

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИТНОГО ПРОФИЛЯ: АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

*С.Б. Нурматова, Д.Н. Курмаева, Ш.Ж. Нуриддинов,
Ш.Н. Ибрагимова, Д.А. Далимова

Центр передовых технологий при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан, г.Ташкент, Узбекистан

*saida89mur@mail.ru

Аннотация

В статье рассматривается интеграция фенотипических данных в фармакотерапию с использованием метаболомики для персонализации лечения. Исследование фокусируется на анализе метаболитов, которые могут отражать внутренние и внешние процессы организма и их изменения в зависимости от возраста. Среди известных метаболитов, метаболомика предлагает возможность ранней диагностики заболеваний, выявляя молекулярные изменения, связанные со старением.

Целью данного исследования было определение и сравнение уровней концентрации метаболитов в плазме крови между различными возрастными группами условно здоровых людей в Узбекистане. В исследование было включено 266 лиц, разделенных на три возрастные группы. Использование метода ядерно магнитного резонанса (ЯМР) позволило идентифицировать 27 метаболитов в плазме крови. Анализ показал, что 10 из них демонстрируют статистически значимые различия в концентрациях, связанные с возрастом.

Результаты исследования могут способствовать лучшему пониманию того, как изменения метаболома влияют на риск заболеваний с возрастом, и помочь в идентификации метаболомных профилей, указывающих на ранние стадии заболеваний. Также подчеркивается необходимость дальнейших исследований для подтверждения надежности результатов и использования изменений метаболитов как индикаторов для мониторинга предрасположенности к возрастным расстройствам.

Ключевые слова: метаболитный

профиль, возраст, ЯМР, условно здоровые люди, аминокислоты.

Введение. Интеграция фенотипических данных в фармакотерапию обещает персонализацию лечения, но ограничена в клинике. Омиксные технологии, особенно метаболомика, могут предложить решение, анализируя метаболиты, отражающие внутренние и внешние процессы организма. С 115 518 известными метаболитами, метаболомика может выявлять болезни на доклинической стадии, способствуя ранней диагностике и профилактике [1].

Метаболомика, изучающая малые молекулы в организме, выявляет молекулярные изменения, связанные со старением [2], такие как снижение метаболизма и митохондриальная дисфункция [3].

Основные аналитические платформы для определения малых молекул метаболитов включают ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масспектрометрию (МС). Потенциально определяемые метаболиты относятся к широкому спектру соединений, но чаще всего представлены липидами, органическими кислотами, углеводами, аминокислотами, нуклеотидами и стероидами. В процессе определения метаболита, который может служить биомаркером, критически важно учитывать, что **концентрация и молекулярный профиль** метаболитов могут значительно варьироваться в соответствии с **возрастными, половыми различиями, диетическими привычками и уровнем физической активности** субъекта. Дополнительно **фармакологические воздействия** от приема медикаментов также оказывают существенное влияние на метаболический состав [4].

В исследовании Panyard et al. [5] были обобщены результаты по основным путям метаболитного профиля, связанным с возрастом, и, несмотря на общепризнанные трудности в сравнении результатов метаболомных исследований, в рамках этих путей были получены некоторые последовательные результаты. К ним относятся снижение триптофана и увеличение тирозина с возрастом; снижение ЛПВП и увеличение ЛПНП, триглицеридов и холестерина; а уровень стероидных гормонов, включая ДГЭА-С, андрогены, прогестины и прегненолоны, обычно снижается. Среди маркеров почечной экскреции мочевины и креатин в крови увеличивались, тогда как креатин в моче, наоборот, снижался с возрастом. Метаболиты, идентифицированные как индикаторы окислительного стресса, включали ацилкарнитины, глутатион, офтальмовую кислоту и сфингомиелины; в то время как метаболитные изменения, сгруппированные в рамках пути воспаления, включали увеличение уровня орнитина и кинуреновой кислоты [6].

Таким образом, настоящее исследование было направлено на то, чтобы выяснить различие метаболитов по уровню концентрации в зависимости от возраста. Мы использовали нецелевое профилирование метаболитов, чтобы найти различия в базальных концентрациях метаболитов между тремя условно здоровыми возрастными группами с целью выявления возрастных изменений метаболитов в плазме.

Материалы и методы. В исследование было включено 266 условно здоровых лиц (с отсутствием хронических и наследственных заболеваний) в возрасте от 18 до 81 лет ($M=41,3\pm 15,4$), проживающих в Узбекистане. Все лица, включенные в исследование, заполняли анкету и подписывали информационное согласие. Анкета включала следующие критерии: возраст, гендерную принадлежность, антропометрические данные, артериальное давление, предпочтения в питании, принимаемые лекарственные препараты, вредные привычки. Были сформированы 3 возрастные группы: 18-30 лет ($n=77$) ($M=25,4\pm 2,95$), 31-54 лет ($n=76$)

($M=40,7\pm 6,23$), 55 лет и старше ($n=113$) ($M=61,07\pm 6,001$). Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан под номером №3/1-1023 (30 марта 2019 г.). Настоящее исследование выполнено в рамках проекта Центра передовых технологий при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан.

Материалом исследования была периферическая кровь условно здоровых людей, отобранная натощак. Из крови выделяли плазму с помощью центрифугирования (3000 об/мин). Определение метаболитов в крови проводилось с помощью метода ядро магнитного резонанса (ЯМР). Метаболиты в плазме крови анализировались с использованием реагентов, приобретенных у компании Sigma-Aldrich (Søborg, Дания). Исследование проводилось с помощью ЯМР-спектрометра Bruker Avance III 600 МГц. Спектры ЯМР регистрировались и обрабатывались с помощью программного обеспечения TOPSPIN 3.5 PL6. Для выявления различий в метаболитном профиле добровольцев был применен непараметрический Н-тест Краскела-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. В настоящем исследовании было идентифицировано 27 метаболитов в плазме крови с помощью ЯМР-спектроскопии (холестерин, лейцин, изолейцин, валин, лактат, аланин, ацетат, гликопротеин, глютаминовая кислота, пировиноградная кислота, липопротеины и т.д.). Средние уровни концентрации метаболитов в крови различались в зависимости от возрастной группы. Метаболомный анализ показал, что из 27 исследованных метаболитов только 10 (37%) демонстрировали статистически значимые различия по уровню концентрации в зависимости от возраста, в то время как 17 (63%) метаболитов не обнаруживали такой зависимости. Показано, что концентрации в плазме крови таких метаболитов как лейцин, аланин, ацетат, гликопротеин (ацетилы), пировиноградная кислота, глютамин, креатинин, пролин, глюкоза и формиат значительно различались между

возрастными группами.

В данном исследовании было определено, что средние значения концентрации лейцина и аланина была выше в группе людей старше 55 лет ($0,22 \pm 0,04$ ppm; $0,54 \pm 0,11$ ppm, соответственно) чем в группах 18-30 и 31-54 лет ($0,18 \pm 0,04$ ppm и $0,18 \pm 0,04$ ppm; $0,42 \pm 0,12$ ppm и $0,45 \pm 0,13$ ppm, соответственно) ($p=0,04679$; $p=0,04422$, соответственно).

Лейцин является одной из аминокислот с разветвленной цепью (BCAA), которая играет ключевую физиологическую роль в регуляции синтеза белка, обмена веществ, потребления пищи и старения, улучшает регенерацию тканей, поддерживает иммунную систему. Избыток лейцина может привести к повышению уровня аммиака в организме, что может вызвать токсические эффекты на нервную систему, а также нарушить баланс других аминокислот и витаминов группы В, что может снизить эффективность метаболизма белков и углеводов [7, 8].

Аланин участвует в глюконеогенезе (синтезе глюкозы из неглюкозных источников) и регулирует уровень сахара в крови. Повышение уровня аланина может способствовать глюконеогенезу и поддерживать нормальный уровень сахара в крови во время голодания или интенсивных физических упражнений. Однако избыточное накопление аланина может привести к нарушению азотистого баланса и кетоацидозу при заболеваниях печени или почек, сахарном диабете или наследственных нарушениях обмена аминокислот. Поэтому концентрация аланина в крови является важным биохимическим показателем, отражающим состояние метаболизма человека и требующим наблюдения и коррекции при необходимости [9].

Средние значения концентраций ацетата и глутамина в данном исследовании разнятся в группах 18-30 лет ($0,02 \pm 0,01$ ppm; $0,45 \pm 0,09$ ppm), 31-54 лет ($0,02 \pm 0,007$ ppm; $0,405 \pm 0,09$ ppm) и 55 лет и старше ($0,04 \pm 0,02$ ppm; $0,51 \pm 0,08$ ppm) ($p=0,00078$; $p=0,03673$, соответственно).

Ацетат является продуктом метаболизма этанола, жирных кислот и

может использоваться для образования ацетил-КоА, ключевого промежуточного метаболита для различных клеточных процессов [10]. В некоторых исследованиях было показано, что добавки с ацетатом вызывают потерю веса, защиту сердца, противовоспалительное действие и апоптоз раковых клеток, но могут также способствовать липогенезу и росту опухоли в других контекстах. Поэтому влияние ацетата на метаболизм человека с возрастом требует дальнейшие исследования [11, 12].

Глутамин является условно незаменимой аминокислотой, которая участвует в различных метаболических процессах, таких как производство энергии, баланс азота, синтез нуклеотидов и иммунная функция. Увеличение концентрации глутамина может усилить функцию иммунной системы и устойчивость к инфекциям и воспалению, а также увеличение концентрации глутамина может стимулировать синтез мышечного белка и предотвратить истощение мышц. Однако чрезмерное увеличение концентрации глутамина также может иметь побочные эффекты, такие как: отравление аммиаком, рост опухоли и нарушение баланса других аминокислот [13].

В данном исследовании средние значения концентрации гликопротеинов (ацетилы), пировиноградной кислоты и формиата увеличивалась с возрастом (18-30 лет – $0,602 \pm 0,102$; $0,09 \pm 0,05$; $0,08 \pm 0,09$ ppm, 31-54 лет – $0,65 \pm 0,11$; $0,16 \pm 0,05$; $0,06 \pm 0,02$ ppm, 55 лет и старше $0,71 \pm 0,08$; $0,08 \pm 0,04$; $0,18 \pm 0,07$ ppm) ($p=0,01814$; $p=0,00405$; $p=0,00052$, соответственно).

Гликопротеины – это белки, к которым присоединены одна или несколько сахарных цепей (гликанов), которые участвуют во многих биологических функциях, таких как клеточная адгезия, передача клеточных сигналов, иммунный ответ и свертывание крови [14]. Увеличение гликопротеинов в сыворотке может указывать на воспаление, инфекцию или рак. С возрастом меняется экспрессия и активность ферментов, участвующих в гликозилировании и дегликозилировании, которые могут влиять на

структуру и функцию гликопротеинов и их взаимодействие с другими молекулами. А также с возрастом может наблюдаться накопление аномальных или поврежденных гликопротеинов, которые могут нарушать клеточный гомеостаз и способствовать возрастным заболеваниям [15].

Пировиноградная кислота является метаболитом, участвующим в различных биохимических процессах, таких как гликолиз, глюконеогенез и цикл трикарбоновых кислот. Он также может быть преобразован в лактат в анаэробных условиях. Уровни пировиноградной кислоты сами по себе не имеют большого клинического значения, но их можно использовать в сочетании с уровнями лактата в крови для расчета отношения лактата к пирувату, которое является полезным инструментом для оценки пациентов с возможными нарушениями митохондриальной функции [16].

Формиат – участвует в синтезе нуклеотидов, антиоксидантной защите и клеточной передаче сигналов. Формиат синтезируется в результате окисления серина или метанола в печени и транспортируется в другие ткани через кровь [17, 18]. Повышение концентрации формиата в плазме может наблюдаться при не расщеплении формиата должным образом из-за генетических дефектов или заболеваний печени. Организм находится в состоянии стресса или инфекции, что вызывает выброс кортизола и адреналина, которые увеличивают выработку и высвобождение глюкозы печенью и снижают поглощение глюкозы мышцами и жировыми клетками. Это приводит к временному повышению уровня глюкозы в крови, что стимулирует выработку формиата как побочного продукта гликолиза [19].

Уровень концентрации креатинина, пролина и глюкозы в плазме крови в данном исследовании была выше и статистически значимо различалась в группе людей пожилого возраста ($0,15 \pm 0,03$ ppm; $0,71 \pm 0,23$ ppm; $8,46 \pm 1,31$ ppm) по сравнению с другими (18-30 лет и 31-54 лет) группами ($0,12 \pm 0,02$ ppm; $0,57 \pm 0,32$; $6,88 \pm 1,11$ и $0,12 \pm 0,03$ ppm; $0,55 \pm 0,307$ ppm; $6,59 \pm 1,18$ ppm, соответственно) ($p=0,03351$; $p=0,04664$;

$p=0,01673$).

Креатинин является побочным продуктом креатина, молекулы, которая помогает вырабатывать энергию для сокращения мышц. Креатинин в основном фильтруется из крови почками и выводится мочой. Уровень креатинина в крови или моче может отражать функцию почек и мышечную массу человека. Повышение концентрации креатинина в плазме может свидетельствовать о нарушении функции почек или снижении скорости клубочковой фильтрации, то есть скорости, с которой почки фильтруют кровь. Это может быть вызвано различными состояниями, такими как острое повреждение почек, хроническое заболевание почек, обструкция мочевыводящих путей, обезвоживание, повреждение мышц, инфекция или прием некоторых лекарств [20].

Пролин – это заменимая аминокислота, которая участвует в различных биологических процессах, таких как синтез коллагена, заживление ран, антиоксидантная защита и клеточная передача сигналов. Повышение концентрации пролина в плазме может свидетельствовать о нарушении метаболизма коллагена или реакции на окислительный стресс. Это может быть вызвано заболеваниями печени, сахарным диабетом, хроническим воспалением или приемом некоторых лекарств. в некоторых исследованиях сообщается, что более высокие уровни пролина в плазме независимо связаны с саркопенией и другими возрастными состояниями [21].

Глюкоза – это основной источник энергии для клеток организма, который образуется из углеводов в рационе и транспортируется кровью к различным тканям. Уровни глюкозы в плазме обычно поддерживаются в узком диапазоне гормонами инсулином и глюкагоном, которые вырабатываются поджелудочной железой. Повышение концентрации глюкозы в плазме может наблюдаться, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточного количества инсулина или клетки не реагируют должным образом на инсулин, что приводит к сахарному диабету. Таким образом, увеличение концентрации глюкозы в плазме организма

человека с возрастом может свидетельствовать о проблемах с регуляцией глюкозы или в ответ на стресс или инфекцию [22].

Многие исследователи отметили измененные уровни нескольких метаболитов как потенциально свидетельствующие об изменениях функции почек (снижающиеся с возрастом). Сообщалось, что уровень креатинина увеличивается с возрастом в плазме [23] и снижается в моче [24]. С возрастом происходят изменения в уровне аминокислот, однако выявить общую тенденцию сложно. Как правило, уровни аминокислот изменяются по мере старения, но эти изменения неоднородны. Исследования плазмы крови выявили, что концентрация большинства аминокислот повышается с возрастом [23, 25], что может указывать на усиление процессов распада белков и аминокислот [26]. Аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин и валин) являются незаменимыми аминокислотами, получаемыми с пищей, и известно, что они имеют сложную взаимосвязь с возрастом и возрастными фенотипами [27]. В популяционных исследованиях эта сложность проявляется в противоречивых направлениях воздействия с возрастом.

Заключение. Таким образом, лучшее понимание того, как метаболом меняется с возрастом, могло бы дополнительно выявить механизмы, с помощью которых возраст влияет на риск заболевания, и могло бы облегчить идентификацию метаболомных профилей высокого риска, которые указывают на ранние стадии конкретных заболеваний. Концентрация метаболитов в плазме может варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как прием пищи, физиологическое состояние и патологические состояния. Изменение метаболитов у людей разных возрастных групп, проживающих в Узбекистане, может быть использовано в качестве показателя для мониторинга предрасположенности к риску развития возрастных расстройств. Необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества образцов, чтобы подтвердить надежность результатов настоящего исследования.

Список использованных источников

1. Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. *Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world // New Horiz Transl Med.* – 2017. – №3(6). – pp. 294–305.
2. Pontzer H., Yamada Y., Sagayama H., Ainslie P.N., et al. *Daily energy expenditure through the human life course // Science.* – 2021. – №13;373(6556). – pp. 808-812.
3. López-Otín C., Galluzzi L., Freije J.M.P., Madeo F., Kroemer G. *Metabolic Control of Longevity // Cell.* – 2016. – №11;166(4). – pp. 802-821.
4. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А. *Артериальная гипертензия: современные достижения метабомики // Медицинский совет.* – 2021. – №14. – с.10–22.
5. Panyard D.J., Yu B., Snyder M.P. *The metabolomics of human aging: advances, challenges, and opportunities // Sci Adv.* – 2022. – № 8. – pp. eadd6155
6. Robinson O., Lau C.E. *How do metabolic processes age: Evidence from human metabolomic studies // Curr Opin Chem Biol.* – 2023. – №76. – pp. 102360.
7. Hao Z., Xu G., Yuan M., Tan R., Xia Y., Liu Y., Yin X. *Leucine Supplementation in Middle-Aged Male Mice Improved Aging-Induced Vascular Remodeling and Dysfunction via Activating the Sirt1-Foxo1 Axis // Nutrients.* - 2022. - V. 14, № 18. - p. 3856.
8. Le Couteur D.G., Solon-Biet S.M., Cogger V.C., Ribeiro R., de Cabo R., Raubenheimer D., Cooney G.J. *Branched chain amino acids, aging and age-related health // Ageing Res. Rev.* - 2020. - V. 64. - p. 101198
9. Canfield C. A., Bradshaw P. *Amino acids in the regulation of aging and aging-related diseases // Transl. Med. Aging.* - 2019. - V. 3. pp. 70-89
10. Shimazu T., Hirschey M. D., Huang J. Y., Ho L. T. Y., Verdin E. *Acetate metabolism and aging: An emerging connection // Mech. Ageing Dev.* - 2010. - V. 131, № 7–8. - pp. 511–516.
11. Miller K.D., Schug Z.T. *Targeting acetate metabolism: Achilles' nightmare // Br. J. Cancer.* - 2021. - V. 124, № 12. pp.

1900-1901.

12. Hernández M.A.G., Canfora E.E., Jocken J.W.E., Blaak E.E. *The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity* // *Nutrients*. - 2019. - V. 11, № 8. pp. 1943.

13. Cruzat V., Macedo Rogero M., Noel Keane K., Curi R., Newsholme P. *Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation* // *Nutrients*. - 2018. - V. 10, № 11. - p. 1564.

14. Palmer A.K., Jensen M.D. *Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies* // *J. Clin. Invest.* - 2022. - V. 132, № 16. - p. e158451.

15. Sato Y., Endo T. *Alteration of brain glycoproteins during aging* // *Geriatr. Gerontol. Int.* - 2010. - V. 10. - pp. 32-40.

16. Gray L. R., Tompkins S. C., Taylor E. B. *Regulation of pyruvate metabolism and human disease* // *Cell. Mol. Life Sci. CMLS.* - 2014. - V. 71, № 14. - p. 2577-2604.

17. Pietzke M., Meiser J., Vazquez A. *Formate metabolism in health and disease* // *Mol. Metab.* - 2020. - V. 33. - pp. 23-37.

18. Oizel K., Tait-Mulder J., Fernandez-de-Cossio-Diaz J., Pietzke M., Brunton H., Lilla S., Dhayade S., Athineos D., Blanco G.R., Sumpton D., Mackay G.M., Blyth K., Zanivan S.R., Meiser J., Vazquez A. *Formate induces a metabolic switch in nucleotide and energy metabolism* // *Cell Death Dis.* - 2020. - V.11, № 5. - p. 310.

19. Dhayade S., Pietzke M., Wiesheu R., Tait-Mulder J., Athineos D., Sumpton D., Coffelt S., Blyth K., Vazquez A. *Impact of Formate Supplementation on Body Weight and Plasma Amino Acids* // *Nutrients*. - 2020. - V. 12, № 8. - p. 2181.

20. Tiao J. Y. H., Semmens J. B., Masarei J. R. L., Lawrence-Brown M. M. D. *The effect of age on serum creatinine levels in an aging population: relevance to vascular surgery* // *Cardiovasc. Surg. Lond. Engl.* - 2002. - V. 10, № 5. - p. 445-451.

21. Toyoshima K., Nakamura M., Adachi Y., Imaizumi A., Hakamada T., Abe Y., Kaneko E., Takahashi S., Shimokado K. *Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly* // *PloS One*. - 2017. - V. 12, № 9. - p. e0185206.

22. Chia C. W., Egan J. M., Ferrucci

L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk // *Circ. Res.* - 2018. - V. 123, № 7. - pp. 886-904.

23. Lawton K. A., Berger A., Mitchell M., Milgram K. E., Evans A. M., Guo L., Hanson R. W., Kalhan S. C., Ryals J. A., Milburn M. V. *Analysis of the adult human plasma metabolome* // *Pharmacogenomics*. - 2008. - №9. - pp. 383-397.

24. Swann J. R., Spagou K., Lewis M., Nicholson J. K., Gleib D. A., Seeman T. E., Coe C. L., Goldman N., Ryff C. D., Weinstein M., Holmes E., *Microbial-mammalian cometabolites dominate the age-associated urinary metabolic phenotype in Taiwanese and American populations* // *J. Proteome Res.* - 2013. - №12. - pp. 3166-3180

25. Darst B. F., Kosciuk R. L., Hogan K. J., Johnson S. C., Engelman C. D., *Longitudinal plasma metabolomics of aging and sex* // *Aging*. - 2019. - №11. - pp. 1262-1282

26. Kochhar S., Jacobs D. M., Ramadan Z., Berruex F., Fuerholz A., Fay L. B., *Probing gender-specific metabolism differences in humans by nuclear magnetic resonance-based metabolomics* // *Anal. Biochem.* - 2006. - №352. - pp. 274-281

27. Le Couteur D. G., Solon-Biet S. M., Cogger V. C., Ribeiro R., de Cabo R., Raubenheimer D., Cooney G. J., Simpson S. J., *Branched chain amino acids, aging and age-related health* // *Ageing Res. Rev.* - 2020. - №64. - p.101198.

References

1. Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. *Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world* // *New Horiz Transl Med.* - 2017. - №3(6). - pp. 294-305.

2. Pontzer H., Yamada Y., Sagayama H., Ainslie P.N., et al. *Daily energy expenditure through the human life course* // *Science*. - 2021. - №13;373(6556). - pp. 808-812.

3. López-Otín C., Galluzzi L., Freije J.M.P., Madeo F., Kroemer G. *Metabolic Control of Longevity* // *Cell*. - 2016. - №11;166(4). - pp. 802-821.

4. Zyryanov S.K., Butranova O.I., Grishin M.A. *Arterialnaya gipertenziya: sovremennye dostizheniya metabolomiki* //

- Meditinskiy sovet.* – 2021. - №14. – s. 10–22.
5. Panyard D.J., Yu B., Snyder M.P. *The metabolomics of human aging: advances, challenges, and opportunities // Sci Adv.* – 2022. – № 8. – pp. eadd6155
 6. Robinson O., Lau C.E. *How do metabolic processes age: Evidence from human metabolomic studies // Curr Opin Chem Biol.* – 2023. - №76. – pp. 102360.
 7. Hao Z., Xu G., Yuan M., Tan R., Xia Y., Liu Y., Yin X. *Leucine Supplementation in Middle-Aged Male Mice Improved Aging-Induced Vascular Remodeling and Dysfunction via Activating the Sirt1-Foxo1 Axis // Nutrients.* - 2022. - V. 14, № 18. - p. 3856.
 8. Le Couteur D.G., Solon-Biet S.M., Cogger V.C., Ribeiro R., de Cabo R., Raubenheimer D., Cooney G.J. *Branched chain amino acids, aging and age-related health // Ageing Res. Rev.* - 2020. - V. 64. - p. 101198
 9. Canfield C. A., Bradshaw P. *Amino acids in the regulation of aging and aging-related diseases // Transl. Med. Aging.* - 2019. - V. 3. pp. 70-89
 10. Shimazu T., Hirschev M. D., Huang J. Y., Ho L. T. Y., Verdin E. *Acetate metabolism and aging: An emerging connection // Mech. Ageing Dev.* - 2010. - V. 131, № 7–8. - pp. 511–516.
 11. Miller K.D., Schug Z.T. *Targeting acetate metabolism: Achilles' nightmare // Br. J. Cancer.* - 2021. - V. 124, № 12. pp. 1900-1901.
 12. Hernández M.A.G., Canfora E.E., Jocken J.W.E., Blaak E.E. *The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity // Nutrients.* - 2019. - V. 11, № 8. pp. 1943.
 13. Cruzat V., Macedo Rogero M., Noel Keane K., Curi R., Newsholme P. *Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation // Nutrients.* - 2018. - V. 10, № 11. – p. 1564.
 14. Palmer A.K., Jensen M.D. *Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies // J. Clin. Invest.* - 2022. - V. 132, № 16. – p. e158451.
 15. Sato Y., Endo T. *Alteration of brain glycoproteins during aging // Geriatr. Gerontol. Int.* - 2010. - V. 10. – pp. 32-40.
 16. Gray L. R., Tompkins S. C., Taylor E. B. *Regulation of pyruvate metabolism and human disease // Cell. Mol. Life Sci. CMLS.* - 2014. - V. 71, № 14. – p. 2577–2604.
 17. Pietzke M., Meiser J., Vazquez A. *Formate metabolism in health and disease // Mol. Metab.* - 2020. - V. 33. – pp. 23–37.
 18. Oizel K., Tait-Mulder J., Fernandez-de-Cossio-Diaz J., Pietzke M., Brunton H., Lilla S., Dhayade S., Athineos D., Blanco G.R., Sumpton D., Mackay G.M., Blyth K., Zanivan S.R., Meiser J., Vazquez A. *Formate induces a metabolic switch in nucleotide and energy metabolism // Cell Death Dis.* - 2020. - V.11, № 5. – p. 310.
 19. Dhayade S., Pietzke M., Wiesheu R., Tait-Mulder J., Athineos D., Sumpton D., Coffelt S., Blyth K., Vazquez A. *Impact of Formate Supplementation on Body Weight and Plasma Amino Acids // Nutrients.* - 2020. - V. 12, № 8. – p. 2181.
 20. Tiao J. Y. H., Semmens J. B., Masarei J. R. L., Lawrence-Brown M. M. D. *The effect of age on serum creatinine levels in an aging population: relevance to vascular surgery // Cardiovasc. Surg. Lond. Engl.* - 2002. - V. 10, № 5. – p. 445–451.
 21. Toyoshima K., Nakamura M., Adachi Y., Imaizumi A., Hakamada T., Abe Y., Kaneko E., Takahashi S., Shimokado K. *Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly // PloS One.* - 2017. - V. 12, № 9. – p. e0185206.
 22. Chia C. W., Egan J. M., Ferrucci L. *Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk // Circ. Res.* - 2018. - V. 123, № 7. – pp. 886–904.
 23. Lawton K. A., Berger A., Mitchell M., Milgram K. E., Evans A. M., Guo L., Hanson R. W., Kalhan S. C., Ryals J. A., Milburn M. V. *Analysis of the adult human plasma metabolome // Pharmacogenomics.* – 2008. - №9. – pp. 383–397.
 24. Swann J. R., Spagou K., Lewis M., Nicholson J. K., Gleib D. A., Seeman T. E., Coe C. L., Goldman N., Ryff C. D., Weinstein M., Holmes E. *Microbial-mammalian cometabolites dominate the age-associated urinary metabolic phenotype in Taiwanese and American populations // J. Proteome Res.* – 2013. - №12. – pp. 3166–3180
 25. Darst B. F., Kosciuk R. L., Hogan K. J., Johnson S. C., Engelman C.

K. J., Johnson S. C., Engelman C. D., *Longitudinal plasma metabolomics of aging and sex // Aging.* – 2019. – №11. – pp. 1262–1282

26. Kochhar S., Jacobs D. M., Ramadan Z., Berruex F., Fuerholz A., Fay L. B., *Probing gender-specific metabolism differences in humans by nuclear magnetic resonance-based metabolomics // Anal. Biochem.* – 2006. – №352. – pp. 274–281

27. Le Couteur D. G., Solon-Biet S. M., Cogger V. C., Ribeiro R., de Cabo R., Raubenheimer D., Cooney G. J., Simpson S. J., *Branched chain amino acids, aging and age-related health // Ageing Res. Rev.* – 2020. – №64. – p.101198.

**Материал поступил в редакцию
17.04.2024**

Метаболиттер профиліндегі жасты өзгерістер: ЯМР-спектроскопиясы бойынша қан плазмасында метаболиттер концентрациясын талдау

Аңдатпа

Бұл мақалада емдеуді жекелендіру үшін метаболомиканы қолдану арқылы фенотиптік деректерді фармакотерапияға біріктіру талқыланады. Зерттеу организмнің ішкі және сыртқы процестерін көрсете алатын метаболиттерді және олардың жасқа байланысты өзгерістерін талдауға бағытталған. Белгілі метаболиттердің ішінде метаболомика қартаюға байланысты молекулалық өзгерістерді анықтау арқылы ауруларды ерте диагностикалау мүмкіндігін ұсынады.

Бұл зерттеудің мақсаты Өзбекстандағы сау болып көрінетін адамдардың әртүрлі жас топтары арасындағы қан плазмасындағы метаболиттердің концентрация деңгейін анықтау және салыстыру болды. Зерттеуге үш жас тобына бөлінген 266 адам қатысты. Ядролық магниттік резонансты (ЯМР) қолдану қан плазмасындағы 27 метаболиттерді анықтауға мүмкіндік берді. Талдау көрсеткендей, олардың 10-ы жасына

байланысты концентрацияларда статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті.

Зерттеу нәтижелері метаболомдағы өзгерістер ауру қаупіне жасына қарай қалай әсер ететінін жақсы түсінуге және аурудың ерте кезеңдерін көрсететін метаболомикалық профильдерді анықтауға көмектесуі мүмкін. Ол сондай-ақ нәтижелердің сенімділігін растау және метаболиттердің өзгерістерін жасқа байланысты бұзылуларға сезімталдықты бақылау үшін индикатор ретінде пайдалану үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: метаболит профилі, жас, ЯМР, салыстырмалы түрде сау адамдар, аминқышқылдары.

Материал баспаға 17.04.24 түсті

Age changes in the metabolite profile: analysis of the concentration of metabolites in blood plasma by NMR spectroscopy

Summary

This article discusses the integration of phenotypic data into pharmacotherapy using metabolomics to personalize treatment. The study focuses on the analysis of metabolites that may reflect internal and external processes of the body, and their changes depending on age. Among the known metabolites, metabolomics offers the possibility of early diagnosis of diseases by identifying molecular changes associated with aging.

The purpose of this study was to determine and compare the concentration levels of metabolites in the blood plasma between different age groups of apparently healthy people in Uzbekistan. The study included 266 individuals, divided into three age groups. The use of nuclear magnetic resonance (NMR) made it possible to identify 27 metabolites in blood plasma. The analysis showed that 10 of them showed statistically significant differences in concentrations associated with age.

The results of the study may contribute to a better understanding of how changes in the metabolome influence disease risk with age and help identify metabolomic profiles that indicate early stages of diseases. It also highlights the need for further research to confirm the reliability of the results and to use metabolite changes as indicators for

monitoring susceptibility to age.

Keywords: *metabolite profile, age, NMR, relatively healthy people, amino acids.*

Material received on 17.04.24

Вклад авторов. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Далимова Д.А.**—идея и дизайн исследования; **Ибрагимова Ш.Н.** и **Нуриддинов Ш.Ж.**—участие в сборе образцов крови; **Курмаева Д.Н.** и **Нуриддинов Ш.Ж.**—участие в проведении экспериментов; **Нурматова С.Б.** и **Курмаева Д.Н.**—анализ данных исследования; **Нурматова**

С.Б. подготовка чернового варианта рукописи; **Далимова Д.А.**—руководство данным исследованием, редактирование и утверждение окончательной версии рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.