

ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

МЕТАБОЛОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Дрягина Н.В.¹, Кондратьева Е.А.¹, Дубровский Я.А.², Кондратьев А.Н.¹

¹РНХИ им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Метаболом представляет собой полный набор малых молекул в организме: пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, биогенные амины, витамины, минералы, а также любые химические соединения, с которыми человек контактирует, включая пищевые добавки, лекарства, косметические средства, токсины. Метаболомика — это комплексное изучение всех метаболитов, присутствующих в биологической системе. Эта наука стала реальностью благодаря развитию двух современных технологических платформ: масс-спектрометрии по уникальному для каждого метаболита соотношению массы и заряда, позволяющей идентифицировать тысячи соединений в одном образце, и спектроскопии ядерного магнитного резонанса, дающей возможность определять метаболиты в спектральных массивах посредством сдвига их сигнала относительно эталонного сигнала.

В обзоре даны понятия метабомики и метаболома, представлены методы исследования и интерпретации данных, рассмотрены основные применения метабомики в области диагностики заболеваний ЦНС, поиска прогностических маркеров и новых терапевтических мишеней, описан метаболический состав спинномозговой жидкости в норме и его изменения при патологии.

Ключевые слова: метабомика; метаболиты; неврологические заболевания; цереброспинальная жидкость; кровь; обзор.

Для цитирования: Дрягина Н.В., Кондратьева Е.А., Дубровский Я.А., Кондратьев А.Н. Метаболом головного мозга. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):4–12. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-4-12.

Для корреспонденции: Дрягина Наталья Владимировна — заведующая клинико-диагностической лабораторией с экспресс-группой, старший научный сотрудник группы по изучению «малого сознания» РНХИ им. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; e-mail: nvdryagina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/19.

Информация об авторах

Дрягина Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Кондратьева Е.А., <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Дубровский Я.А., <https://orcid.org/0000-0003-4510-5327>

Кондратьев А.Н., <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

METABOLOME OF THE BRAIN

Dryagina N.V.¹, Kondratyeva E.A.¹, Dubrovskii Ya.A.², Kondratyev A.N.¹

¹RNSI n.a. A.L. Polenov at Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

A metabolome is a set of small molecules in the body: peptides, lipids, amino acids, nucleic acids, carbohydrates, biogenic amines, vitamins, minerals, as well as any chemical compounds that a person comes into contact with, including nutritional supplements, medicines, cosmetics, toxins. Metabolomics is a study of all the metabolites present in the biological system. This science has become a reality due to the development of two modern technological platforms: mass spectrometry, the unique mass-charge ratio for each metabolite that identifies thousands of compounds in one sample, and nuclear magnetic resonance spectroscopy, which makes it possible to determine metabolites in spectral arrays by shifting their signal relative to reference signal. The concepts of metabolomics and metabolome are given in the review, the methods of research and data interpretation are presented, the main applications of metabolomics in the field of diagnosis of central nervous system diseases. The search for prognostic markers and new therapeutic targets, the metabolic composition of cerebrospinal fluid in the normal state and its changes in pathology are described.

Keywords: metabolomics; metabolites; disorders of consciousness; cerebrospinal fluid; blood; review.

For citation: Dryagina N.V., Kondratyeva E.A., Dubrovskii Ya.A., Kondratyev A.N. Metabolome of the Brain. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):4–12. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-4-12.

For correspondence: Natalia Dryagina — head of clinical diagnostic laboratory with express group, senior researcher at the «minimally conscious state» study group, Russian Neurosurgical Research Institute n.a. A.L. Polenov, a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; e-mail: nvdryagina@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research under research project № 19-29-01066/19.

Information about authors

Dryagina N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Kondratyeva E.A., <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Dubrovskii Ya.A., <https://orcid.org/0000-0003-4510-5327>

Kondratyev A.N., <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Received 24.09.19

Accepted 15.11.19

Роль наук-омиков в биологии и медицине быстро увеличивается. Они дают возможность целостного понимания работы биологических систем (органелл, клеток, тканей, органов и организмов). Эти системы создаются и функционируют посредством сложных взаимодействий строительных блоков и информационных хранилищ, которые можно разделить на четыре основных компонента: гены, транскрипты (молекулы РНК), белки и метаболиты. Соответственно науки, изучающие эти блоки, называются геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика [1–3]. Последняя изучает метаболический профиль, то есть молекулярный фенотип живых систем, отражающий информацию, заложенную на геномном и реализованную на транскриптомном и протеомном уровнях [4]. Интеграция наук-омиков в базовые дисциплины обеспечит более глубокое понимание связей между уровнями биологической системы и внешними взаимодействиями, участвующими в развитии болезни [5].

Метаболом может быть определен как полный набор низкомолекулярных метаболитов в организме и включает разные классы химических веществ с молекулярной массой менее 2000 Да: пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, органические кислоты, витамины, минералы, лекарства, токсины [3, 6]. Метаболом зависит от множества факторов, таких как возраст, пол, окружающая среда, диета, прием лекарств, наличие генетических полиморфизмов, болезней и др. [2, 5, 7, 8]. Выделяют эндогенные метаболиты — продукты ферментативных биохимических реакций и экзогенные, потребляемые в качестве продуктов питания, лекарств, косметических средств, вдыхаемые с воздухом и т.д.

Разнообразие метаболитов обуславливает широкий диапазон их физико-химических свойств, включая молекулярную массу от 50 до 2000 Да, гидрофобность/гидрофильность, кислотность/основность, заряд, летучесть и температуру кипения. Содержание метаболитов в биологических жидкостях и тканях варьирует в больших пределах, для некоторых соединений размах концентраций составляет от нано- до миллимолярных, т.е. может различаться в 1000 раз и больше. Это делает исследование полного набора метаболитов технически сложным, поэтому для обеспечения широкого охвата используют сочетание различных методов [1, 8]. Сначала из образца выделяется смесь метаболитов, затем идет ее

разделение на более простые компоненты. С этой целью применяется газовая и жидкостная хроматография, капиллярный электрофорез, тонкослойная хроматография смесей с изотопными метками, жидкостная хроматография гидрофильных взаимодействий и т.д. [1, 9]. После этого для идентификации соединений используют масс-спектрометр, позволяющий измерять массу с точностью от 0,1 до 0,0001 Да в зависимости от класса прибора. Другим широко используемым методом в метаболомике является ядерный магнитный резонанс (ЯМР), который не нуждается в предварительном разделении метаболитов, но имеет существенно более низкую чувствительность, позволяя одновременно анализировать только 20–30 метаболитов в образце [2, 4].

Каждый метод помимо достоинств обладает недостатками, ограничивающими его применение [6, 7, 10]. Например, ЯМР подходит только для анализа метаболитов с относительно высокой концентрацией, газовая хромато-масс-спектрометрия применима лишь для летучих соединений, а высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия с использованием обращенно-фазовых сорбентов непригодна для полярных метаболитов, таких как сахара и некоторые аминокислоты. По этой причине из-за высокой полярности многих соединений головного мозга изучение метаболома ликвора происходило медленнее, чем других жидкостей. В первом масштабном исследовании метаболома цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), проведенном 11 лет назад, сочетание трех наиболее распространенных методов — ЯМР, газовой и жидкостной хромато-масс-спектрометрии — позволило измерить в ЦСЖ не более 70 соединений или около 22% известного на тот момент метаболома ЦСЖ [11]. В настоящее время благодаря комбинированному использованию обращенно-фазовой и нормально-фазовой жидкостной хроматографии с гидрофильным взаимодействием в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения стало возможным измерять широкое разнообразие полярных метаболитов [9, 12]. Этот подход позволяет количественно определять сотни соединений в ходе анализа одного образца ЦСЖ.

Все исследования в метаболомике условно делятся на две группы — метаболическое профилирование (или нецелевые исследования) и целевой анализ [1, 2]. Метаболическое профилирование дает

возможность получать качественную или полуколичественную информацию о максимальном количестве метаболитов в образце, что используется для поиска различий в метаболоме здоровых и людей с определенным заболеванием. Целевой анализ проводится при наличии научной гипотезы и позволяет количественно определять конкретные мишени [9, 13]. Зачастую метаболомическое профилирование предвещает дальнейшие целевые исследования [4].

Одним из ключевых вопросов при изучении метаболома является интерпретация значительного количества данных. Масс-спектры могут состоять из тысячи пиков, соответствующих сотням, а иногда и тысячам соединений. Поэтому, как для геномики и протеомики, в метаболомике были разработаны методы автоматического сокращения результатов и извлечения информации из больших спектральных баз данных [2, 5, 10]. Многие производители масс-спектрометрического оборудования предлагают собственные программные пакеты для анализа и визуализации данных [4, 14]. Результаты бывают представлены в виде спектров, где каждый пик соответствует отдельному метаболиту, а площадь под пиком может быть переведена в концентрацию метаболита в образце. Другой распространенный вариант визуализации результатов — это спектры в цифровом формате. Наконец, самый простой способ представления данных — в виде таблиц метаболитов и их концентраций [1].

Масштабные изучения метаболома человека (Human Metabolome Project, 2004) потребовали создания баз данных, содержащих информацию о новых и уже известных соединениях. Сейчас насчитывается большое количество таких ресурсов, которые условно можно разделить на две категории: базы, ориентированные на пути, в которых содержится информация о биохимических реакциях и вовлеченных в них белках, ферментах и метаболитах; базы, ориентированные на соединения [15].

Базы данных, ориентированные на пути

WikiPathways — предназначена для сбора, визуализации и анализа данных биологических путей. Раздел человека представлен более чем 800 путями, охватывающими 7500 генов и 1000 метаболитов.

KEGG (Киотская энциклопедия генов и геномов) является одной из наиболее полных и широко используемых баз данных. Она содержит информацию о 372 метаболомических путях более чем 700 организмов.

MetaCyc — база данных более 1100 экспериментальных метаболомических путей 1500 различных организмов.

BioCyc — описывает геном и метаболомические пути 371 организма.

Reactome — электронный ресурс с информацией о метаболомических путях, белковом транспорте и сигнальных путях более чем 20 различных организмов.

Базы данных, ориентированные на соединения

Метлин — один из крупнейших интернет-ресурсов для метаболомики на основе масс-спектрометрии [13].

PubChem — свободно доступная база данных химических структур и биологической активности малых органических молекул.

BiGG — реконструкция метаболизма человека, предназначенная для моделирования системной биологии и метаболомического потока.

LMSD Lipid Maps Structure Database — электронный ресурс, содержащий информацию только о липидах.

HMDB Human Metabolome Database — наиболее известная одна из первых баз данных метаболома человека, которая представляет собой свободно доступный сайт, содержащий подробную информацию о 114 100 метаболитах, их химической структуре, биологических функциях, физиологических концентрациях в тканях, крови и других жидкостях, изменениях при болезни, химических реакциях, метаболомических путях и эталонных спектрах. Для каждого соединения открывается более 100 полей данных, многие метаболиты имеют гиперссылки на другие базы данных. Последнее обновление базы было в 2018 г., теперь она дополнена данными о 18 192 метаболомических реакциях, сведениями о влиянии на уровни метаболитов лекарств (фармако-метаболомика) и генетических полиморфизмов [16].

В базу данных метаболома человека HMDB интегрирована база данных метаболома ЦСЖ. Она содержит материалы о 468 низкомолекулярных метаболитах, обнаруженных в ЦСЖ человека, а также 1650 значений концентрации в норме и при патологии. В это число не входят непостоянные, экзогенные соединения, такие как лекарства, пищевые добавки и метаболиты лекарств.

При изучении метаболома головного мозга исследуют как образцы тканей, так и биологические жидкости, включая кровь, ЦСЖ, мочу, слюну. Наибольший интерес представляет метаболом ЦСЖ, поскольку, учитывая тесную анатомическую связь между мозгом и ЦСЖ, его состав напрямую зависит от обменных процессов в мозге. В ЦСЖ преобладают ионы, моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза), аминокислоты, органические кислоты [11, 12, 17–19]. Высокий уровень глюкозы и других сахаров отражает участие ЦСЖ в транспорте питательных веществ. Продукты обмена веществ, такие как кетоновые тела (бета-гидроксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота, ацетон) и мочевины, указывают на роль ЦСЖ в удалении отходов из ЦНС. ЦСЖ содержит значительное количество нейротрансмиттеров и их метаболитов (катехоламины, гамма-аминомасляная кислота, N-ацетиласпартат, глутамат), ацетилхолин и холин. Их присутствие отражает нейротрансмиттерную активность и обмен веществ в мозге и ЦНС [11]. В целом в ЦСЖ представлены все ключевые классы метаболитов, включая карбоновые и жирные кислоты, аминокислоты, пиримидины, пурины, ацилкарнитины, алкалоиды. Эти соединения участвуют в основных биохимических путях: цикле трикарбоновых кислот, гликолизе и глюконеогенезе, пентозофосфатном пути, метаболизме нуклеотидов, аминокислот и жирных кислот [12].

Ликворная концентрация метаболитов имеет размах от 1 пМ (для эстрадиола) до 145 мМ (для натрия), приблизительно 75 метаболитов имеют концентрацию выше 1 мкМ. В ЦСЖ очень низкое содержание гидрофобных соединений, таких как липиды и стероиды, поэтому их трудно обнаружить. Несмотря на большое количество кислот и кислых аминокислот, ЦСЖ сильно забуферена ионами бикарбоната, что позволяет поддерживать постоянный рН 7,3 [11].

Биологическая вариабельность уровней большинства метаболитов составляет менее 50%, что отражает строгую регуляцию состава ЦСЖ у здоровых людей. Аминокислоты, органические кислоты, азотистые основания и нуклеозиды, играющие ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза, имеют низкую индивидуальную изменчивость [12, 19, 20]. Но концентрация некоторых соединений, например тирозина, предшественника нейротрансмиттеров и гормонов, кетоновых тел (ацетоуксусная кислота, ацетон, бета-гидроксимасляная кислота), глутамата, может меняться на 90% и даже больше. Эта вариабельность обусловлена рядом факторов, включая возраст, пол, суточные колебания, диету, состояние здоровья, физическую и умственную активность, и должна учитываться при поиске потенциальных биомаркеров [11, 12, 19].

Метаболическое профилирование крови и ЦСЖ достаточно часто упоминается в контексте неврологических расстройств. Возможности метаболомики для диагностических целей и понимания патогенетических механизмов болезни были продемонстрированы у пациентов с различными неврологическими заболеваниями (новообразованиями головного мозга, менингитами и энцефалитами, нейродегенеративными заболеваниями, нейрокогнитивными расстройствами, шизофренией и др.).

Нейродегенеративные заболевания — группа неврологических расстройств, связанных с постепенным уменьшением количества нервных клеток, обусловленным главным образом митохондриальной дисфункцией и последующим окислительным стрессом. Метаболическое профилирование ЦСЖ и крови при болезни Паркинсона, при которой происходит накопление α -синуклеина и утрата дофаминергических нейронов, выявило нарушения в метаболизме аминокислот, жирных кислот, глутатиона и арахидоновой кислоты. Данные изменения свидетельствуют о повышенном окислительном стрессе, наличии нейровоспаления и нарушении регуляции глюкозы [21–25]. Была выявлена корреляция уровня гомованилиновой кислоты, главного метаболита дофамина, с двигательными нарушениями [26, 27]. В качестве маркера прогрессирования заболевания была предложена соль мочевой кислоты, обладающая антиоксидантным действием. Низкий уровень уратов в ЦСЖ и крови при болезни Паркинсона сопровождается повышением дофаминергической нейродегенерации и развитием когнитивной дисфункции [28–30].

Накопление β -амилоида и измененного тау-протеина в мозг при болезни Альцгеймера приводит

к нарушению транспорта митохондрий и дефициту ацетилхолина. Эти процессы сопровождаются характерными сдвигами метаболического профиля, которые были описаны в многочисленных работах. В крови преимущественно наблюдаются биохимические признаки нарушения липидного обмена, в ЦСЖ изменения отражены более широко и помимо продуктов обмена липидов представлены маркерами митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и нарушенным метаболизмом нейротрансмиттеров и аминокислот [31]. Плазменные уровни церамидов, сфингомиелинов и фосфатидилхолинов указывают на амилоидогенез и последующий апоптоз нейронов [32–34] и являются предикторами прогрессирования болезни Альцгеймера [35, 36]. В ЦСЖ наиболее выражены метаболические нарушения в обмене аминокислот, цикле трикарбоновых кислот [37–39], нейротрансмиттерных путях дофамина и серотонина [40]. Некоторые метаболиты коррелируют со степенью когнитивной дисфункции и могут рассматриваться как маркеры прогрессии заболевания [40].

Демиелинизирующие заболевания приводят к специфическим метаболическим изменениям. Метаболическое профилирование крови и ЦСЖ у больных рассеянным склерозом обнаружило накопление кетоновых продуктов, таких как гидроксипутират, ацетон, ацетоацетат, отражающих нарушение цикла трикарбоновых кислот в митохондриях либо снижение утилизации кетоновых тел астроцитами [41–45]. Другие нарушения касались обмена аминокислот [41, 42] и пуринов [46], увеличения содержания холина [42, 45] и фосфолипидов [47, 48] в результате демиелинизации. Снижение уровня триптофана, незаменимой аминокислоты, вовлеченной в метаболизм кинуренина, участвующего в формировании иммунного ответа, может указывать на повышенную восприимчивость пациентов с рассеянным склерозом к воспалению [45]. Метаболический анализ крови и ЦСЖ при рассеянном склерозе не только позволяет провести дифференциацию с другими демиелинизирующими заболеваниями, но и оценить активность патологического процесса [41, 49, 50].

Черепно-мозговая травма (ЧМТ). Спектр метаболических нарушений в крови и ЦСЖ после ЧМТ был подробно изучен в экспериментальных и клинических работах. В эксперименте с острой ЧМТ у мышей выявлены глубокие нарушения энергетического обмена и ряда биохимических путей, в том числе связанных с метаболизмом пурина, аланина, аспартата, глутамина и глутатиона. Наблюдалось значительное повышение главного возбуждающего нейромедиатора глутамата и депрессия основного тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Комбинация четырех метаболитов — нуклеозидов АДФ, АМФ, НАД⁺ и инозинмонофосфата — являлась идеальным предиктором исхода ЧМТ [51]. В аналогичной работе у крыс наиболее значимые метаболические нарушения касались обмена аминокислот, галактозы, линолевой и арахидоновой кислот [52].

Характерный метаболитный профиль обнаруживается у пациентов с ЧМТ в крови, причем степень изменения концентраций некоторых метаболитов пропорциональна тяжести травмы [53]. Повышенные уровни производных сахара отражают нарушенный после ЧМТ церебральный метаболизм глюкозы, другие специфические метаболиты могут транспортироваться в поврежденный мозг для поддержания нормального метаболизма [3]. В качестве предикторов неблагоприятных исходов были предложены свободные жирные кислоты: декановая и октановая, вызывающие митохондриальную дисфункцию и окислительное повреждение липидов и белков [54], и мирамистиновая кислота, способная ингибировать выработку противовоспалительного интерлейкина-10 и повреждать клеточные мембраны, а также метаболиты катехоламинов и триптофана [55].

Ликворные концентрации пропиленгликоля, глутамина, α -глюкозы и креатинина у пациентов со следствием ЧМТ явились предикторами нарушений скорости мозгового потребления кислорода, внутричерепного давления и коррелировали с оценкой исхода Глазго. Наличие в ЦСЖ пропиленгликоля — побочного продукта метилглиоксального пути — указывает на неблагоприятные изменения в метаболизме глюкозы после ЧМТ, поскольку в нем образуются конечные продукты гликирования, токсичные для нервной ткани [56].

Посттравматические когнитивные нарушения связаны с измененным метаболизмом аминокислот, липидов и углеводов. Аминокислоты (серин, фенилаланин, пироглутамовая кислота), являясь субстратом для синтеза нейромедиаторов и участвуя в синаптической передаче сигнала, вовлечены в процессы обучения и памяти. Липидный обмен в мозге имеет решающее значение в восстановлении нервной ткани после ЧМТ за счет репарации мембранных микроструктур, уменьшения воспаления, предотвращения накопления белковых комплексов в критических областях мозга. Нарушенный углеводный обмен у пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями проявляется в сниженном содержании галактозы, метаболита аскорбиновой кислоты 2,3,4-тригидроксипирувата и лимонной кислоты, вовлеченной в цикл трикарбонных кислот [57].

Опухоли ЦНС. Злокачественная трансформация опухоли тесно связана со специфическими изменениями метаболитного профиля. У метаболомики есть множество применений в онкологии: понимание метаболитных различий между раковыми и нормальными клетками или между различными подтипами рака может использоваться для своевременного выявления и мониторинга роста неоплазий, поиска прогностических маркеров; определение метаболитного профиля опухолевой ткани обладает большим потенциалом для создания новых лекарств, выявление ранних изменений в биохимических путях помогает прогнозированию токсичности противоопухолевых препаратов [2, 10, 17, 58, 59].

В многочисленных работах было показано, что метаболомы биоптатов, крови и ЦСЖ имеют досто-

верные различия при глиальных опухолях головного мозга разной степени злокачественности [60–65]. Так, было идентифицировано 17 соединений, которые различались в метаболитных профилях клеточных линий глиом с высокой и низкой степенью злокачественности. Изменения в основном касались нарушений метаболитных путей цикла трикарбонных кислот, усиления синтеза аминокислот, характерного для злокачественной трансформации клеток, антиоксидантных механизмов и синтеза фосфатидилхолина клеточных мембран, что является важным фактором быстрого роста и высокой инвазивной способности опухолевых клеток [66].

Ряд метаболитов коррелирует с размером опухоли и выживаемостью пациентов [17]. Например, высокие ликворные уровни молочной и лимонной кислот, отражающие повышенный анаэробный и энергетический метаболизм опухолевой ткани, связаны с более коротким выживанием [67]. С продолжительностью жизни пациентов с глиальными опухолями коррелирует также уровень миоинозита, способствующего выживанию и пролиферации злокачественных клеток через активацию протеинкиназы C [68].

На основании изучения метаболитного профиля опухолей мозга были предложены новые терапевтические стратегии, в частности истощение пула аминокислот и воздействие на рецепторы глутамата, который играет важную роль в выживании клеток глиальных опухолей в условиях окислительно-восстановительного стресса и гипоксии [58, 69, 70].

Воспалительные заболевания ЦНС. Своевременная диагностика при бактериальном менингите может представлять значительные трудности, особенно в случаях применения до люмбальной пункции антибиотиков, а также у иммуносупрессированных пациентов и новорожденных, у которых референсные значения показателей ЦСЖ имеют значительные колебания. С помощью метаболомного анализа у пациентов с менингитом были обнаружены биохимические пути, способствующие воспалительному повреждению головного мозга, и предложены новые диагностические маркеры [71, 72]. Высокая дискриминационная ценность метаболомного подхода при бактериальном менингите обусловлена наличием спектральных профилей как от метаболитов микроорганизма, вызвавшего инфекцию, так и организма больного [73, 74].

В исследовании A. Subramanian и соавт. [75] были выявлены 12 соединений, которые отличали бактериальный менингит от вирусного с чувствительностью и специфичностью 74 и 67% соответственно, а добавление в диагностическую модель клинических показателей повышало ее точность почти до 100%. Эти метаболиты включали мочевину, креатин, аланин, цитрат, пируват, ацетоацетат и бета-гидроксипируват. Полученные результаты указывают на увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, которые впоследствии метаболизируются в кетонные тела. Окисление жирных кислот и кетоз вовлечены в противовоспалительный ответ, и их высокие уровни могут отражать сниженный иммунитет,

приводящий к плохим исходам при серьезной бактериальной инфекции. При туберкулезном менингите интересным маркером, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с бактериальным и вирусным менингитом, является метаболит циклопропана, который модифицирует миколиновые кислоты в клеточной стенке *m. tuberculosis*, значительно увеличивая ее вирулентность и устойчивость к внешнему воздействию [75, 76].

В другом исследовании метаболом ЦСЖ у пациентов с бактериальным и вирусным менингитом также различался почти со 100% точностью. Наиболее значимый вклад имели глюкоза и лактат, в меньшей степени бета-гидроксибутират, пируват, ацетат, ацетон, изолейцин, лейцин и валин. Повышение ликворных концентраций аминокислот при бактериальном менингите обусловлено нарушением цикла лимонной кислоты из-за снижения ацетил-КоА, что приводит к накоплению пирувата и образованию из него аминокислот путем переаминирования. Присутствие кетоновых тел в ЦСЖ вызвано компенсаторным ответом на снижение уровней глюкозы и АТФ. Метаболомика показала возможности для мониторинга ответа на терапию, поскольку образцы, полученные после лечения, демонстрировали масс-спектры, близкие к контрольным [73].

Перспективные результаты были обнаружены также для дифференциальной диагностики энцефалитов инфекционной и аутоиммунной природы. В зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента в ЦСЖ были выявлены различия в наборе метаболитов, включающем пируват, глутамат, хинолинат, 2-оксоглутарат, карнитин и глицин, которые указывают на изменения в энергетическом обмене, эксайтотоксичность и антиоксидантные реакции. Учитывая, что для лечения инфекций и аутоиммунных заболеваний требуются почти противоположные методы, эти результаты могут иметь важное клиническое значение [77].

ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, обусловленные с одной стороны нейротоксическим действием вируса, а с другой — активацией иммунной системы, которая также может привести к повреждению нейронов, встречаются у большинства ВИЧ-инфицированных больных. Поражение включает атрофию коры больших полушарий, мозолистого тела и развитие очагов демиелинизации преимущественно в лобных и височных долях [78]. Прием антиретровирусных препаратов снижает количество тяжелых форм деменции, однако распространенность легких форм остается высокой [79, 80].

Метаболическое профилирование ЦСЖ у пациентов с ВИЧ-ассоциированными нейрокогнитивными расстройствами выявило изменения ряда метаболитов, представленных нейротрансмиттерами и нейропептидами (глутамат, N-ацетиласпартат), маркерами глиальной активации (миоинозит) и продуктами обмена веществ (кетоновые тела: бета-гидроксимасляная кислота, 1,2-пропандиол). Ликворные концентрации этих соединений отличались у пациентов

с нейрокогнитивными расстройствами и без них с 85% точностью. Данные метаболиты коррелировали с худшими показателями нейрокогнитивного теста, системным (интерферон и цитокины) и интратекальным (интерферон и соотношение кинуренин/триптофан) иммунным ответом и плазменными лизофосфохолинами. Многие изменения в метаболоме ЦСЖ пациентов с ВИЧ совпадают с изменениями у пожилых людей (ВИЧ-отрицательных), что указывает на ускоренное старение ЦНС при ВИЧ-инфекции [81].

В других исследованиях было подтверждено негативное влияние на когнитивные функции пациентов с ВИЧ возбуждающего нейротрансмиттера глутамата и его предшественников пироглутамата и глутамина, которые повышены при энцефалопатиях различного генеза и отражают повреждение нейрональных клеток; миоинозита, синтезируемого глиальными клетками в ответ на повреждение нейронов [79, 80] и холина, маркера разрушения мембран и демиелинизации [79, 82]. В исследовании А.М. Dickens и соавт. [80] с ухудшением когнитивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов коррелировали маркеры повышенного аэробного метаболизма, включающие лактат, цитрат, креатин и другие, а улучшение когнитивного статуса было связано с переходом к анаэробному гликолизу, чему способствуют образ жизни, диета и антиретровирусная терапия. Таким образом, в патогенез ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств вовлечены нейровоспаление, глиальные реакции, эксайтотоксичность глутамата, накопление продуктов метаболизма, демиелинизация и увеличение аэробного гликолиза [79–82].

Заключение. Относительно молодая наука метаболомика все шире используется в повседневной практике, предоставляя глобальную оценку состояния биологической системы и существенно дополняя классические диагностические подходы. В отличие от более распространенного целевого анализа, метаболомическое профилирование позволяет оценить большое количество соединений, и его можно использовать для создания новых научных гипотез. К сожалению, ни один из существующих методов не может охватить все метаболиты. В связи с этим для всестороннего обзора биохимических соединений в образце требуется сочетание нескольких методов. Комбинация метаболомического профилирования и целевого анализа позволяет глубже понять патогенетические механизмы и факторы, влияющие на болезнь. Метаболомика расширяет возможности для поиска прогностических маркеров при заболеваниях ЦНС и разработки новых терапевтических мишеней. ЦСЖ является наиболее подходящей биологической жидкостью для изучения неврологических заболеваний, поскольку находится в тесном контакте с мозгом и, следовательно, лучше отражает обменные процессы в ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dunn W., Broadhurst D., Atherton H., Goodacre R., Griffin J. Systems level studies of mammalian metabolomes: The roles of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Soc. Rev.* 2011;40:387–426.
2. Claudino W.M. Metabolomics: Available Results, Current Research Projects in Breast Cancer, and Future Applications. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(19):2840–2846.
3. Wolahan S.M., Hirt D., Glenn T.C. Translational Metabolomics of Head Injury in: Kobeissy F.H. Brain Neurotrauma: Molecular, neuropsychological and rehabilitation aspects. Editor. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 25. 725 p.
4. Трифонова О.П., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Метаболомное профилирование крови. *Биомедицинская химия.* 2014;60(3):281–294. [Trifonova O.P., Lohov P.G., Archakov A.I. Metabolic profiling of human blood. *Biomedicinskaja himija.* 2014;60(3):281–294. (In Russian)].
5. Holmes E., Wilson I., Nicholson J. Metabolic phenotyping in health and disease. *Cell.* 2008;134:714–717.
6. Zhang A., Sun H., Wang P., Han Y., Wang X. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *J. Proteomics.* 2012;75(4):1079–88. doi: 10.1016/j.jprot.2011.10.027.
7. Johnson C.H., Gonzalez F.J. Challenges and opportunities of metabolomics. *J. Cell Physiol.* 2012;227(8):2975–2981. doi: 10.1002/jcp.24002.
8. Чернонос А.А. Красноречивые метаболиты. *Наука из первых рук.* 2010;2(32):91–94. [Chernonosov A.A. Eloquent metabolites. *Nauka iz pervykh ruk.* 2010;2(32):91–94. (In Russian)].
9. Dettmer K., Aronov P., Hammock B. Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass Spectrom. Rev.* 2007;26:51–78.
10. Spratlin J.L., Serkova N.J., Eckhardt S.G. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(2):431–440. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1059.
11. Wishart D.S., Lewis M.J., Morrissey J.A., Flegel M.D., Jeroncio K., Xiong Y. et al. The human cerebrospinal fluid metabolome. *J. Chromatogr. B.* 2008;871(2):164–173.
12. Gallart-Ayala H., Konz I., Mehl F., Teav T., Oikonomidi A., Peyratout G. et al. A global HILIC-MS approach to measure polar human cerebrospinal fluid metabolome: Exploring gender-associated variation in a cohort of elderly cognitively healthy subjects. *Analytica Chimica Acta.* 2018;1037:327–337. doi: 10.1016/j.aca.2018.04.002.
13. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012;13:263–269.
14. Baker M. Metabolomics: From small molecules to big ideas. *Nat. Methods.* 2011;8:117–121.
15. Vinaixa M., Schymanski E.L., Neumann S., Navarro M., Salek R.M., Yanes O. Mass spectral databases for LC/MS- and GC/MS-based metabolomics: state of the field and future prospects. *Trends in Analytical Chemistry.* 2016;78:23–35. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.09.005>.
16. Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A., Guo A.C., Liang K., Vázquez-Fresno R. et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(Database issue):D608–D617. doi: 10.1093/nar/gkx108.
17. Locasale J.W., Melman T., Song S., Yang X., Swanson K.D., Cantley L.C. et al. Metabolomics of human cerebrospinal fluid identifies signatures of malignant glioma. *Mol. Cell Proteomics.* 2012;11(6):M111.014688. doi: 10.1074/mcp.M111.014688.
18. Kennedy A.D., Pappan K.L., Donti T.R., Evans A.M., Wulff J.E., Miller L.A.D. et al. Elucidation of the complex metabolic profile of cerebrospinal fluid using an untargeted biochemical profiling assay. *Mol. Genet. Metab.* 2017;121(2):83–90. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.04.005.
19. Stoop M.P., Coulier L., Rosenling T., Shi S., Smolinska A.M., Buydens L.M.C. et al. Quantitative proteomics and metabolomics analysis of normal human cerebrospinal fluid samples. *Mol. Cell Proteomics.* 2010;9:2063–2075. doi: 10.1074/mcp.M900877-MCP200.
20. Crews B., Wikoff W.R., Patti G.J., Woo H.K., Kalisiak E., Heideker J. et al. Variability analysis of human plasma and cerebral spinal fluid reveals statistical significance of changes in mass spectrometry-based metabolomics data. *Anal. Chem.* 2009;81(20):8538–8544. doi: 10.1021/ac9014947.
21. Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K. et al. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208752. doi: 10.1371/journal.pone.0208752.
22. LeWitt P.A., Li J., Lu M., Guo L., Auinger P. Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression. *Neurology.* 2017;88(9):862–869. doi: 10.1212/WNL.0000000000003663.
23. Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Færgeman N.J.K., Gramsbergen J.B. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites.* 2017;7(3):pii: E42. doi: 10.3390/metabo7030042.
24. Trezzi J.P., Galozzi S., Jaeger C., Barkovits K., Brockmann K., Maetzler W. et al. Distinct metabolomic signature in cerebrospinal fluid in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017;32(10):1401–1408. doi: 10.1002/mds.27132.
25. Trupp M., Jonsson P., Ohrfelt A., Zetterberg H., Obudulu O., Malm L. et al. Metabolite and peptide levels in plasma and CSF differentiating healthy controls from patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014;4(3):549–560. doi: 10.3233/JPD-140389.
26. LeWitt P. Recent advances in CSF biomarkers for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18Suppl.1:S49–51. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70017-7.
27. Stefani A., Pierantozzi M., Olivola E., Galati S., Cerroni R., D'Angelo V. et al. Homovanillic acid in CSF of mild stage Parkinson's disease patients correlates with motor impairment. *Neurochem. Int.* 2017;105:58–63. doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.007.
28. Jové M., Portero-Otín M., Naudí A., Ferrer I., Pamplona R.J. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014;73(7):640–657. doi: 10.1097/NEN.0000000000000091.
29. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:305. doi: 10.3389/fnagi.2018.00305.
30. Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K., Eberly S., Watts A. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009;66(12):1460–1468. doi: 10.1001/archneurol.2009.247.
31. Kang J., Lu J., Zhang X. Metabolomics-based promising candidate biomarkers and pathways in Alzheimer's disease. *Pharmazie.* 2015;70:277–282. doi: 10.1691/ph.2015.4859.
32. Han X., Rozen S., Boyle S.H., Hellegers C., Cheng H., Burke J.R. et al. Metabolomics in early Alzheimer's disease: identification of altered plasma sphingolipidome using shotgun lipidomics. *PLoS One.* 2011;6(7):e21643. doi: 10.1371/journal.pone.0021643.
33. Whiley L., Sen A., Heaton J., Proitsi P., García-Gómez D., Leung R. et al. Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2014;35(2):271–278. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.001.
34. Varma V.R., Oommen A.M., Varma S., Casanova R., An Y., Andrews R.M. et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study. *PLoS Med.* 2018;15(1):e1002482. doi: 10.1371/journal.pmed.1002482.
35. Orešič M., Hyötyläinen T., Herukka S.K., Sysi-Aho M., Mattila I., Seppänen-Laakso T. et al. Metabolome in progression to Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry.* 2011;1:e57. doi: 10.1038/tp.2011.55.

36. Toledo J.B., Arnold M., Kastenmüller G., Chang R., Baillie R.A., Han X. et al. Metabolic network failures in Alzheimer's disease: A biochemical road map. *Alzheimers Dement.* 2017;13(9):965–984. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.020.
37. Wilkins J.M., Trushina E. Application of Metabolomics in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2017;8:719. doi: 10.3389/fneur.2017.00719.
38. Trushina E., Dutta T., Persson X.M., Mielke M.M., Petersen R.C. Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics. *PLoS One.* 2013;8(5):e63644. doi: 10.1371/journal.pone.0063644.
39. Kaddurah-Daouk R., Rozen S., Matson W., Han X., Hulette C.M. et al. Metabolomic changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):309–317. doi: 10.1016/j.jalz.2010.06.001.
40. Ibáñez C., Simó C., Martín-Álvarez P.J., Kivipelto M., Winblad B. et al. Toward a predictive model of Alzheimer's disease progression using capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics. *Anal. Chem.* 2012;84(20):8532–8240. doi: 10.1021/ac301243k.
41. Kim H.H., Jeong I.H., Hyun J.S., Kong B.S., Kim H.J., Park S.J. Metabolomic profiling of CSF in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder by nuclear magnetic resonance. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181758. doi: 10.1371/journal.pone.0181758.
42. Cocco E., Murgia F., Loreface L., Barberini L., Poddighe S. et al. 1H-NMR analysis provides a metabolomic profile of patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;3(1):e185. doi: 10.1212/NXI.0000000000000185.
43. Moussallieh F.M., Elbayed K., Chanson J.B., Rudolf G., Piotto M. et al. Serum analysis by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy: a new tool for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20(5):558–565. doi: 10.1177/1352458513504638.
44. Lynch J., Peeling J., Auty A., Sutherland G.R. Nuclear magnetic resonance study of cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993;20(3):194–198.
45. Reinke S.N., Broadhurst D.L., Sykes B.D., Baker G.B., Catz I. et al. Metabolomic profiling in multiple sclerosis: insights into biomarkers and pathogenesis. *Mult. Scler.* 2014;20(10):1396–1400. doi: 10.1177/1352458513516528.
46. Tavazzi B., Batocchi A.P., Amorini A.M., Nociti V., D'Urso S. et al. Serum metabolic profile in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Int.* 2011;2011:167156. doi: 10.1155/2011/1671560.
47. Pieragostino D., D'Alessandro M., di Ioia M., Rossi C., Zucchelli M. et al. An integrated metabolomics approach for the research of new cerebrospinal fluid biomarkers of multiple sclerosis. *Mol. Biosyst.* 2015;11(6):1563–1572. doi: 10.1039/c4mb00700j.
48. Andersen S.L., Briggs F.B.S., Winnike J.H., Natanzon Y., Maichle S. et al. Metabolome-based signature of disease pathology in MS. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;31:12–21. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.006.
49. Dickens A.M., Larkin J.R., Griffin J.L., Cavey A., Matthews L. et al. A type 2 biomarker separates relapsing-remitting from secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83(17):1492–1499. doi: 10.1212/WNL.0000000000000905.
50. Simone I.L., Federico F., Trojano M., Tortorella C., Liguori M. et al. High resolution proton MR spectroscopy of cerebrospinal fluid in MS patients. Comparison with biochemical changes in demyelinating plaques. *J. Neurol. Sci.* 1996;144(1–2):182–190.
51. Bahado-Singh R.O., Graham S.F., Han B., Turkoglu O., Ziadeh J. et al. Identification of candidate biomarkers of brain damage in a mouse model of closed head injury: a metabolomic pilot study. *Metabolomics.* 2016;12:42. doi: 10.1007/s11306-016-0957-1.
52. Zheng F., Xia Z.A., Zeng Y.F., Luo J.K., Sun P., Cui H.J. et al. Plasma metabolomics profiles in rats with acute traumatic brain injury. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182025. doi: 10.1371/journal.pone.0182025.
53. Posti J.P., Dickens A.M., Orešič M., Hyötyläinen T., Tenonvuo O. Metabolomics Profiling As a Diagnostic Tool in Severe Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 2017;8:398. doi: 10.3389/fneur.2017.00398.
54. Orešič M., Posti J.P., Kamstrup-Nielsen M.H. et al. Human Serum Metabolites Associate With Severity and Patient Outcomes in Traumatic Brain Injury. *EBioMedicine.* 2016;12:118–126. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.015.
55. Servia L., Jove M., Sol J., Pamplona R., Badia M. et al. A prospective pilot study using metabolomics discloses specific fatty acid, catecholamine and tryptophan metabolic pathways as possible predictors for a negative outcome after severe trauma. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2019;27:56. doi: 10.1186/s13049-019-0631-5.
56. Glenn T.C., Hirt D., Mendez G., McArthur D.L., Sturtevant R., Wolahan S. et al. Metabolomic analysis of cerebral spinal fluid from patients with severe brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2013;118:115–119. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1434-6_20.
57. Yi L., Shi S., Wang Y., Huang W., Xia Z. et al. Serum Metabolic Profiling Reveals Altered Metabolic Pathways in Patients with Post-traumatic Cognitive Impairments. *Sci. Rep.* 2016;6:21320. doi: 10.1038/srep21320.
58. Pandey R. Metabolomic signature of brain cancer. *Mol. Carcinog.* 2017;56(11):2355–2371. doi: 10.1002/mc.22694.
59. Ahmed K.A., Chinnaiyan P. Applying metabolomics to understand the aggressive phenotype and identify novel therapeutic targets in glioblastoma. *Metabolites.* 2014;4(3):740–750. doi: 10.3390/metabo4030740.
60. Erb G., Elbayed K., Piotto M., Raya J., Neuville A. et al. Toward improved grading of malignancy in oligodendrogliomas using metabolomics. *Magn. Reson. Med.* 2008;59(5):959–965. doi: 10.1002/mrm.21486.
61. Wright A.J., Fellows G.A., Griffiths J.R., Wilson M., Bell B.A. et al. Ex-vivo HRMAS of adult brain tumours: metabolite quantification and assignment of tumour biomarkers. *Mol. Cancer.* 2010;23(9):66. doi: 10.1186/1476-4598-9-66.
62. Chen W., Lou H., Zhang H., Nie X., Lan W. et al. Grade classification of neuroepithelial tumors using high-resolution magic-angle spinning proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and pattern recognition. *Sci. China Life Sci.* 2011;54(7):606–116. doi: 10.1007/s11427-011-4193-7.
63. Constantin A., Elkhaled A., Jalbert L., Srinivasan R., Cha S. et al. Identifying malignant transformations in recurrent low grade gliomas using high resolution magic angle spinning spectroscopy. *Artif. Intell. Med.* 2012;55(1):61–70. doi: 10.1016/j.artmed.2012.01.002.
64. Vettukattil R., Gulati M., Sjøbakk T.E., Jakola A.S., Kvernmo N.A. et al. Differentiating diffuse World Health Organization grade II and IV astrocytomas with ex vivo magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurgery.* 2013;72(2):186–95. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827b9c57.
65. Ballester L.Y., Lu G., Zorofchian S., Vantaku V., Putluri V. et al. Analysis of cerebrospinal fluid metabolites in patients with primary or metastatic central nervous system tumors. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018;6(1):85. doi: 10.1186/s40478-018-0588-z.
66. Shao W., Gu J., Huang C., Liu D., Huang H. et al. Malignancy-associated metabolic profiling of human glioma cell lines using 1H NMR spectroscopy. *Mol. Cancer.* 2014;13:197. doi: 10.1186/1476-4598-13-197.
67. Nakamizo S., Sasayama T., Shinohara M., Irino Y., Nishiumi S. et al. GC/MS-based metabolomic analysis of cerebrospinal fluid (CSF) from glioma patients. *J. Neurooncol.* 2013;113(1):65–74. doi: 10.1007/s11060-013-1090-x.
68. Mörén L., Bergenheim A.T., Ghasimi S., Brännström T., Johansson M. et al. Metabolomic Screening of Tumor Tissue and Serum in Glioma Patients Reveals Diagnostic and Prognostic Information. *Metabolites.* 2015;5(3):502–520. doi: 10.3390/metabo5030502.

69. Palanichamy K., Thirumoorthy K., Kanji S., Gordon N., Singh R. et al. Methionine and Kynurenine Activate Oncogenic Kinases in Glioblastoma, and Methionine Deprivation Compromises Proliferation. *Clin. Cancer Res.* 2016;22(14):3513–3523. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2308.
70. de Groot J., Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia.* 2011;59(8):1181–1189. doi: 10.1002/glia.21113.
71. Gordon S.M., Srinivasan L., Harris M.C. Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. *Front. Pediatr.* 2017;5:139. doi: 10.3389/fped.2017.00139.
72. Li Z., Du B., Li J., Zhang J., Zheng X., Jia H. et al. Cerebrospinal fluid metabolomic profiling in tuberculous and viral meningitis: screening potential markers for differential diagnosis. *Clin. Chim. Acta.* 2017;466:38–45. doi: 10.1016/j.cca.2017.01.002.
73. Coen M., O’Sullivan M., Bubb W.A., Kuchel P.W., Sorrell T. Proton nuclear magnetic resonance-based metabolomics for rapid diagnosis of meningitis and ventriculitis. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41(11):1582–1590.
74. Himmelreich U., Malik R., Kühn T., Daniel H.M., Somorjai R.L. et al. Rapid etiological classification of meningitis by NMR spectroscopy based on metabolite profiles and host response. *PLoS One.* 2009;4(4):e5328. doi: 10.1371/journal.pone.0005328.
75. Subramanian A., Gupta A., Saxena S., Gupta A., Kumar R. et al. Proton MR CSF analysis and a new software as predictors for the differentiation of meningitis in children. *NMR Biomed.* 2005;18(4):213–225.
76. Glickman M.S., Cox J.S., Jacobs W.R. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Cell.* 2000;5(4):717–727.
77. French C.D., Willoughby R.E., Pan A., Wong S.J., Foley J.F. et al. NMR metabolomics of cerebrospinal fluid differentiates inflammatory diseases of the central nervous system. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018;12(12):e0007045. doi: 10.1371/journal.pntd.0007045.
78. Шишкина Е.С., Мухачева М.В., Окулова И.И. Нейрокогнитивные расстройства при ВИЧ-энцефалопатии. *Вят. мед. вестн.* 2018;2:14–17. [Shishkina E.S., Muhacheva M.V., Okulova I.I. Neuro-cognitive disorders in HIV-encephalopathy. *Vyat. Med. Vestn.* 2018;2:14–17. (In Russian)].
79. Anderson A.M., Harezlak J., Bharti A., Mi D., Taylor M.J. et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Cerebral Injury in HIV-Infected Individuals on Stable Combination Antiretroviral Therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015;69(1):29–35. doi: 10.1097/QAI.0000000000000532.
80. Dickens A.M., Anthony D.C., Deutsch R., Mielke M.M., Claridge T.D. et al. Cerebrospinal fluid metabolomics implicate bioenergetic adaptation as a neural mechanism regulating shifts in cognitive states of HIV-infected patients. *AIDS.* 2015;29(5):559–569. doi: 10.1097/QAD.0000000000000580.
81. Cassol E., Misra V., Dutta A., Morgello S., Gabuzda D. Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. *AIDS.* 2014;28(11):1579–1591. doi: 10.1097/QAD.0000000000000303.
82. Munshi S.U., Rewari B.B., Bhavesh N.S., Jameel S. Nuclear magnetic resonance based profiling of biofluids reveals metabolic dysregulation in HIV-infected persons and those on anti-retroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8(5):e64298. doi: 10.1371/journal.pone.0064298.