнитинов: свободный карнитин (С0), ацетилкарнитин (С2).

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. ОР02 — органические кислоты в моче — выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей) в моче. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: разовая моча с заморозкой.
2. N21 — ацилкарнитины в плазме крови: скрининговое полуколичественное исследование для лиц старше 18 лет. Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
3. AC17 — полиненасыщенные (эссенциальные) жирные кислоты (ЖК) семейства омега-3 и омега-6 в цельной крови: линоленовая (АЛК), эйкозапентеновая (ЭПК), докозапентаеновая (ДПК), докозагексаеновая (ДГК), линолевая (ЛК), γ-линовеновая (ГЛК), дигомо-γ-линовеновая (ДГЛК), арахидоновая (АК) кислоты. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА.

**Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

- Свободный карнитин (С0), ацетилкарнитин (С2) — низкие уровни ↓↓  
↳ левокарнитин, в зависимости от фармакологической (лекарственной) формы.

### 7.2.2 Эффективность используемой энергии

#### 7.2.2.1 Оценка гипоксических и ишемических факторов по стабильности ЦТК (органические кислоты и аминокислоты)

Митохондриальная дисфункция является непосредственной причиной развития симптомов СХУ [26].

#### **Первый этап:**

- Недостаток кислорода приводит к преобладанию анаэробного гликолиза в митохондрии ( $\downarrow$ АТФ,  $\uparrow$ АМФ,  $\uparrow$ лактата и частично пирувата). Одним из метаболических признаков гипоксии и, соответственно, недостаточности энергообеспечения нервной ткани является снижение уровня креатинфосфата (КФ), выполняющего роль не только резервного источника макроэргических фосфатных связей, но и обеспечивающего их транспорт в клетках к местам энергетических трат [27].

#### **Далее наступает второй этап:**

- Мультифакторные нарушения митохондрий из-за нарушения в ЦПЭ (цепи переноса электронов); накопление недоокисленных продуктов и токсичных АФК; недостаточность собственных антиоксидантов; разрушение мембраны из-за пероксидного окисления липидов.

#### **Третий этап:**

- Поражение клетки из-за дефицита АТФ; накопление органических кислот и аминокислот, кетоновых тел, низкомолекулярных полисахаридов и полипептидов; нарушение работы ионных каналов и ионного гомеостаза в клетке; нарушение цитоскелета [28, 29].

#### **Повышение уровня органических кислот:**

- лимонная кислота (цитрат),
- цис-аконитовая кислота (пропилентрикарбоновая),
- 2-кетоглутаровая кислота (2-оксоглутаровая кислота),
- янтарная кислота (сукциновая кислота, сукцинат),
- фумаровая кислота (болетовая кислота),
- яблочная кислота (малат, оксиянтарная кислота),
- 2-метилглутаровая (2-метилпентандиовая кислота).

#### **Повышение уровня аминокислот:**

- глутамата внутри клетки для производства глутамина, который защищает клетки от окислительного стресса;
- серина для генерации НАДФН;
- триптофана.

#### **Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

##### **• Цитрат / изоцитрат — высокие уровни ↑↑↑**

- › контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - аргинин или цитруллин 3000 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе аргинин (например, Доппельгерц®V.I.P L-Аргинин, Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ));
  - липоевая кислота — суточная потребность 30 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 85–100 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе α-липоевую кислоту (например, Альфа-липоевая кислота, Квадрат-С));

– магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins)).

- **2-Кетоглутаровая кислота — высокие уровни ↑↑↑**

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - В<sub>1</sub> (тиамин) — суточная потребность 1,5 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 2,5 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе тиамин (например, Благомин, «ВИС»));
  - витамин В<sub>3</sub> — суточная потребность 20 мг нияц.экв./сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 50 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>3</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));
  - витамин В<sub>5</sub> — суточная потребность 5 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 7,5 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>5</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));
  - аспарагиновая кислота 1000 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе аспарагиновую кислоту (например, Аспарагиновая кислота с витамином D<sub>3</sub>, ООО «Глобал Хэлфкеар»)).

- **Янтарная кислота — высокие уровни ↑↑↑**

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - коэнзим Q<sub>10</sub> 30 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита перорально 30–60 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе коэнзим Q<sub>10</sub> (пример, Коэнзим Q<sub>10</sub> Форте, РеалКапс));
  - витамин В<sub>2</sub> — суточная потребность 1,8 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 4 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>2</sub> (пример, Благомин, ООО «ВИС»));
  - магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins)).

- **2-Метилглутаровая (2-метилпентандиовая кислота) — высокие уровни ↑↑↑**

- контроль уровня янтарной кислоты.

- **Триптофан — высокие уровни ↑↑↑**

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин В<sub>3</sub> — суточная потребность 20 мг нияц.экв./сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 50 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>3</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));

– витамин В<sub>6</sub> — суточная потребность 2 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

### **7.2.2.2 Специфические маркеры**

В одном из проведенных ранее исследований авторы обнаружили явные признаки окислительного повреждения и снижения содержания антиоксидантов в митохондриях у пациентов с СХУ [30]. Малоновый диальдегид (МДА) — маркер оксидативного стресса. Исследование пациентов с фибромиалгией (ФМ) (одно из ассоциированных заболеваний, основные проявления: боль в мышцах, усталость, нарушение сна — выявило повышение уровня МДА в плазме, следовательно, и при СХУ может наблюдаться повышение МДА [32].

Повышенный уровень окислительного стресса приводит к выработке свободных радикалов, что приводит, в свою очередь, к повреждению мышц, усталости и снижению работоспособности. В настоящее время накоплен большой опыт фармакотерапии с использованием различных антиоксидантов для лечения болезненности после упражнений, усталости, а также дискомфорта при ФМ. Среди них витамины С, Е и коэнзим Q<sub>10</sub> [33].

Коэнзим Q<sub>10</sub> (убихинон) — незаменимое соединение в организме, ключевой компонент цепи переноса электронов в митохондриях, необходимых для конечного производства АТФ. Уровни CoQ<sub>10</sub> могут снижаться как при острых, так и при хронических заболеваниях, что приводит к снижению количества внутриклеточной энергии и избыточному образованию свободных радикалов. В нескольких исследованиях было отмечено, что у пациентов с СХУ наблюдается снижение уровня CoQ<sub>10</sub> по сравнению с контрольной группой [34, 35].

Исследование пациентов с перенесенным SARS-CoV-2 и последующими симптомами постковидного синдрома (утомляемость, спутанность сознания, нарушения сна, артромиалгия, одышка, головная боль) показало, что пероральный прием 100 мг CoQ<sub>10</sub> два раза в день снижал проявления этих симптомов, в целом связанных с астеническими нарушениями [36]. Аналогичные данные по применению CoQ<sub>10</sub> были получены по результатам и других исследований, в частности, на пациентах женского пола с диагнозом ФМ, в ходе которого было показано снижение болевой симптоматики [37].

Недостаток уровней витаминов и минералов также связан с проявлением симптомов физической и умственной усталости. Витамин Е относится к жирорастворимым соединениям, причем α-токоферол является наиболее биологически доступной и наиболее известной формой данного витамина. α-Токоферол является мощным антиоксидантом, который предотвращает перекисное окисление липидов и повреждение мембран. Аналогичным образом, витамин С, водорастворимый витамин, защищает от образования свободных радикалов и участвует в реакциях их нейтрализации.

Витамины Е и С работают вместе друг с другом наиболее эффективно, при этом витамин С помогает метаболизировать витамин Е обратно в восстановленное состояние и, тем самым, позволяет ему продолжать оказывать анти-

оксидантное действие [38]. В исследовании пациентов с перенесенным SARS-CoV-2 добавки L-аргинина с витамином С в течение 28 дней (1,66 г L-аргинина и 500 мг липосомального витамина С) облегчили симптомы усталости и повысили физически воспринимаемую нагрузку у исследуемых пациентов [39].

Цинк играет роль в синаптической нейропластичности, также он необходим для сбалансированной работы иммунной системы, снижения уровня провоспалительных цитокинов и уменьшения окислительного стресса [40]. В исследовании пациентов с СХУ добавление цинка в дозировке 10 мг в комбинации с мелатонином в дозировке 1 мг/сут способствовало исчезновению симптомов усталости и повышению качества жизни пациентов [41].

В оценку уровней микроэлементов следует также включать марганец и магний.

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. MOS-14 — оксидативный стресс (7 показателей). Метод: ВЭЖХ-ФЛ, ВЭЖХ-УФ; ВЭЖХ-МС/МС. Материал: плазма крови с гепарином, сыворотка крови, цельная кровь с гепарином.
2. M78 — эссенциальные и токсичные микроэлементы в сыворотке крови (23 показателя): Al, Ba, Be, V, Fe, I, Co, Mg, Mn, Cu, Mo, As, Ni, Sn, Pd, Pt, Hg, Se, Sb, Tl, Ti, Cr, Zn — экспериментальное исследование. Метод: ИСП-МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА.

## 7.3 Нейротрансмиттерный метаболизм

### 7.3.1 Введение

Нарушение биохимических процессов нейромедиаторов, как правило, развивается на фоне снижения функций биогенных аминов норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в структурах РАС мозга и лимбической системы. Это приводит к разобщению нейрофункциональных связей с гиппокампом — центром регуляции когнитивных процессов и эмоциональных реакций.

#### Варианты результатов:

- ↓ кинуреновой, ксантуреновой, хинолиновой кислот;
- ↓ гидроксифенилмолочной, гидроксифенилпировиноградной, гомогентизиновой, фенилмолочной кислот;
- ↓ дофамина, серотонина, адреналина, триптофана;
- ↓ ванилилмандельная кислота — катехоламины надпочечников, гомованилиновая (метаболизм дофамина) и 5-гидроксихинулускусная кислоты (метаболизм серотонина);
- ↓ глутамата, глутамина, аспартата, глицина, таурина;
- ↓ мелатонина;
- ↓ гистидина;
- повышение уровня антител к NMDA рецепторам — снижение синаптогенеза.

### 7.3.2 Метаболизм глутамата как нейромедиатора [42]

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором мозга. Высво-

бодившийся нейромедиатор глутамат захватывается астроцитами, где превращается в глутамин под действием глутаминсингтазы (GS), далее глутамин высвобождается во внеклеточное пространство, попадает в нейроны и преобразуется обратно в глутамат с помощью фосфат-активируемой глутаминазы (PAG). Данный механизм носит название глутаматно-глутаминовый цикл.

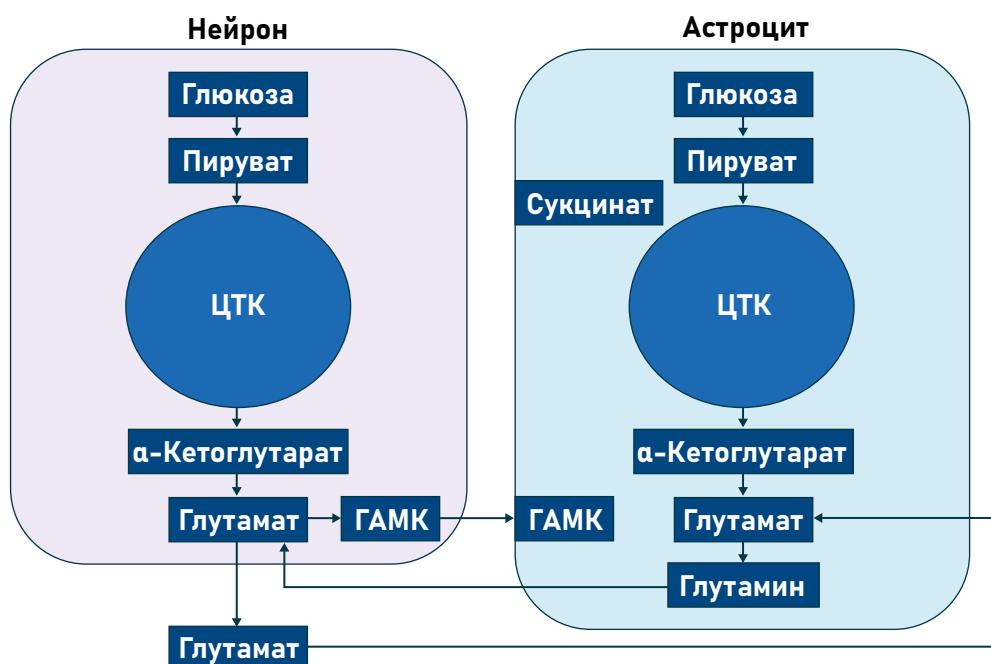
Глутамат-глутаминовый цикл очень активен, и глутамин, полученный из астроцитов, является количественно наиболее важным субстратом для пополнения нейронального пула глутамата.

Глюкоза является основным субстратом для синтеза глутамата. Более того, синтез и метаболизм глутамата тесно связаны с энергетическим метаболизмом как нейронов, так и астроцитов посредством ЦТК.

Астроциты экспрессируют пируваткарбоксилазу (PC), катализирующую превращение пирувата в оксалоацетат, который необходим для синтеза глутамата *de novo*. Этот путь отсутствует в нейронах, и пируват должен входить в ЦТК через пируватдегидрогеназу (PDH).

Глутамат связан с клеточным энергетическим метаболизмом через промежуточный продукт ЦТК  $\alpha$ -кетоглутарат, катализируемый несколькими ферментативными реакциями (двумя основными ферментами, опосредующими синтез и метаболизм глутамата в головном мозге, являются аспартатаминотрансфераза (ААТ) и глутаматдегидрогеназа (GDH)).

В условиях митохондриальных нарушений, которые обнаруживаются у пациентов с СХУ, нарушается глутаматно-глутаминовый цикл, и можно наблюдать симптомы когнитивного нарушения (проблемы с концентрацией, нарушение памяти, снижение внимания и т. д.) [42].



### 7.3.3 Метаболизм пути триптофан–серотонин–мелатонин как нейромедиаторный путь

Метаболизм триптофана осуществляется в трех направлениях:

1. Кинурениновый (основной) с образованием кинуреновой кислоты (является антагонистом рецептора NMDA глутамата) [43].
2. Серотониновый путь с образованием сначала серотонина (5-HT) и далее мелатонина.
3. Индолиновый путь с образованием индолевых производных, которые затем конъюгируют и выводятся с мочой.

Серотонин (5-HT) действует как важный нейромодулятор, обладающий как нонцицептивным, так и антиноцицептивным действием. Конкретный эффект зависит от типа рецептора, количества вещества и анатомической области, где происходит действие.

Серотонинергическая дисфункция является одной из гипотез развития СХУ, которая подтверждается эффективностью препаратов, изменяющих метаболизм серотонина. Низкий уровень синтеза серотонина (5-HT) может быть связан со снижением уровня мелатонина, что частично объясняет нарушения сна у этих пациентов [44].

С другой стороны, в исследовании [45] показали, что вызванное физической нагрузкой увеличение синтеза и высвобождения серотонина в нейронах из-за повышенного уровня триптофана может способствовать развитию утомления. Также сообщалось, что на транспорт триптофана через гематоэнцефалический барьер влияет концентрация ВСАА, которые транспортируются через одну и ту же систему-переносчик. Это указывает на то, что прием ВСАА снижает синтез серотонина в головном мозге, конкурируя с триптофаном за транспортер, пересекающий гематоэнцефалический барьер [46].

#### Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция

##### • Триптофан + и/или кинуреновая кислота — высокие уровни ↑↑

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин В<sub>3</sub> 50 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>3</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));
  - витамин В<sub>6</sub> 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»));
  - магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins)).

##### • Квинолиновая кислота — высокие уровни ↑↑

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин С, физиологическая потребность для взрослых — 100 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция — 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе витамин С

- (например, Vitamin C 500 mg Vegetable Capsules, Solgar));
- витамин Е, физиологическая потребность для взрослых — 15 мг ток. экв./сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.); коррекция — 100–300 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе витамин Е (например, Альфа-токоферола ацетат (витамин Е), Мелиген));
  - липоевая кислота — суточная потребность 30 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 85–100 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе α-липоевую кислоту (например, Альфа-липоевая кислота, Квадрат-С));
  - магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins));
  - глицин 100 мг 2–3 р/сут в течение 14–30 дней (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе глицина (например, Глицин, Биотики));
- › поиск активных воспалительных процессов вне данной патологии.
- **Ксантуреновая кислота — высокие уровни ↑↑**
  - › контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин В<sub>6</sub> 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

#### **7.3.4 Метаболизм γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) как нейромедиатора**

Аминокислота глутамат, которую мы рассматривали выше, является предшественником тормозного нейромедиатора ГАМК (γ-аминомасляной кислоты). ГАМК снижает уровень стресса, повышает спокойствие, улучшает сон и общее настроение.

В ГАМКергическом синапсе ГАМК синтезируется из глутамата под действием глутаматдекарбоксилазы (GAD). Далее ГАМК выходит в синаптическую щель, где в дальнейшем будет захватываться астроцитами и кatabолизироваться до сукцината, промежуточного продукта ЦТК [47].

На сегодняшний день существует гипотеза, в рамках которой считается, что в условиях умственной усталости при СХУ, информация, поступающая в мозг, расценивается как «новая», что ведет к активированию более крупных нейронных цепей. Это может привести к увеличению уровня глутамата и набуханию астроцитов с сопутствующим сокращением внеклеточного пространства [48]. Все это ведет к нарушению глутаматно-глутаминового цикла, что в дальнейшем может оказаться на снижении образования и передачи ГАМК. Было показано, что снижение уровня ГАМК участвует в когнитивных нарушениях и может быть связано с развитием умственной усталости [49].

**Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

- **γ-Аминомасляная кислота — высокие уровни ↑↑↑**
  - контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
    - витамин В<sub>6</sub> 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»));
    - α-кетоглутарат 300 мг/сут (например, Альфа-кетоглутаровая кислота, Kirkman Labs).

## 7.3.5 Дефицит отдельных нейропротективных и нейрорегуляторных аминокислот: глицин, таурин, серин и т. д.

**Глицин** — это аминокислота с простейшей структурой, которая является универсальной в организме. Например, внеклеточные структурные белки, такие как эластин и коллаген, состоят по большей части из глицина. В центральной нервной системе глицин играет важнейшую роль нейромедиатора, который повышает работоспособность, снимает эмоциональное напряжение, облегчает засыпание и нормализует сон [50]. Также глицин — коактиватор рецептора глутамата NMDA. Когда глицин связывается с тропными ему рецепторами, происходит уменьшение выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата), то есть происходит своеобразная «блокировка», и при этом повышается выработка главного тормозного нейромедиатора — ГАМК.

**Таурин** выполняет функцию тормозного нейротрансмиттера в ЦНС, его синтез осуществляется в астроцитах. Таурин также обладает антиоксидантными и противовоспалительными функциями [51]. Внеклеточный таурин связывается с рецепторами ГАМК и глицина, усиливая их ингибирующий эффект. Внутриклеточный таурин ингибирует высвобождение кальция из внутренних запасов, тем самым предотвращая ранний апоптоз [52].

**Серин** — это аминокислота, получаемая в организме в результате метаболизма глицина. Сообщалось, что добавление фосфатидилсерина, синтезируемого впоследствии серином, снижает ощущение усталости во время физических упражнений и повышает выносливость при физической нагрузке, следовательно, недостаток серина может быть также ассоциирован с СХУ [53]. Недостаточный уровень серина при нормальном уровне глицина может быть связан с дефицитом витамина В<sub>6</sub> [54].

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. K01.1 — биогенные амины: адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин в крови; и их метаболиты в моче. Метод: ВЭЖХ-МС/МС; ГХ-МС; ВЭЖХ-ЭХ. Материал: суточная моча, плазма крови с гепарином, сыворотка крови.
2. GH20 — мелатонин: суточный ритм секреции (4 порции) в слюне. Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Материал: слюна.
3. N27 — аминокислоты в плазме крови (48\* показателей). Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
4. V33 — витамин В<sub>6</sub> (пиридоксаль-5-фосфат) в плазме крови. Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА.
5. Ai59 — антитела IgG к NR2 субъединице NMDA рецептора глутамата. Метод: ИФА. Биоматериал: сыворотка крови.

## **Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

- **Глицин + и/или серин — низкие уровни ↓↓**
  - контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
    - треонин;
    - глицин или глицин + серин, 100 мг 2–3 р/сут в течение 14–30 дней (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе глицин (например, Глицин, Биотики)).
- **Таурин — низкие уровни ↓↓**
  - контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
    - витамин В<sub>6</sub> 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»));
    - холин — суточная потребность 500 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), профилактика — 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе холин (например, Холин GLS, ООО «Глобал Хэлфкеар»));
    - таурин 1000 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе таурин (например, Таурин 1000, ООО «Глобал Хэлфкеар»));
    - N-ацетилцистеин (NAC) 220 мг 3 р/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе NAC (например, NAC Complex, Nittany Pharmaceuticals Inc)).

### **7.3.6 Цикл мочевины (орнитиновый цикл)**

Одним из физиологических процессов в нашем организме, нарушение которого приводит к когнитивным нарушениям, является цикл мочевины (альтернативное название — «орнитиновый цикл»). В основе данного цикла лежат два важнейших физиологических процесса:

1. Детоксикация аммиака — связывание аммиака с орнитином (аминокислота) и образование мочевины, классического параметра биохимического анализа крови. Недостаточность интенсивности данного процесса приводит к повышению уровня аммиака и характеризуется термином «гипераммониемия». Сам процесс ассоциирован с мышцами, почками и печенью.
2. Вазодилатирующая функция (сосуды) — образование в ходе метаболизма цитруллина из аргинина — оксида азота (NO), что определяет физиологическое изменение просвета сосудов. Важнейшим ингибитором данного процесса выступает метилированная форма аргинина — асимметричный диметиларгинин (ADMA). Специфичным для почек является другая метилированная форма аргинина — симметричный диметиларгинин (SDMA).

В данном разделе фокус будет как на процессе детоксикации аммиака, а также, с целью более глубокой диагностики пациентов — и на процессе образования NO и, соответственно, оценке уровня ADMA, а также фонового процесса, связанного с SDMA и почками.

Токсичный аммиак, который образуется в результате деградации аминокислот

в печени, должен инактивироваться, преобразовываясь в мочевину. Накопление аммиака в результате нарушения цикла мочевины сильно влияет на функционирование ЦНС: судороги, когнитивные нарушения, в тяжелых случаях отек мозга, кома. При острой гипераммониемии происходит избыточная активация рецепторов NMDA, что приводит к гибели нейронов и астроцитов [55].

Аммиак способен свободно проникать через гематоэнцефалический барьер, при этом концентрация в мозге имеет тенденцию быть выше, чем в периферической крови. Далее аммиак может свободно превращаться в глутамин в астроцитах, тем самым оказывая еще более возбуждающее действие на ЦНС [56].

Аргинин — это незаменимая аминокислота, выполняющая различные функции в организме. Основных функций две — включение в цикл мочевины и синтез оксида азота под действием семейства синтаз оксида азота, содержащихся в эндотелиальных, нейрональных и индуцибелльных изоформах.

Роль оксида азота для сердечно-сосудистой системы хорошо изучена к настоящему времени. Это сосудорасширяющее тонизирующее действие, предотвращение развития атеросклероза, стимуляция ангиогенеза и пр., но переизбыток оксида азота может оказывать повреждающее действие, особенно в отношении ЦНС.

Есть данные, что в патогенезе СХУ принимает участие и оксид азота, как компонент окислительного стресса. Различные исследования показали активацию фермента синтазы оксида азота (NOS) у пациентов, страдающих от стресса и связанных с ним нарушений [57].

Регулирование количества оксида азота происходит с помощью ADMA, уровень которого может отражать повреждающее действие на нейроны оксида азота. Динамика уровня ADMA у пациентов с СХУ на данный момент не оценивалась, однако, известно, что у пациентов с мигренью (один из симптомов СХУ) было обнаружено повышение уровня ADMA, возможно, как компенсаторный механизм на повышение уровня оксида азота [58].

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. OP02 — органические кислоты в моче — выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей) в моче. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: разовая моча с заморозкой.
2. N27 — аминокислоты в плазме крови (48\* показателей). Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
3. N26 — метилированные производные аргинина: монометиларгинин (MMA), асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA) — в плазме крови. Метод: ВЭЖХ-МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА.

## Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция

- Аргинин — низкие уровни ↓↓
  - L-аргинин 3000 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе аргинин (например, Доппельгерц®V.I.P L-Аргинин, Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ)).
- Орнитин — низкие уровни ↓↓

- › L-аргинин, рекомендуется снизить дозировку;
- › контроль уровня пролина.
- **Цитруллин — низкие уровни ↓↓**
  - › L-аргинин, рекомендуется снизить дозировку;
  - › цитруллина малат — 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе цитруллина малат (например, L-Citrulline, ООО «Глобал Хэлфкеар»));
- **Цитруллин — высокие уровни ↑↑↑**
  - › контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
    - магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins));
    - аспарагиновая кислота, 1000 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе аспарагиновую кислоту (например, Аспарагиновая кислота с витамином D<sub>3</sub>, ООО «Глобал Хэлфкеар»)).

## 7.4 Эндокринная регуляция

### 7.4.1 Щитовидная железа

К гормонам щитовидной железы относятся тироксин и трийодтиронин, которые представляют собой йодированные производные аминокислоты тирозина.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси отражается в гормональных нарушениях, обнаруживаемых при СХУ. Наличие апоптозных клеток щитовидной железы (в результате митохондриальной дисфункции) объясняет низкие уровни трийодтиронина и тироксина в сыворотке пациентов с СХУ после перенесенного SARS-CoV-2 [59].

Гипотериоз может приводить к когнитивным нарушениям (их мы наблюдаем у пациентов с СХУ), также когнитивные нарушения были обнаружены у пациентов с гипертиреозом [60]. Это может быть обосновано участием гормонов щитовидной железы в окислительном стрессе [61].

Также была обнаружена корреляция между уровнем гормонов щитовидной железы и уровнем глутамата. Гормон трийодтиронин индуцирует экспрессию транспортеров глутамата Glast и Glt1, тем самым ускоряя выведение глутамата из клеток [62].

Например, снижение уровней глутаматергических метаболитов в медиальной префронтальной коре, а также чрезмерные уровни глутамата в кровообращении были связаны с депрессивными и биполярными расстройствами [63].

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. N27 — аминокислоты в плазме крови (48\* показателей). Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
2. G60-01 — гормоны щитовидной железы и их метаболиты (3 показателя). Метод: ВЭЖХ-МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА.
3. MV12 — щитовидная железа (I, Se, Mg, Cu; витамин B6). Метод: ВЭЖХ-МС/МС; ИСП-МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА, сыворотка крови.

# АСТЕНИЯ / СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

316

**Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

• **Глутаминовая кислота — низкие уровни ↓↓**

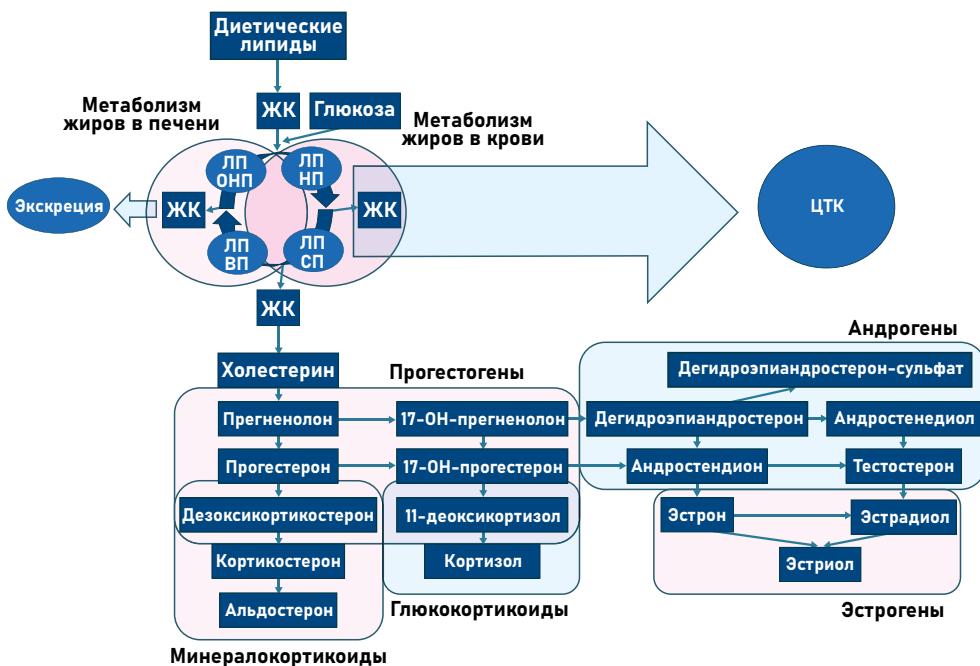
- диета с низким содержанием белка и высоким содержанием сложных углеводов;
- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - α-кетоглутарат ( $\alpha$ -кетоглутаровая кислота) 300 мг/сут (например, Альфа-кетоглутаровая кислота, Kirkman Labs);
  - витамин  $B_6$  5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе  $B_6$  (например, Магний  $B_6$  ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

• **Глутаминовая кислота — высокие уровни ↑↑**

- избегать потребления глутамата (например, глутамата натрия);
- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин  $B_3$  50 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе  $B_3$  (например, B Complex Vegetable Capsules, Solgar));
  - витамин  $B_6$  5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе  $B_6$  (например, Магний  $B_6$  ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

## 7.4.2 Стероидогенез

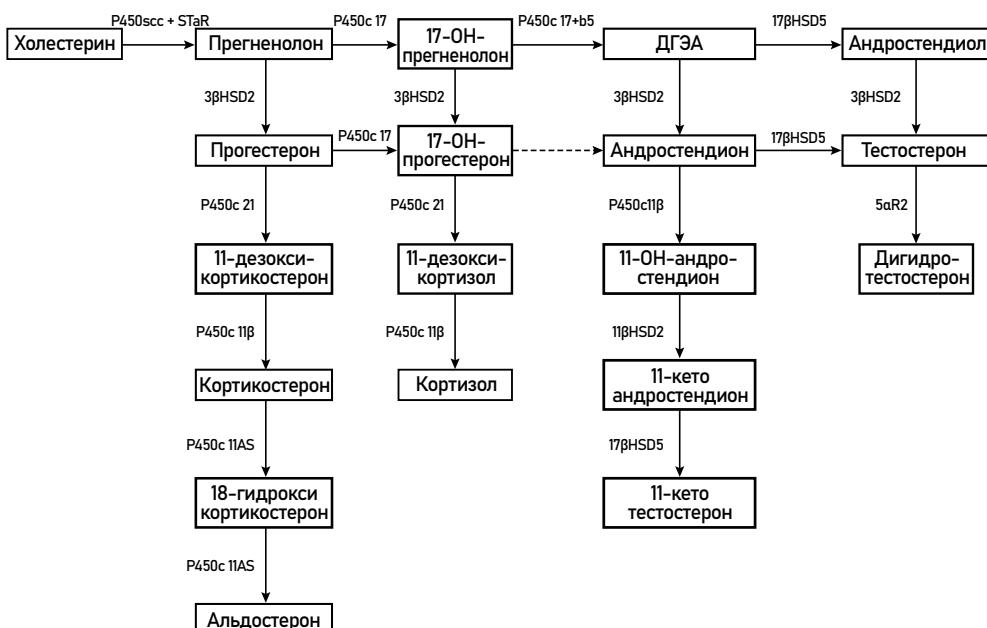
Стероидогенез — это процесс, начинающийся с дальнейшего метаболизма холестерина до образования различных стероидных гормонов.



\*ЖК — жирные кислоты; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПСП — липопротеины средней плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Надпочечники могут синтезировать холестерин *de novo* из ацетата, но большая часть холестерина поступает из липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) плазмы, которые, в свою очередь, появляются из холестерина из пищи, поступающей в кишечник.

Первый этап стероидогенеза происходит в митохондриях, куда попадает холестерин под действием стероидогенного острого регуляторного пептида (StaR=STARD1) [64]. Следующей и решающей фазой стероидогенеза является участие холестерина в процессе синтеза гормонов путем расщепления боковой цепи под действием фермента P450ccc (цитохром P450-зависимая монооксигеназа).



В результате этой реакции холестерин превращается в прогненолон, который находится в митохондриях. Прегненолон транспортируется из митохондрий в ЭПС (эндоплазматическая сеть), где и продолжается процесс стероидогенеза. Экспрессия P450ccc индуцируется цАМФ в надпочечниках, семенниках и яичниках [65].

В корковом слое надпочечников происходит выработка стероидных гормонов, таких как кортизол, альдостерон, андрогены. Кортизол стимулирует процесс глюконеогенеза из аминокислот, способствует накоплению гликогена в печени, повышает уровень гликемии и снижает использование глюкозы в периферических тканях, играет важную роль в адаптации к стрессу [66]. Так как секреция кортизола зависит от циркадных ритмов, то у пациентов с СХУ, у которых наблюдаются нарушения сна, будет нарушена и секреция кортизола.

Уровни кортизола у разных пациентов с СХУ могут отличаться, например, одни авторы по результатам исследований утверждают, что уровни кортизола были нормальными у пациентов с СХУ, в то время как другие авторы сообщили, что у их пациентов с СХУ был гипокортизолизм [67].

## 7.4.2.1 Лабораторные показатели (контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости):

- кортизол в слюне, кортизол в моче, андрогены, эстрогены в крови, моче, слюне;
- йод, селен, магний, медь, витамин В<sub>6</sub> в крови;
- тирозин, фенилаланин, гистидин в крови.

## 7.4.2.2 Варианты результатов (контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости):

- ↓ кортизола, нарушение суточной секреции кортизола;
- ↓ других стероидных гормонов;
- ↓ тирозина, фенилаланина, гистидина;
- ↓ эссенциальных минералов и витаминов;

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. GH37 — кортизол, кортизон, 6-гидроксикортизол и их соотношения в моче. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: суточная моча.
2. N27 — аминокислоты в плазме крови (48\* показателей). Метод: ВЭЖХ-МС/МС. Биоматериал: плазма крови с ЭДТА.
3. GH31 — эстрогены и их метаболиты. Метод: ВЭЖХ-МС/МС; ГХ-МС. Биоматериал: суточная моча.
4. GH32 — андрогены и их метаболиты (8 показателей) в моче. Метод: ГХ-МС. Биоматериал: суточная моча.

## 7.5 Нарушения в работе желудочно-кишечного тракта

Изменения кишечной микробиоты уже были обнаружены в нескольких исследованиях пациентов с СХУ. По сравнению со здоровыми людьми, микробный дисбиоз, наблюдаемый у пациентов с СХУ, характеризовался снижением бактериального разнообразия, чрезмерным представительством предполагаемых пропротивоспалительных видов и снижением количества предполагаемых противовоспалительных видов [68].

В исследовании пациентов с СХУ было обнаружено истощение количества микробов, синтезирующих бутират (относится к короткоцепочечным жирным кислотам КЦЖК), включая *Roseburia* и *F. prausnitzii*. Бутират является основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки и одним из основных кишечных противовоспалительных метаболитов [69].

Нарушение микробиома может быть по-разному связано с путями прогрессирования заболевания, взаимодействуя с другими системами (иммунной, нейроэндокринной и митохондриальной), приводя организм к стойкому дисбалансу. Хотя исследования на сегодняшний день часто сообщают о противоречивых результатах, дисбиоз микробиома у пациентов с СХУ очевиден.

Вместе с тем необходимо контролировать и другие вещества в цикле метаболизма триптофана: кинуреновую, квинолиновую, ксантуреновую кислоты.

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. ОР04 — маркеры дисбиоза (арабиноза, арабинитол) в моче. Биоматериал: разовая моча.
2. ММ01 — ТМА, ТМАО и их соотношение в крови. Метод: ВЭЖХ-МС. Биоматериал: кровь с ЭДТА,
   
или
   
ММ02 — ТМА, ТМАО и их соотношение в моче. Метод: ВЭЖХ-МС. Биоматериал: разовая моча.
3. ММ03 — короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в моче (10 показателей).
   
Метод: ГХ-МС/ГХ-ПИД. Биоматериал: разовая моча с заморозкой.

Определение уровней ТМА и ТМАО возможно в образцах как крови, так и мочи. Дискуссия относительно предпочтений к биоматериалу для определения уровней этих показателей остается открытой [70, 71].

### **Маркеры метаболических нарушений, их возможные сопутствующие причины и лекарственная коррекция**

- **Триптофан и/или кинуреновая кислота — высокие уровни ↑↑↑**

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин В<sub>3</sub> — суточная потребность 20 мг ниацин.экв./сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 50 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>3</sub> (например, В Complex Vegetable Capsules, Solgar));
  - витамин В<sub>6</sub> — суточная потребность 2 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).
  - магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins)).

- **Квинолиновая кислота — высокие уровни ↑↑↑**

- контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
  - витамин С, физиологическая потребность для взрослых — 100 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция — 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе С (например, Vitamin C 500 mg Vegetable Capsules, Solgar));
  - витамин Е, физиологическая потребность для взрослых — 15 мг ток. экв./сутки (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.); коррекция — 100–300 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе витамин Е (например, Альфа-токоферола ацетат (витамин Е), Мелиген));
  - липоевая кислота — суточная потребность 30 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 85–100 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе липоевой кислоты (например, Альфа-токоферола ацетат (витамин Е), Мелиген)).

- стрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе а-липоевую кислоту (например, Альфа-липоевая кислота, Квадрат-С));
- магний 500 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе магний (например, Магний-500, Nature's Bounty, Ins));
  - глицин 100 мг 2–3 р/сут в течение 14–30 дней (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе глицина (например, Глицин, Биотики));
- › поиск активных воспалительных процессов вне данной патологии.

- **Ксантуреновая кислота — высокие уровни ↑↑**

- › контроль уровней и фармакологическая коррекция при необходимости:
- витамин В<sub>6</sub> — суточная потребность 2 мг/сут (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. ГСЭН РФ, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2021 г.), коррекция дефицита — 5,1 мг/сут (на основании данных зарегистрированной на территории РФ БАД, содержащей в составе В<sub>6</sub> (например, Магний В<sub>6</sub> ВИТАНИУМ, ООО «ВТФ»)).

## 7.6 Дефицит железа и развитие СХУ

В главе 7.3. рассматривался нейромедиаторный путь «триптофан–серотонин» (мелатонин в этой главе не рассматривается), здесь же мы сконцентрируемся на метаболизме железа и влиянии его на уровень серотонина.

На сегодняшний день данные по взаимосвязи дефицита железа и уровня серотонина также противоречивы. В одном из исследований отмечалась корреляция между снижением уровня железа и железодефицитной анемией (ЖДА), и повышением уровня серотонина по сравнению с контрольной группой без ЖДА.

С другой стороны, в ряде исследований отмечается снижение уровня серотонина и железа, ассоциированных с симптомами хронической усталости [72]. Объяснение может заключаться в метаболизме превращения триптофана в серотонин, связанный с железозависимой триптофандигидроксилазой. Следовательно, при дефиците железа может наблюдаться неэффективный синтез серотонина и повышение уровня триптофана.

Диагностические тесты (по каталогу международной лаборатории ООО «Хромолаб», [www.chromolab.ru](http://www.chromolab.ru), головной офис — г. Москва):

1. Ir31 — гематологический (диагностика анемий). Биоматериал: кровь с ЭДТА, сыворотка крови.
2. K01.1 — биогенные амины: адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин в крови; и их метаболиты в моче. Метод: ВЭЖХ-МС/МС; ГХ-МС; ВЭЖХ-ЭХ. Материал: суточная моча, плазма крови с гепарином, сыворотка крови.

## 8. Примеры диагностических сценариев в формате клинической метаболомики

Сценарии	1	2	3
Лабораторный тест	Контроль компенсации астении (сокращенный)	Контроль компенсации астении (полный)	Прогностическая оценка астении (может сочетаться со сценариями 1 и 2)
Аминокислоты в плазме	X		
Органические кислоты в моче	X		
Глюкоза в крови	X		
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	X		
Чекап инсулинорезистентности, базовый		X	
Полиненасыщенные (эссенциальные) жирные кислоты (ЖКК) семейства омега-3 и омега-6 в сыворотке крови		X	
Ацилкарнитины в плазме крови			X
Оксидативный стресс (коэнзим Q <sub>10</sub> , витамин С, витамин Е, витамин А, малоновый диальдегид (МДА), глутатион свободный, β-каротин)			X
Эссенциальные и токсичные микроэлементы в сыворотке крови (n=23)		X	
Биогенные амины: адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин			X
Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксаль-5-фосфат)			X
Мелатонин в слюне			X
Антитела IgG к NR2-субъединице NMDA рецептора глутамата			X
Метилированные производные аргинина: MMA, ADMA, SDMA	X		
Гормоны щитовидной железы и их метаболиты		X	
Щитовидная железа (I, Se, Mg, Cu; витамин В <sub>6</sub> )			X
Кортизол, кортизон, 6-гидроксикортизол и их соотношения в моче			X
Эстрогены и их метаболиты			X
Андрогены и их метаболиты			X
Маркеры дисбиоза (арabinоза, арабинитол) в моче		X	
TMA, TMAO и их соотношение в крови или	X		
TMA, TMAO и их соотношение в моче			
Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в моче			X
Гематологический (диагностика анемий)			X

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общественная организация «Российское общество психиатров» (РОП). URL: <https://psychiatr.ru/education/slide/112>.
2. Клинические рекомендации: Старческая астения. 2020.
3. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции. РМЖ. 2018;4(II):80–84.
4. Bateman L., Bested A.C., Bonilla H.F., Chheda B.V., Chu L., Curtin J.M., Dempsey T.T., Dimmock M.E., Dowell T.G., Felsenstein D., Kaufman D.L., Klimas N.G., Komaroff A.L., Lapp C.W., Levine S.M., Montoya J.G., Natelson B.H., Peterson D.L., Podell R.N., Rey I.R., Ruhoy I.S., Vera-Nunez M.A., Yellman B.P. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2021;96(11):2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34454716.
5. Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И. Астенический синдром в практике педиатра. МС. 2016;16.
6. Friedberg F., Bateman L., Bested A.C. et al; International Association for Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a primer for clinical practitioners. IACFS/ME 2014 PDF.
7. Naess H., Nyland M., Hausken T., Follestad I., Nyland H.I. Chronic fatigue syndrome after Giardia enteritis: clinical characteristics, disability and long-term sickness absence. BMC Gastroenterol. 2012;12:13. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-13>. PMID: 22316329; PMCID: PMC3292445.
8. Di Luca D., Zorzenon M., Mirandola P., Colle R., Botta G.A., Cassai E. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome. J Clin Microbiol. 1995;33(6):1660–1661. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.6.1660-1661.1995>. PMID: 7650209; PMCID: PMC228240.
9. Шишкова В.Н., Мартынов А.И., Драницына Б.Г., Имамгаязова К.Э., Капустина Л.А. Вопросы коррекции астении в условиях реальной клинической практики у пациентов терапевтического профиля. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 2022;7.
10. Wyller V.B., Eriksen H.R., Malterud K. Can sustained arousal explain the chronic fatigue syndrome? Behav Brain Funct. 2009;5:10. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-10>. PMID: 19236717; PMCID: PMC2654901.
11. National Academies Sciences Engineering Medicine. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis is a legitimate disease that needs proper diagnosis and treatment, says IOM; report identifies five symptoms to diagnose disease. 2015.
12. Рекомендации Коалиции клиницистов США по тестированию при подозрении на МЭ/СХУ. 2021. URL: <https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-testing-recs-v1>.
13. Bateman L., Bested A.C., Bonilla H.F., Chheda B.V., Chu L., Curtin J.M., Dempsey T.T., Dimmock M.E., Dowell T.G., Felsenstein D., Kaufman D.L., Klimas N.G., Komaroff A.L., Lapp C.W., Levine S.M., Montoya J.G., Natelson B.H., Peterson D.L., Podell R.N., Rey I.R., Ruhoy I.S., Vera-Nunez M.A., Yellman B.P. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2021;96(11):2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34454716.
14. Арцимович Н.Г., Галушкина Т.С. Синдром хронической усталости. М., 2001.
15. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М., 2006.
16. Vanuxem P. Ammonium et fatigue. Asthenics physiques. Ed. by Serratrice G. 1990;49–57.
17. Wyller V.B., Eriksen H.R., Malterud K. Can sustained arousal explain the chronic fatigue syndrome? Behav Brain Funct. 2009;5:10. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-10>. PMID: 19236717; PMCID: PMC2654901.
18. Maes M., Yirmiya R., Noraberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., Kubera M., Bob P., Lerer B., Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. Metab Brain Dis. 2009;24(1):27–53. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9118-1>. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19085093.

19. Zhang X., Yoshihara K., Miyata N., Hata T., Altaisaikhan A., Takakura S., Asano Y., Izuno S., Sudo N. Dietary tryptophan, tyrosine, and phenylalanine depletion induce reduced food intake and behavioral alterations in mice. *Physiol Behav.* 2022;244:113653. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113653>. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34800493.
20. Wyller V.B., Vitelli V., Sulheim D., Fagermoen E., Winger A., Godang K., Bollerslev J. Altered neuroendocrine control and association to clinical symptoms in adolescent chronic fatigue syndrome: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2016;14(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0873-1>. Erratum in: *J Transl Med.* 2017;15(1):157. PMID: 27149955; PMCID: PMC4858924.
21. D'Aniello S., Somorjai I., Garcia-Fernández J., Topo E., D'Aniello A. D-aspartic acid is a novel endogenous neurotransmitter. *FASEB J.* 2011;25(3):1014–1027. <https://doi.org/10.1096/fj.10-168492>. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21163862.
22. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2006;98(3):641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>. Epub 2006 Jun 19. PMID: 16787421.
23. Andersen J.V., Markussen K.H., Jakobsen E., Schousboe A., Waagepetersen H.S., Rosenberg P.A., Aldana B.I. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology.* 2021;196:108719. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108719>. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34273389.
24. Hadrevi J., Ghafouri B., Sjörs A., Antti H., Larsson B., Crenshaw A.G., Gerdle B., Hellström F. Comparative metabolomics of muscle interstitium fluid in human trapezius myalgia: an in vivo microdialysis study. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(12):2977–2989. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2716-6>. PMID: 24078209; PMCID: PMC3828502.
25. Maes M., Twisk F.N. Why myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) may kill you: disorders in the inflammatory and oxidative and nitrosative stress (IO&NS) pathways may explain cardiovascular disorders in ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(6):677–693. PMID: 20038921.
26. Myhill S., Booth N.E., McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(1):1–16. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19436827; PMCID: PMC2680051.
27. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Лекция 13. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;2:60–63.
28. Opie L. The heart. Physiology and metabolism. New York. 1991;29–31.
29. Ржешевский А.В. Снижение синтеза ATP и дисфункция биологических мембран. Биохимия. 2014;10:1300–1315.
30. Castro-Marrero J., Cordero M.D., Sáez-Francas N., Jimenez-Gutierrez C., Aguilar-Montilla F.J., Aliste L., Alegre-Martin J. Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(15):1855–1860. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5346>. Epub 2013 May 29. PMID: 23600892.
31. Hung C.H., Tsai M.H., Wang P.S., Liang F.W., Hsu C.Y., Lee K.W., Fong Y.O., Han D.S., Lee C.H., Lai C.L., Chen C.C. Oxidative stress involves phenotype modulation of morbid soreness symptoms in fibromyalgia. *RMD Open.* 2023;9(1):e002741. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002741>. PMID: 36918228; PMCID: PMC10016302.
32. Hung C.H., Tsai M.H., Wang P.S., Liang F.W., Hsu C.Y., Lee K.W., Fong Y.O., Han D.S., Lee C.H., Lai C.L., Chen C.C. Oxidative stress involves phenotype modulation of morbid soreness symptoms in fibromyalgia. *RMD Open.* 2023;9(1):e002741. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002741>. PMID: 36918228; PMCID: PMC10016302.
33. Fernandez-Araque A., Verde Z., Torres-Ortega C., Sainz-Gil M., Velasco-Gonzalez V., González-Bernal J.J., Mielgo-Ayuso J. Effects of antioxidants on pain perception in patients with fibromyalgia — a systematic review. *J Clin Med.* 2022;11(9):2462. <https://doi.org/10.3390/jcm11092462>. PMID: 35566585; PMCID: PMC9099826.
34. Kurup R.K., Kurup P.A. Isoprenoid pathway dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Acta Neuropsychiatr.* 2003;15(5):266–273. <https://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2003.00045.x>. PMID: 26983655.

# АСТЕНИЯ / СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

35. Castro-Marrero J., Cordero M.D., Sáez-Francas N., Jimenez-Gutierrez C., Aguilar-Montilla F.J., Aliste L., Alegre-Martin J. Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(15):1855–1860. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5346>. Epub 2013 May 29. PMID: 23600892.
36. Barletta M.A., Marino G., Spagnolo B., Bianchi F.P., Falappone P.C.F., Spagnolo L., Gatti P. Coenzyme Q<sub>10</sub> + α-lipoic acid for chronic COVID syndrome. *Clin Exp Med.* 2023;23(3):667–678. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00871-8>. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994177; PMCID: PMC9395797.
37. San Mauro I., Lopez S., Collado L., Sanz S., Garican E. Anti-inflammatory and antioxidant feeding and supplementation may serve as adjuvants in women with fibromyalgia. *J. Nutr Intermed Metab.* 2019;15:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.11.002>.
38. Higgins M.R., Izadi A., Kaviani M. Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin E and C supplementation. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(22):8452. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228452>. PMID: 33203106; PMCID: PMC7697466.
39. Tosato M., Calvani R., Picca A., Ciccarello F., Galluzzo V., Coelho-Júnior H.J., Di Giorgio A., Di Mario C., Gervasoni J., Gremese E., Leone P.M., Nesci A., Paglionico A.M., Santoliquido A., Santoro L., Santucci L., Tolusso B., Urbani A., Marini F., Marzetti E., Landi F. Gemelli against COVID-19 post-acute care team. Effects of L-arginine plus vitamin C supplementation on physical performance, endothelial function, and persistent fatigue in adults with long COVID: a single-blind randomized controlled trial. *Nutrients.* 2022;14(23):4984. <https://doi.org/10.3390/nu14234984>. PMID: 36501014; PMCID: PMC9738241.
40. Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014;1:14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.
41. Castro-Marrero J., Zaragoza M.C., Lopez-Vilchez I., Galmés J.L., Cordobilla B., Maurel S., Domingo J.C., Alegre-Martín J. Effect of melatonin plus zinc supplementation on fatigue perception in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1010. <https://doi.org/10.3390/antiox10071010>. PMID: 34201806; PMCID: PMC8300692.
42. Andersen J.V., Markussen K.H., Jakobsen E., Schousboe A., Waagepetersen H.S., Rosenberg P.A., Aldana B.I. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology.* 2021;196:108719. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108719>. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34273389.
43. Colle R., Masson P., Verstuyft C., Feve B., Werner E., Boursier-Neyret C., Walther B., David D.J., Boniface B., Falissard B., Chanson P., Corruble E., Becquemont L. Peripheral tryptophan, serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: a case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(2):112–117. <https://doi.org/10.1111/pcn.12944>. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31599111.
44. Paredes S., Cantillo S., Candido K.D., Knezevic N.N. An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5729. <https://doi.org/10.3390/ijms20225729>. PMID: 31731606; PMCID: PMC6888666.
45. Fernstrom J.D., Fernstrom M.H. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *J Nutr.* 2006;136(2):553S–559S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.2.553S>. PMID: 16424146.
46. Tsuda Y., Yamaguchi M., Noma T., Okaya E., Itoh H. Combined effect of arginine, valine, and serine on exercise-induced fatigue in healthy volunteers: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. *Nutrients.* 2019;11(4):862. <https://doi.org/10.3390/nu11040862>. PMID: 30999554; PMCID: PMC6549401.
47. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2006;98(3):641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>. Epub 2006 Jun 19. PMID: 16787421.
48. Sykova E. Glial diffusion barriers during aging and pathological states. *Prog Brain Res.* 2001;32:339–363. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(01\)32087-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)32087-3). PMID: 11545002.
49. Rönnbäck L., Johansson B. Long-lasting pathological mental fatigue — a dysfunction in glutamate neurotransmission? *Front Behav Neurosci.* 2022;15:791984. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.791984>. PMID: 35173592; PMCID: PMC8841553.

50. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>. Epub 2017 Mar 1. Erratum in: *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022:9857645. PMID: 28337245; PMCID: PMC5350494.
51. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids.* 2012;42(6):2223–2232. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0962-7>. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21691752.
52. Ramirez-Guerrero S., Guardo-Maya S., Medina-Rincon G.J., Orrego-González E.E., Cabezas-Pérez R., González-Reyes R.E. Taurine and astrocytes: a homeostatic and neuroprotective relationship. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:937789. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.937789>. PMID: 35866158; PMCID: PMC9294388.
53. Kingsley M.I., Miller M., Kilduff L.P., McEneny J., Benton D. Effects of phosphatidylserine on exercise capacity during cycling in active males. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(1):64–71. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000183195.10867.d0>. PMID: 16394955.
54. Ramos R.J., Pras-Raves M.L., Gerrits J. et al. Vitamin B<sub>6</sub> is essential for serine de novo biosynthesis. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:883–891. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0061-3>.
55. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* 2003;162(6):410–416. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1188-9>. Epub 2003 Mar 27. PMID: 12684900.
56. Norenberg M.D., Rao K.V., Jayakumar A.R. Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):303–318. <https://doi.org/10.1007/s11011-005-7911-7>. PMID: 16382341.
57. Kumar A., Garg R., Gaur V., Kumar P. Nitric oxide modulation in protective role of antidepressants against chronic fatigue syndrome in mice. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(3):324–329. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.81506>. PMID: 21713041; PMCID: PMC3113388.
58. Uzar E., Evliyaoglu O., Toprak G., Acar A., Yucel Y., Calisir T., Cevik M.U., Tasdemir N. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain.* 2011;12(2):239–243. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0323-7>. Epub 2011 Feb 27. PMID: 21359872; PMCID: PMC3072497.
59. Wei L., Sun S., Xu C.H., Zhang J., Xu Y., Zhu H., Peh S.C., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007;38(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>. Epub 2006 Sep 25. PMID: 16996569; PMCID: PMC7112059.
60. Przybylak M., Grabowski J., Bidzan L. Cognitive functions and thyroid hormones secretion disorders. *Psychiatr Pol.* 2021;55(2):309–321. (English, Polish.) <https://doi.org/10.12740/PP/112470>. Epub 2021 Apr 30. PMID: 34365481.
61. Villanueva I., Alva-Sanchez C., Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:218145. <https://doi.org/10.1155/2013/218145>. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24386502; PMCID: PMC3872098.
62. Alcaide Martin A., Mayerl S. Local thyroid hormone action in brain development. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12352. <https://doi.org/10.3390/ijms241512352>. PMID: 37569727; PMCID: PMC10418487.
63. Gruenbaum B.F., Zlotnik A., Frenkel A., Fleidervish I., Boyko M. Glutamate efflux across the blood-brain barrier: new perspectives on the relationship between depression and the glutamatergic system. *Metabolites.* 2022;12(5):459. <https://doi.org/10.3390/metabo12050459>. PMID: 35629963; PMCID: PMC9143347.
64. Тугаева К.В., Случанко Н.Н. Стероидогенный регуляторный белок: особенности структуры, функционирования и регуляции. Успехи биологической химии. 2019;59:473–512.
65. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011;32(1):81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>. Epub 2010 Nov 4. Erratum in: *Endocr Rev.* 2011;32(4):579. PMID: 21051590; PMCID: PMC3365799.
66. Гайсина Л.Р., Сейфуллаева Г.Р., Устинова С.М. Биохимия стероидных гормонов. Казанский федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра внутренних болезней. Казань. 2022.

## АСТЕНИЯ / СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

326

67. Baschetti R. Chronic fatigue syndrome, exercise, cortisol and lymphadenopathy. *J Intern Med.* 2005;258(3):291–292. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01526.x>. PMID: 16115307.
68. Giloteaux L., Goodrich J.K., Walters W.A., Levine S.M., Ley R.E., Hanson M.R. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome.* 2016;4(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0171-4>. PMID: 27338587; PMCID: PMC4918027.
69. Xiong R., Gunter C., Fleming E., Vernon S.D., Bateman L., Unutmaz D., Oh J. Multi-'omics of gut microbiome-host interactions in short- and long-term myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Cell Host Microbe.* 2023;31(2):273–287.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.01.001>. PMID: 36758521; PMCID: PMC10353054.
70. Lombardo M., Aulisa G., Marcon D., Rizzo G., Tarsisano M.G., Di Renzo L., Federici M., Caprio M., De Lorenzo A. Association of urinary and plasma levels of trimethylamine N-oxide (TMAO) with foods. *Nutrients.* 2021;13(5):1426.
71. Chang Y.C., Chu Y.H., Wang C.C., Wang C.H., Tain Y.L., Yang H.W. Rapid detection of gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide for chronic kidney disease prevention. *Biosensors (Basel).* 2021;11(9):339. <https://doi.org/10.3390/bios11090339>. PMID: 34562929; PMCID: PMC8469701.
72. Zuo L.J., Yu S.Y., Hu Y., Wang F., Piao Y.S., Lian T.H., Yu Q.J., Wang R.D., Li L.X., Guo P., Du Y., Zhu R.Y., Jin Z., Wang Y.J., Wang X.M., Chan P., Chen S.D., Wang Y.J., Zhang W. Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: relevant to mental fatigue of Parkinson disease. *Sci Rep.* 2016;6(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41598-016-0018-z>. PMID: 28442790; PMCID: PMC5431345.

Это первое учебное пособие по клинической метаболомике, которая представляет собой новое и быстро развивающееся направление в медицине, изучающее связь специфических биохимических метаболитов и их роль в патогенезе многих заболеваний. Она становится особенно значимой для специалистов различных терапевтических и хирургических специальностей. Потому что рассматривая подходы к лечению пациента с позиции клинической метаболомики, специалисты могут лучше понять патофизиологию различных заболеваний и на основании этой информации внедрить персонализированный подход к лечению, подобрать индивидуализированные протоколы терапии и профилактики, а в дальнейшем и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Кроме того, подходы клинической метаболомики могут использоваться для раннего выявления заболеваний, что позволяет контролировать процесс до его клинической манифестации. Анализ данных метаболитов может помочь в оценке рисков заболеваний, а также выявлении коморбидных состояний.

Клиническая метаболомика может значительно изменить подход к лечению и профилактике заболеваний за счет переосмысливания фармакологических точек приложения у пациента. Она создает возможности для более глубокого понимания здоровья пациента и позволяет врачам принимать более точные решения о тактике лечения.

Учебное пособие предназначено для практикующих специалистов различных медицинских направлений и руководителей клиник, готовых работать в области профилактической и персонализированной медицины.

ISBN 978-5-6052525-2-8



9 785605 252528 >



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАБОЛОМИКИ,  
ГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОЛОГИИ

**«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)**