

© Коллектив авторов

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОЛОМИКА: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РОССИИ

*П.Г. Лохов<sup>1\*</sup>, Е.Е. Балашова<sup>1</sup>, О.П. Трифонова<sup>1</sup>, Д.Л. Маслов<sup>1</sup>, А.П. Лохов<sup>2</sup>,  
Е.А. Пономаренко<sup>1</sup>, А.В. Лисица<sup>1</sup>, М.В. Узрюмов<sup>3</sup>, И.С. Стилиди<sup>4</sup>, Н.Е. Кушинский<sup>4</sup>,  
Д.Б. Никитюк<sup>5</sup>, В.А. Тутельян<sup>5</sup>, М.В. Шестакова<sup>6</sup>, И.И. Дедов<sup>6</sup>, А.И. Арчаков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,  
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; \*эл. почта: lokhovpg@rambler.ru

<sup>2</sup>МИРЭА — Российский технологический университет, Москва

<sup>3</sup>Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова, Москва

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва

<sup>5</sup>Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

<sup>6</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Используемые сегодня в науке аналитические технологии позволяют измерять всё разнообразие молекул даже в небольшом количестве биологического образца. В частности, метаболомные технологии сделали возможным одномоментный анализ тысяч низкомолекулярных веществ в одной капле крови. Такая аналитическая эффективность открывает новые возможности для клиничко-лабораторной диагностики, в которой до сих пор используют измерение лишь ограниченного числа клинически значимых веществ. Однако на пути внедрения метаболомики в клиническую практику существует ряд объективных трудностей. Институт биомедицинской химии (ИБМХ), консолидируя усилия ведущих научных и медицинских организаций, добился успехов в данном направлении, разработав клиническую метабограмму крови (КМК). С её использованием открываются возможности получения обзорной информации по состоянию организма с детализацией индивидуальных метаболических характеристик пациента. В ряде научных исследований показано, что КМК является действенным инструментом по контролю состояния организма, а на основе паттернов, формируемых КМК (сигнатур), можно осуществлять диагностику и контроль лечения многих заболеваний. На сегодняшний день создание КМК определяет текущее состояние и перспективы клинической метаболомики в России. Данная статья, приуроченная к 80-летию ИБМХ, является обзором этих достижений с обсуждением их внедрения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** клиническая метаболомика; клиническая метабограмма крови; диагностика заболеваний; масс-спектрометрия

**DOI:** 10.18097/PBMC20247005329

### ВВЕДЕНИЕ

#### *Проблематика клиничко-лабораторной диагностики*

В современной медицине центральное место отведено клиничко-лабораторной диагностике. Сразу за осмотром пациента, ограниченными возможностями органолептических исследований, следуют лабораторные анализы, которые позволяют врачу получить необходимые ответы, сфокусировать поиск, подтвердить или опровергнуть предполагаемый диагноз. Поэтому использование широкого спектра клинических лабораторных исследований обязательно в современной медицине, а постоянное пополнение новыми исследованиями является перманентной задачей.

Центральная роль клиничко-лабораторной диагностики просматривается и на уровне всей системы здравоохранения. Посредством лабораторной диагностики оптимизируется медицинская помощь населению, снижаются затраты на исследования и улучшается результат лечения пациентов. Поэтому основной целью развития клиничко-диагностических лабораторий является расширение спектра доступных лабораторных исследований. От новых тестов ожидается выявление всё большего количества

нозологий, обеспечение долговременного мониторинга состояния пациентов и возможность отслеживания результатов лечения.

Несовершенство клиничко-лабораторных услуг является источником ошибок в диагностике заболеваний, которые ведут к серьёзным последствиям, среди которых сердечно-сосудистые, онкологические и инфекционные болезни (74% диагностических ошибок) [1]. В 85% случаев причиной ошибки являются неназначение диагностического исследования или несвоевременное его назначение, слишком узкая фокусировка диагностического исследования и неверная интерпретация его результатов [1].

Считается, что ошибки медицинской диагностики вносят скрытый, но огромный вклад в заболеваемость и смертность [2]. По данным Национальной медицинской академии США, диагностические ошибки представляют собой серьёзную проблему общественного здравоохранения, которая, вероятно, на протяжении жизни затронет абсолютно каждого человека [3]. Установлено, что диагностические ошибки являются причиной примерно 10% смертей и от 6% до 17% нежелательных явлений в больницах, а также основной причиной судебных исков в медицине [3]. По статистике,

около 795 тысяч американцев становятся инвалидами или ежегодно умирают в медицинских учреждениях из-за неправильной диагностики заболеваний [4]. Отсутствие подобных данных по другим странам не позволяет надеяться на лучшую ситуацию в них, учитывая высокий уровень медицины в США. Таким образом, новые возможности в постановке диагноза действительно необходимы, и это, прежде всего, касается лабораторной диагностики.

*Клиническая метаболомика —  
ответ на сегодняшние вызовы*

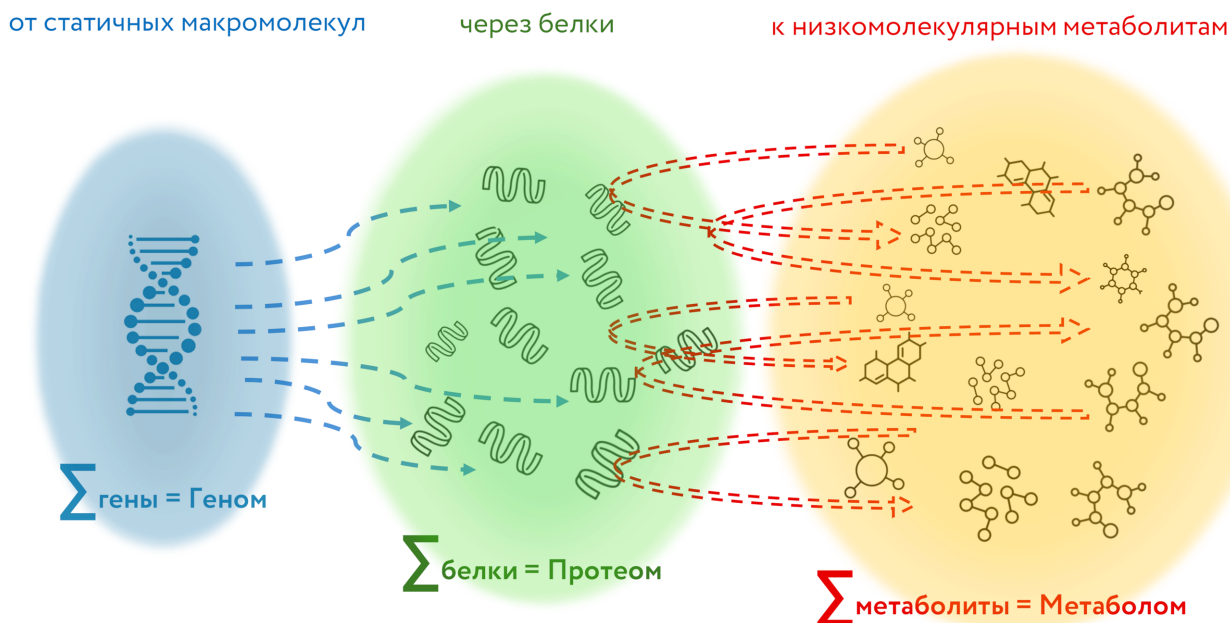
“Мы знаем, что диагностические ошибки встречаются во всех областях медицины. Существует десять тысяч заболеваний, каждое проявляется разнообразными симптомами, и кажется сложным даже подумать о том, как подступиться к проблемам диагностики”. Эти слова Дэвида Ньюман-Токера, директора Armstrong Institute Center for Diagnostic Excellence, дают представление о масштабе проблемы, решение которой вряд ли лежит в плоскости развития диагностики отдельных нозологий. Характер и размер проблемы заставляет учёных искать новые решения для развития диагностики.

Перспективным вариантом развития клинко-лабораторной диагностики является применение метаболомики. Метаболомика — это масштабное исследование малых молекул, известных как метаболиты, внутри клеток, биожидкостей, тканей или организмов. Совокупность этих небольших молекул внутри биологической системы известна как метаболом. Прикладная уникальность метаболомики исходит из организации живых

систем, в основе которых лежит статический геном, представленный макромолекулами — нуклеиновыми кислотами, который потенциально определяет черты живой системы (рис. 1). Посредством транскрипции, а затем трансляции, информация от генома передаётся на белки (энзимы), являющиеся “двигателями” биохимических реакций, совокупность которых отражает проявление жизни на молекулярном уровне. Все анаболические и катаболические процессы (процессы создания и распада веществ в организме) реализуются в биохимических реакциях. Поток сигналов (регуляция) и энергии (образование энергетических молекул и их использование) также осуществляется с участием биохимических реакций. Субстраты и продукты биохимических реакций — метаболиты — являются измеримыми характеристиками и образуют динамически меняющийся метаболом. Измеряя метаболом современными масс-спектрометрами, возможно всесторонне оценить функциональное состояние организма на молекулярном уровне, что подтверждается результатами медицинских исследований по метаболомике [5–12].

С небольшими оговорками, репрезентативным для всего организма можно считать метаболом крови. По крови транспортируются питательные вещества, в кровь клетки выделяют продукты жизнедеятельности, из крови же получают и в кровь выделяют сигнальные молекулы, осуществляющие регуляцию; распадаясь клетки выделяют своё содержимое в кровь. Всё это, в совокупности с лёгкостью получения образца, делает кровь основным биоматериалом как для клинко-лабораторных анализов, так и для медицинской метаболомики.

## Поток информации в живой системе



**Рисунок 1.** Поток информации в живой системе. Поток информации идёт от статических макромолекул генома к динамически меняющемуся метаболому, состоящему из малых молекул. Метаболом, являясь молекулярным фенотипом живой системы, отражает все значимые молекулярные события в организме.

Метаболические данные, накопленные в базах данных за последние десятилетия, подтверждают, что именно метаболом крови является коллектором измеримых низкомолекулярных признаков огромного разнообразия заболеваний и аномальных состояний организма [13]. Показательными являются данные, накопленные в Human Metabolome Database: количество метаболитов, связанных с заболеваниями — 22600; число заболеваний с описанными изменениями метаболитов — 657.

Уникальные перспективы клинического применения метаболомики побудили Общество метаболомики (Metabolomics Society) заявить, что “узкий диапазон химических анализов, используемых сегодня медицинским сообществом, будет заменён в будущем анализами, которые выявляют гораздо более полные метаболитические характеристики (сигнатуры). Ожидается, что эти сигнатуры будут описывать глобальные биохимические отклонения, которые отражают закономерности изменений в состоянии здоровья, более точно опишут конкретные заболевания и их прогрессирование и в значительной степени помогут в дифференциальной диагностике” [14]. Перспективность данного направления также отмечена Российской академией наук. Бюро секции медико-биологических наук отделения медицинских наук своим постановлением от 29 ноября 2016 г. (Протокол №11) подтвердило важность медицинской метаболомики в диагностике заболеваний и поддержало научные исследования в данном направлении.

## 1. ПРОБЛЕМАТИКА ВНЕДРЕНИЯ МЕТАБОЛОМИКИ В ПРАКТИЧЕСКУЮ МЕДИЦИНУ

Несмотря на актуальность внедрения метаболомики в медицину [7–12], количество успешных примеров подобного внедрения незначительно. Способность измерять большие совокупности молекул не только лежит в основе существования метаболомики, но и является причиной её ограниченного применения в клинике. При измерении тысяч веществ появляется проблема их достоверной идентификации. Сложности возникают как из-за количества измеряемых веществ, так и их различных свойств (разная концентрация в образце, разные физико-химические свойства, приводящие к разной способности к ионизации и фрагментации, используемых при их идентификации). В результате метаболомный анализ одного биологического образца выливается в полноценное научное исследование, требующее длительной работы группы высококвалифицированных специалистов. Такое исследование ни по времени, ни по стоимости не соответствует клинико-лабораторным анализам. Таким образом, перед внедрением в медицину, метаболомное исследование должно быть приближено к формату рутинного лабораторного анализа. Придание подобных характеристик метаболомному анализу является нетривиальной задачей, что и привело к существованию лишь незначительного количества клинических метаболомных анализов во всём мире.

## 2. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОЛОМИКА В РОССИИ

Чтобы оценить состояние клинической метаболомики в России, необходимо понимать, что такое метаболомный анализ. Суффикс “ом” означает принадлежность к “омным” технологиям, то есть к измерению веществ целого уровня организации живых систем или значительной его части. В данном случае анализируется метаболомный уровень, что составляет суть метаболомного анализа. Измерение отдельных метаболитов или целенаправленное измерение небольших групп метаболитов не относятся к метаболомным измерениям, так как не извлекают информацию на “омном” уровне.

Также следует отметить, что к клинической метаболомике сложно отнести метаболомный анализ, применяемый в науке, даже если он применяется непосредственно для анализа пробы конкретного человека. Научные метаболомные лаборатории могут проводить подобные исследования, но они по сложности, трудозатратам, времени выполнения и воспроизводимости далеки от клинико-лабораторного анализа [13, 15]. Учитывая это и используя обзор опубликованной информации, включая научные публикации, можно с уверенностью утверждать, что клиническая метаболомика в России на сегодняшний день сосредоточена в Институте биомедицинской химии (ИБМХ), который, консолидируя усилия ведущих научных и медицинских организаций России, добился первых успехов в данном направлении, разработав и представив в 2023 году клиническую метабограмму крови (КМК) [16]. Являясь адаптированным под клинико-лабораторную практику способом измерения низкомолекулярных веществ (метаболома) крови, КМК сегодня определяет текущий статус и перспективы клинической метаболомики в России.

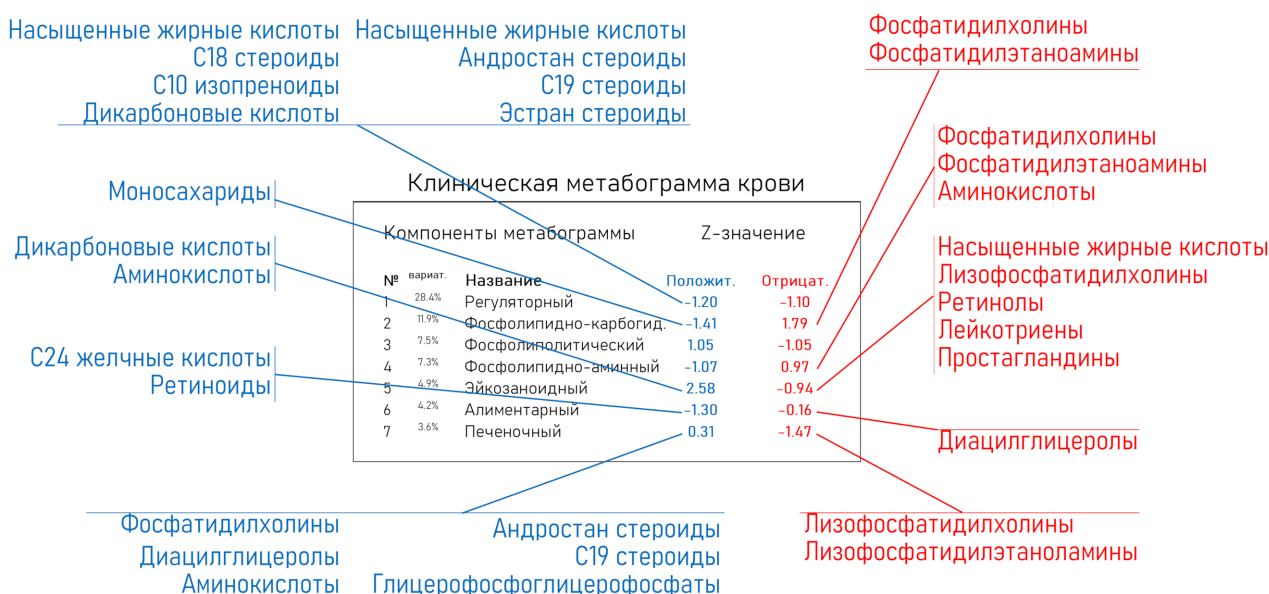
## 3. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕТАБОГРАММА КРОВИ (КМК)

КМК — это клинический масс-спектрометрический анализ низкомолекулярной фракции крови, представленный в виде нескольких величин (компонентов метабограммы), отражающих состояние основных групп метаболитов плазмы крови (рис. 2) [16]. В процессе разработки КМК был установлен состав данных групп и их клиническая значимость. Основной замысел КМК основан на предположении, что метаболиты, чья концентрация в организме меняется совместно, задействованы в определенной степени в идентичных процессах, протекающих в организме, что позволяет совместно их анализировать. При разработке КМК особое внимание уделялось качеству выборки добровольцев, чьи метаболомные данные легли в основу обнаружения этих групп метаболитов. Все добровольцы прошли тщательное исследование в Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по программе исследования здоровья кандидатов в космонавты. Метаболиты крови добровольцев, признанных здоровыми, послужили для разработки КМК и вычисления для неё нормативных (референсных) значений.

## Клиническая метабограмма крови



**Рисунок 2.** Значения полей в клинической метабограмме крови.



**Рисунок 3.** Группы метаболитов крови, отраженные в компонентах метабограммы крови. Z-значение – мера компонента метабограммы (значение от -1,64 до +1,64 – соответствует норме, повышенная и пониженная концентрации метаболитов, отражаемых компонентом, соответствуют более высокому и более низкому Z-значению, соответственно). “вариат.” – процент вариативности (дисперсии) метаболизма крови, объясняемой компонентом метабограммы. Адаптировано из [16].

Таким образом, анализ тысяч отдельных метаболитов был заменён анализом основных групп метаболитов, описывающих 70% всей информации, представленной в метаболизме крови человека. Групповой анализ веществ позволил радикально сократить время анализа метаболизма, существенно повысил воспроизводимость результатов и устойчивость к ошибкам. Установлено, что эти группы метаболитов крови связаны с гуморальной регуляцией организма, липидно-углеводным и липидно-аминным обменами, эйкозаноидами, отражают поступление веществ в организм и характеризуют функцию печени. Состав и функциональное значение определили название этих компонентов (рис. 3).

Направленный поток информации от генома через протеом к метаболизму, как к конечному коллектору проявлений всех молекулярных событий в организме, позволяет отнести метаболизм к молекулярному

фенотипу. Понятие молекулярного фенотипа тесно связано с понятием молекулярного здоровья и молекулярно-здорового человека, чей молекулярный фенотип соответствует нормативным значениям. Отклонения на геномном и белковом уровнях, не отраженные в метаболизме, можно считать несущественными для здоровья. При нормативном молекулярном фенотипе в организме протекают только физиологические процессы, соответствующие полу, возрасту, этническим особенностям и здоровому старению организма. Также можно утверждать, что организм не подвержен вредным внешним воздействиям, либо они не существенны и организм к ним адаптирован, в нём отсутствуют генетические аномалии, влияющие в данный момент на здоровье, а питание человека адекватно и полностью соотносится с его микробиомом, который также в норме. Таким образом КМК является



первым клинико-лабораторным тестом, позволяющим объективно измерить и подтвердить здоровое состояние человека.

Среди ограничений подобной оценки здоровья есть генетические заболевания, которые проявляются с возрастом, но в данный момент не отражены в метаболоме, то есть о генетическом здоровье можно говорить только касательно текущего момента, без прогноза на будущее. То же самое касается ранних стадий развития заболеваний, проявления которых в метаболоме находятся за пределами чувствительности масс-спектрометрической детекции.

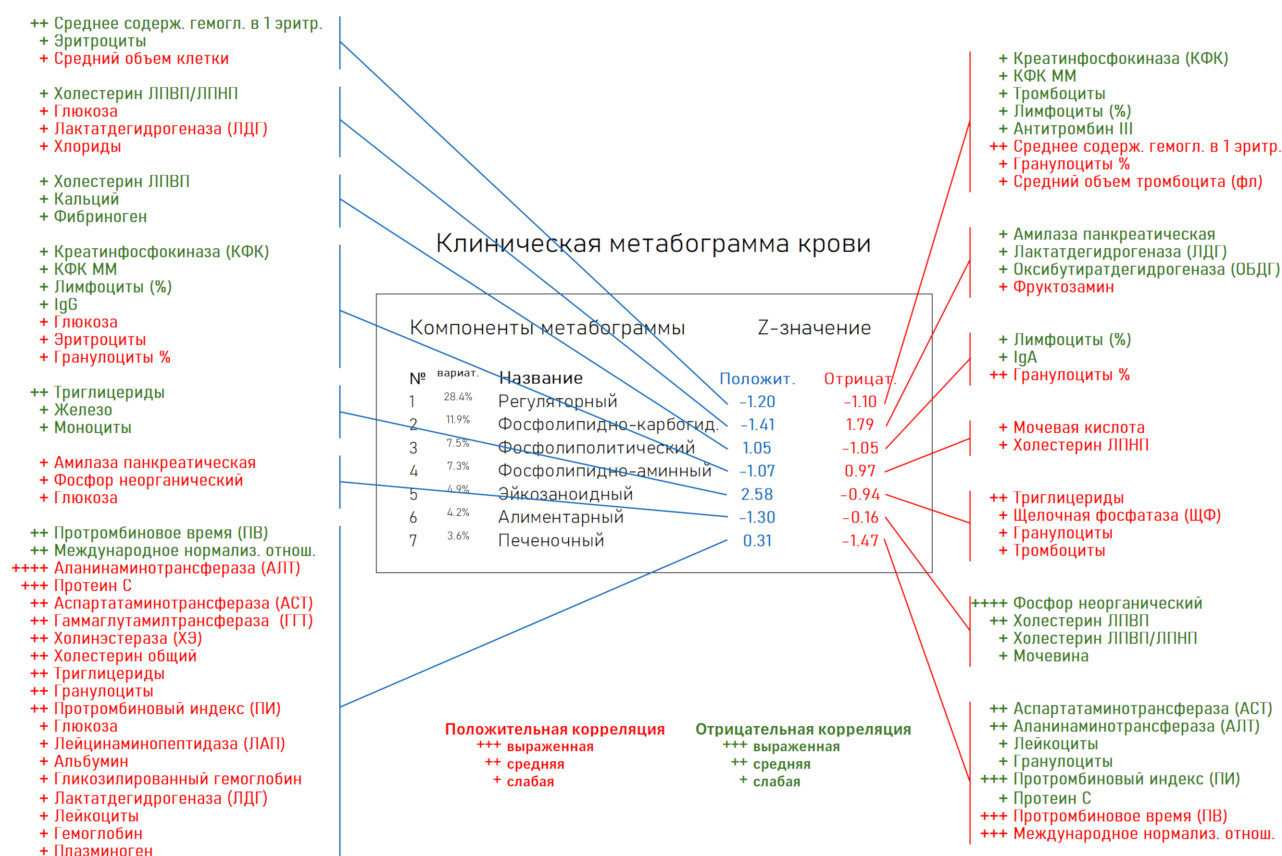
#### 4. СВЯЗЬ КМК С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ АНАЛИЗАМИ

В повседневную практику врача входит назначение клинических анализов крови и интерпретация полученных результатов. Клинические анализы, по сути, являются узконаправленными мониторами состояния организма. Многие измеремые в клинике вещества непосредственно входят в метаболом крови, например глюкоза, холестерин, стероиды, аминокислоты, витамины и т.д., а другие вовлечены в процессы, которые отражены в метаболоме крови. Таким образом, КМК, выступающая в качестве объединённого (панорамного) монитора, имеет прямые

и косвенные связи с клиническими анализами. Наиболее простым для врачей путём знакомства с КМК для последующего применения в своей практике, является использование знаний об этих связях. Рисунок 4 демонстрирует корреляцию компонентов КМК с некоторыми широко распространёнными в клинике анализами крови, что позволяет ассоциировать отклонения в компонентах КМК с клиническим опытом врачей и методическими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний.

#### 5. СВЯЗЬ КМК С МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

Организм человека находится в симбиотических отношениях с населяющими его микроорганизмами, основная масса которых заселяет кишечник. Здоровая микробиота нейтрализует токсины и вредные метаболиты, благодаря чему защищает организм от канцерогенов и других повреждающих факторов. Микрофлора является неотъемлемой частью системы пищеварения, расщепляя, например, сложные углеводы для их дальнейшего всасывания. Микрофлора синтезирует микро- и макроэлементы, например витамины С, группы В, К, РР. Таким образом, здоровье человека тесно связано с наличием здоровой микробиоты.



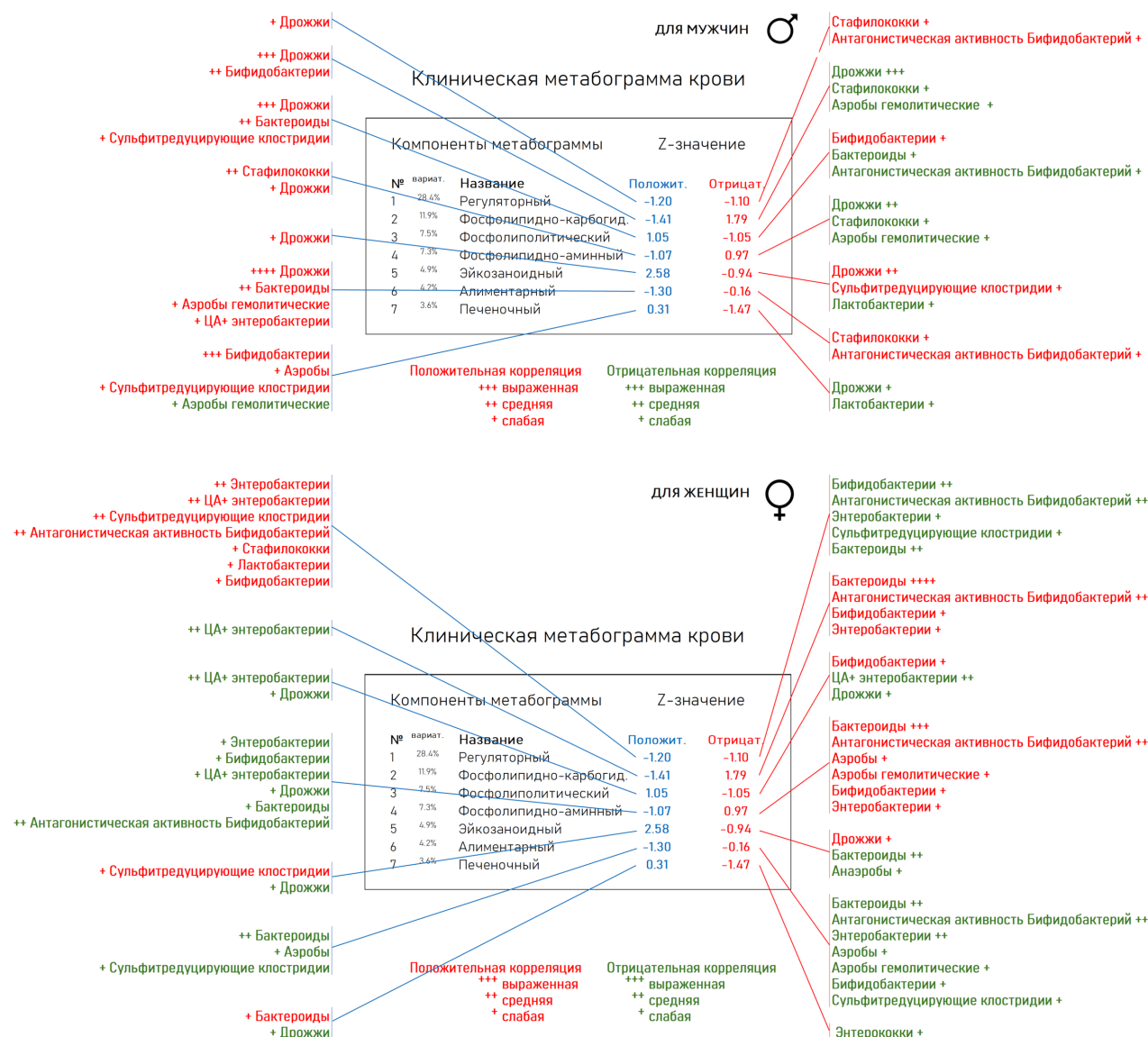
**Рисунок 4.** Связь клинической метабограммы крови (КМК) с клинико-лабораторными анализами. Красным и зелёным цветом отмечены клинические анализы, положительно и отрицательно коррелирующие с компонентами метабограммы, соответственно. Сила связи результатов клинического анализа и значений компонентов метабограммы выражена в абсолютном значении коэффициента корреляции ('+' – коэффициент корреляции от 0,3 до 0,4; '++' – от 0,4 до 0,5; '+++ – от 0,5 до 0,6; '++++' – от 0,6).

Известно, что микробиота кишечника влияет на метаболиты крови [17], как и компоненты метаболома крови могут влиять на состав микробиоты кишечника [18–21]. Поэтому в рамках подготовки КМК для использования в клинике была установлена связь между компонентами метабограммы и параметрами кишечной микрофлоры. Для этого у одних и тех же лиц были получены КМК и проанализирована микробиота кишечника методом посева на селективные среды и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени [22]. Корреляционный анализ определил, какие компоненты метабограммы связаны с какими микроорганизмами кишечника, а также силу этой связи. На рисунке 5 приведены результаты для данных культурального

посева. Полные данные, включающие данные для ПЦР анализа, приведены в ранее опубликованной статье [22]. Результаты исследования подтвердили как возможность использования КМК с учётом влияния на неё микробиоты кишечника, так и диагностировать отклонения в микробиоте кишечника на основе данных КМК.

## 6. СИГНАТУРЫ КМК ДЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В отличие от конвенциональных мономаркерных клинических анализов, КМК, как метод панорамной оценки молекулярного состава крови и состоящая из набора компонентов, отражающих различающиеся по составу и функции группы метаболитов крови,



**Рисунок 5.** Связь клинической метабограммы крови (КМК) с микробиотой кишечника мужчины и женщины. Микробиота кишечника измерялась методом культурального посева. Полные данные по связи КМК с микроорганизмами кишечника, включающие данные по микробиоте измеренные ПЦР, можно посмотреть в опубликованных материалах [22]. Красным и зелёным цветом отмечены культуральные тесты, положительно и отрицательно коррелирующие с компонентами метабограммы, соответственно. Сила связи количества микроорганизма и значений компоненты метабограммы выражена в абсолютном значении коэффициента корреляции ('+' – коэффициент корреляции от 0,3 до 0,4; '++' – от 0,4 до 0,5; '+++ – от 0,5 до 0,6; '++++' – от 0,6). Адаптировано из [22].

способна формировать специфические для нозологий сигнатуры. Фундаментальные основы, которые легли в основу создания КМК, определили её чувствительность к разнообразным отклонениям в организме, заболеваниям и не только, а многопараметричность КМК — высокую специфичность детекции этих отклонений. Для подтверждения этой уникальной в плане диагностики способности КМК были описаны её сигнатуры для распространенных в популяции заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, рак почки (рис. 6). Список сигнатур постоянно пополняется, что делает диагностические возможности КМК постоянно нарастающими.

#### Сигнатура КМК избыточного веса и ожирения

Исследование КМК при избыточном весе и ожирении проведено ИБМХ совместно с Федеральным исследовательским центром питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва). В исследовании приняли участие 20 здоровых людей, 20 человек с избыточной массой тела и 60 человек с ожирением 1, 2 или 3 степени [23]. Результаты показали, что компоненты КМК имеют отклонения, формирующие специфический для данного заболевания паттерн (сигнатуру заболевания) (рис. 6А). Эти отклонения связаны с изменением в крови уровня стероидов, аминокислот, жирных кислот и фосфолипидов, что согласуется с имеющимися

на сегодняшний день научными данными. Таким образом, метабограмма позволяет исследовать пациентов с избыточной массой тела или ожирением, предоставляя как общий обзор их метаболических изменений, так и детализируя индивидуальные характеристики. Был сделан вывод, что КМК является точным и клинически применимым тестом для оценки метаболического статуса человека при данном заболевании.

#### Сигнатура КМК сахарного диабета 2 типа

Актуальность применения КМК у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалась ИБМХ совместно с Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии (Москва). Для этого получали КМК для 18 здоровых лиц, 12 лиц с преддиабетом и 64 лиц с сахарным диабетом 2 типа [24]. КМК показала метаболическую сигнатуру крови (рис. 6Б), связанную с сахарным диабетом 2 типа, которая отражала изменения в уровне углеводов, кетонных тел, эйкозаноидов, фосфолипидов и аминокислот, что согласуется с имеющимися на сегодняшний день научными данными. На основе данных КМК, пациентов с диабетом удалось разделить на разные метаболические типы (метаботипы). Был сделан вывод, что КМК представляет собой точный и клинически применимый тест для оценки метаболического статуса человека при сахарном диабете 2 типа для диагностических и лечебных целей.

#### А) КМК сигнатура для ожирения

Компоненты метабограммы		Z-значение	
№ вариант.	Название	Положит.	Отрицат.
1 28.4%	Регуляторный	-3.20	-1.10
2 11.9%	Фосфолипидно-карбогид.	-1.41	1.16
3 7.5%	Фосфолипидолитический	1.05	-1.05
4 7.3%	Фосфолипидно-аминный	-1.07	0.97
5 4.9%	Эйкозаноидный	0.58	-2.94
6 4.2%	Алиментарный	-1.30	-0.16
7 3.6%	Печеночный	3.49	-1.47

#### В) КМК сигнатура для болезни Паркинсона

Компоненты метабограммы		Z-значение	
№ вариант.	Название	Положит.	Отрицат.
1 28.4%	Регуляторный	-1.23	1.04
2 11.9%	Фосфолипидно-карбогид.	0.37	1.47
3 7.5%	Фосфолипидолитический	-1.27	-1.95
4 7.3%	Фосфолипидно-аминный	-1.67	0.75
5 4.9%	Эйкозаноидный	0.44	-2.34
6 4.2%	Алиментарный	1.23	-0.16
7 3.6%	Печеночный	0.31	1.55

#### Б) КМК сигнатура для сахарного диабета 2 типа

Компоненты метабограммы		Z-значение	
№ вариант.	Название	Положит.	Отрицат.
1 28.4%	Регуляторный	-1.20	1.60
2 11.9%	Фосфолипидно-карбогид.	1.86	1.58
3 7.5%	Фосфолипидолитический	0.25	0.95
4 7.3%	Фосфолипидно-аминный	2.14	1.37
5 4.9%	Эйкозаноидный	-0.81	0.94
6 4.2%	Алиментарный	-1.03	-0.94
7 3.6%	Печеночный	3.31	-0.36

#### Г) КМК сигнатура для карциномы почки

Компоненты метабограммы		Z-значение	
№ вариант.	Название	Положит.	Отрицат.
1 28.4%	Регуляторный	-1.03	0.76
2 11.9%	Фосфолипидно-карбогид.	1.08	-1.28
3 7.5%	Фосфолипидолитический	1.98	1.16
4 7.3%	Фосфолипидно-аминный	0.05	0.07
5 4.9%	Эйкозаноидный	2.84	3.45
6 4.2%	Алиментарный	-1.87	1.76
7 3.6%	Печеночный	-0.12	-1.99

**Рисунок 6.** Сигнатуры клинической метабограммы крови (КМК) для ожирения (А), сахарного диабета 2 типа (Б), болезни Паркинсона (В) и карциномы почки (Г). Z-значение — мера компонента метабограммы (значение от -1,64 до +1,64 — соответствует норме, повышенная и пониженная концентрации метаболитов, отражаемых компонентом, соответствуют более высокому и более низкому Z-значению соответственно). Цветом выделены основные компоненты метабограммы, формирующие сигнатуры заболеваний. Дополнительные компоненты метабограммы, входящие в сигнатуры заболеваний, заштрихованы. Адаптировано из [23–25].

### Сигнатура КМК болезни Паркинсона

Для дальнейшего развития КМК была изучена её способность выявлять метаболические изменения в крови на ранней стадии болезни Паркинсона (БП). В исследовании, проведённом ИБМХ совместно с Институтом биологии развития им. Н.К. Кольцова (Москва), была выявлена сигнатура КМК для 1–2,5 клинических стадий БП по модифицированной шкале Хена и Яра (рис. 6В), которая формировалась за счёт изменений эйкозаноидов, фосфолипидов и метаболизма бутадииона [25]. Результаты исследования расширили круг заболеваний, при которых применим метод КМК, и открыли новые возможности для выявления специфичных для БП молекулярных изменений, потенциально применимых в диагностических и терапевтических целях.

### Сигнатура КМК карциномы почки

Исследование КМК при карциноме почки проведено ИБМХ совместно с Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва). В исследовании было задействовано более 360 добровольцев и пациентов с ранней стадией карциномы. Исследование подтвердило, что выявленная сигнатура КМК (рис. 6Г) полностью соотносится с известной биохимической картиной карциномы почки, описываемой изменениями в профиле липидов и эйкозаноидов (данные в стадии подготовки к публикации). Подобный результат подтвердил диагностическую многоплановость КМК и обосновал её дальнейшее изучение в диагностике онкологических заболеваний.

## 7. ФОРМАТ ВНЕДРЕНИЯ КМК В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Традиционно “омные” методы, внедряются в клиническую практику в формате собственных, разработанных отдельной лабораторией тестов (laboratory developed tests — LDT). LDT представляют собой разновидность устройств для диагностики *in vitro* [26–29]. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) определяет LDT как “диагностические тесты *in vitro*, которые производятся и используются в одной лаборатории”. При выполнении лабораторного анализа с помощью протоколов и действий в рамках только одной лаборатории, формат LDT позволяет обойти проблемы, связанные с внедрением сложных в плане воспроизводимости и стандартизации методов [30]. Несколько метаболомных LDT, таких как Meta UDx™, Meta IMD™ и Meta IMD™Plus, были созданы компанией “Metabolon Inc.” (США) в 2018 году с целью выявления нарушений важных метаболических путей и генетических заболеваний. Компания “Nightingale Health” (Финляндия) создала LDT на основе спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) образца крови, взятого из пальца, для оценки возраста до которого, вероятно, проживёт пациент, прежде чем заболеет любой из 10 основных

болезней [31]. В расчёте “здоровых лет жизни” были использованы данные от сотен тысяч людей. Компания “Ajinomoto” (Япония) создала минимально инвазивный LDT для раннего скрининга рака [32] на основе анализа плазмы крови жидкостной хроматографией, сочетанной с масс-спектрометрией. Таким образом, внедрение методов метаболомики в медицину в формате LDT можно считать наиболее перспективным.

Реализация КМК в формате LDT, то есть в одной лаборатории, кажется ущербной и не способной существенно повлиять на здравоохранение. Однако это ложное ощущение. Для масс-спектрометрического анализа метаболома крови достаточно 10 микролитров крови, что обусловлено чувствительностью современных масс-спектрометров. Таким образом, для получения КМК возможно использовать высушенную на бумаге каплю крови, которую пациент может сам получить в домашних условиях (практика получения образца крови в домашних условиях хорошо знакома населению, например по использованию персональных глюкометров). Высушенная на бумажном носителе капля крови хранится при комнатной температуре и может быть отправлена по почте или с помощью специализированной доставки в лабораторию, где реализуется КМК в формате LDT. Это делает КМК в формате LDT не имеющей ограничения по охвату территории предоставления услуги различным слоям населения различных регионов страны (рис. 7).

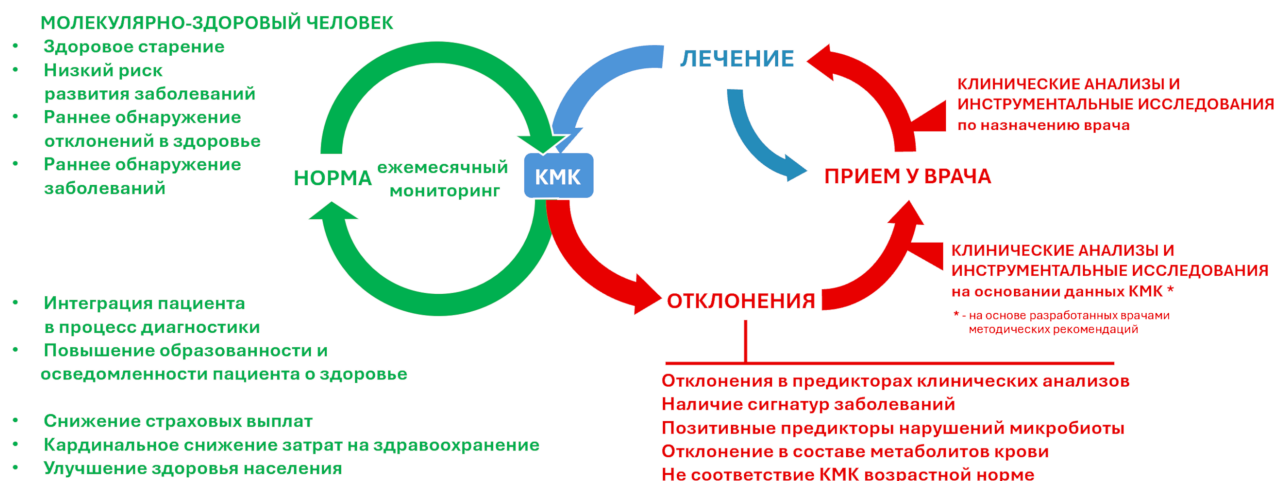
Совместимость с сухой каплей крови и панорамный анализ молекулярного фенотипа, лежащий в основе КМК, позволяют спрогнозировать выраженное влияние КМК на систему здравоохранения и здоровье населения. Схема предлагаемой интеграции КМК в систему здравоохранения представлена на рисунке 8.

## 8. САМОКОНТРОЛЬ И ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КМК

По мнению Дэвида Ньюман-Токера и его коллег, для решения проблем диагностики, в дополнение к появлению новых более эффективных методов, важны повышение осведомлённости людей о методах диагностики, получение обратной связи (врачи должны получать информацию о неблагоприятных событиях после выписки пациентов), командная работа при постановке диагноза с участием как самого пациента, так и специалистов из разных смежных областей здравоохранения [1]. КМК в формате LDT является идеальным инструментом, обеспечивающим как полноту интеграции пациента в процесс диагностики заболеваний, так и вовлечение различных специалистов. А реализованная отправка данных КМК искусственному интеллекту BioGPT (рис. 7) позволяет эффективно использовать для сохранения здоровья пациента весь актуальный и отображённый в PubMed человеческий опыт по медицине.



**Рисунок 7.** Концепция применения клинической метабограммы крови (КМК), как собственного, разработанного отдельной лабораторией теста (LDT). Образец крови пациент получает дома и в виде сухой капли отправляет в лабораторию по почте (А). В лаборатории после подготовки проб и прямой масс-спектрометрии высокого разрешения получают данные клинической метабограммы крови (Б). Пациент просматривает данные метабограммы в мобильном приложении (В) и, при необходимости, отправляет на интерпретацию врачу, искусственному интеллекту или выставляет для обсуждения на специализированный форум (Г). В итоге пациент получает интерпретацию метабограммы в доступной для него форме (Д).



**Рисунок 8.** Схема интеграции клинической метабограммы крови (КМК) в систему здравоохранения.

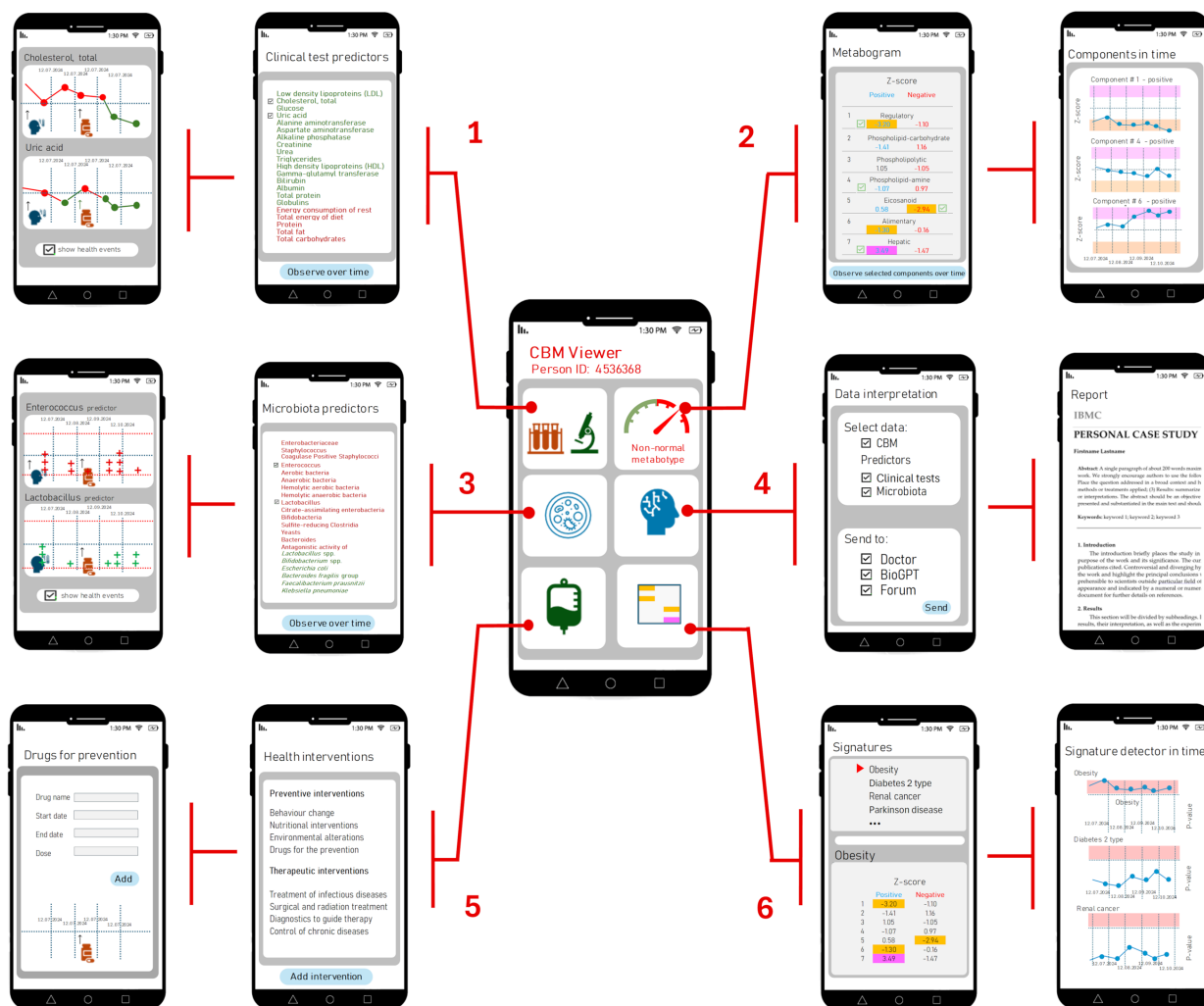
Степень интеграции пациента в процесс сохранения своего здоровья видна из пользовательского интерфейса мобильного приложения “КМК-вьювер”, предназначенного для просмотра метабограмм (рис. 9). В случае нормативного метаболизма крови, то есть когда молекулярный фенотип соответствует возрастной норме, пациент об этом информируется на постоянной основе с периодичностью сдачи

образцов крови для анализа. Таким образом, самостоятельный мониторинг здорового состояния организма максимально автоматизирован, упрощён и доступен людям с разным уровнем знаний.

Участие пациента в интерпретации отклонений в КМК чуть сложнее контроля нормы. Пациент вовлекается в исследовательский процесс, чем обеспечивается полнота самоконтроля состояния



# Интерфейс мобильного приложения “КМК-вьювер”



**Рисунок 9.** Интерфейс мобильного приложения “КМК-вьювер” для просмотра клинической метабограммы крови. 1 – Список клиничко-лабораторных анализов, для которых предсказаны результаты из данных метаболома крови. Выбрав анализы, можно посмотреть изменение их значений во времени. 2 – Текущие значения клинической метабограммы крови. Выбрав компоненты метабограммы, можно посмотреть их изменение во времени. 3 – Список анализов микробиоты кишечника, для которых предсказаны результаты из данных метаболома крови. Выбрав микроорганизмы, можно посмотреть их значения на графике вместе с ранее полученными данными. 4 – Выбор данных для отправки на интерпретацию (данные КМК, предсказанные анализы крови и микробиоты). Отформатированные данные отправляют врачу, на специализированный форум или искусственному интеллекту (BioGPT), результаты работы которых могут быть представлены в формате публикации (с разделами “введение”, “методы”, “результаты и обсуждение”). 5 – Учёт событий, потенциально влияющих на здоровье, который позволяет зарегистрировать влияние этих событий на метаболом крови. 6 – Сигнатуры заболеваний известные на данный момент. Выбрав сигнатуру заболевания, можно наложить её на метаболомные данные, полученные в разное время. Показанный интерфейс мобильного приложения упрощён с целью адаптации под формат публикации.

здоровья и участие в постановке диагноза. В процессе работы с мобильным приложением обеспечивается обратная связь от пациента к врачу, получение коллективного мнения по состоянию здоровья пациента, получение мнения искусственного интеллекта. Сетевой характер КМК-сервиса позволяет на основе информированного согласия перманентно дополнять статистические модели КМК персональными данными, что позволит повышать точность диагностики и приобретать новые диагностические компетенции.

Таким образом, распространение КМК потенциально может иметь влияние на профилактику заболеваний, модификацию людьми образа жизни, повышение осведомлённости населения о своём здоровье, повышению медицинской грамотности, приобретению людьми навыков мониторинга состояния своего здоровья, параметров диеты и физической нагрузки, а также возможности оптимизировать их, используя доступные и объективные параметры здоровья, предоставляемые КМК.

## 9. НОРМАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КМК

Во многих странах, особенно с инновационной формой экономики, наблюдается упрощение регистрационных требований к LDT [15]. Например, в США FDA исторически рассматривает LDT как тесты, представляющие меньший риск для пациентов, чем большинство коммерческих наборов для тестирования, поэтому освободило их почти от всех нормативных требований в соответствии с Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). Точное количество организаций, которые применяют LDT, неизвестно, поскольку представление отчёта в FDA является добровольным.

В России в 2021 году был принят федеральный закон от 30.04.2021 № 128-ФЗ (“О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” и статьи 12 и 22 Федерального закона “О лицензировании отдельных видов деятельности””), фактически установивший модель особого регулирования медицинских изделий со статусом LDT: медицинские изделия для диагностики, изготовленные и применяемые в медицинской организации, были освобождены от процедуры регистрации. Это означает, что к LDT применяются все нормативные акты, регулирующие незарегистрированные медизделия:

- Приказ Минздрава России от 02.11.2021 № 1031н “Об утверждении Порядка изготовления, хранения, применения, утилизации или уничтожения незарегистрированных медицинских изделий для диагностики *in vitro*” (вступил в силу с 1 марта 2022 года, действует до 1 марта 2028 года);
- Правила о незарегистрированных медицинских изделиях для диагностики *in vitro* (постановление Правительства РФ от 24.11.2021 № 2026). Правила действуют с 1 марта 2022 года до 1 марта 2028 года.

Российские требования к медизделиям типа LDT:

- отсутствие аналогов;
- изготовление организацией исключительно для собственного применения (т.е. изготовившая LDT организация не может передать их другой организации, а та не может оказывать услуги с использованием таких медизделий);
- также должно выполняться как минимум одно из следующих требований: 1) LDT предназначен для диагностики редких заболеваний; 2) стоимость затрат на технические и клинические испытания с целью регистрации превышает стоимость материалов для изготовления таких изделий.

Кроме того, медицинская организация должна иметь лицензию на услуги, при оказании которых применяются подобные изделия. Таким образом, применение КМК в формате LDT стало возможным без регистрации в результате принятия федерального закона № 128-ФЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторная диагностика столкнулась с экзистенциальным вызовом. Мономаркерные лабораторные анализы, доминирующие в клинической

практике и старых интенциях по созданию новых анализов, не в состоянии решить проблему ввиду множества нозологий и огромного разнообразия вариантов их течения. Как результат, имеющие место диагностические ошибки, ведущие к суровым последствиям, требуют срочного принятия действенных мер в клинико-лабораторной диагностике. Наука предлагает перейти к панорамным измерениям, в особенности низкомолекулярных веществ крови. КМК является результатом этих усилий в России. Фундаментальные основы, лёгшие в основу создания КМК, определили её чувствительность ко всем значимым для здоровья отклонениям в организме, к которым относятся заболевания и не только, а многопараметричность КМК — высокую специфичность детекции этих отклонений. Реализация КМК в формате LDT позволит массово внедрить её в практическое здравоохранение, изменив его облик.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122030100168-2).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная работа не включает исследования, в которых в качестве объекта выступают люди или животные.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Newman-Toker D.E., Schaffer A.C., Yu-Moe C.W., Nassery N., Saber Tehrani A.S., Clemens G.D., Wang Z., Zhu Y., Fanai M., Siegal D. (2019) Serious misdiagnosis-related harms in malpractice claims: The “Big Three” — vascular events, infections, and cancers. *Diagnosis* (Berlin), **6**(3), 227–240. DOI: 10.1515/dx-2019-0019
2. Newman-Toker D.E., Tucker L. (2018) SIDM policy committee roadmap for research to improve diagnosis, part 1: Converting national academy of medicine recommendations into policy action. *Society to improve diagnosis in medicine*, Evanston, IL, pp. 1–11.
3. Miller B.T., Balogh E., Ball J. (eds.) (2015) *Improving Diagnosis in Healthcare*. National Academies Press, Washington, DC, USA, 472 p.
4. Newman-Toker D.E., Nassery N., Schaffer A.C., Yu-Moe C.W., Clemens G.D., Wang Z., Zhu Y., Saber Tehrani A.S., Fanai M., Hassoon A., Siegal D. (2024) Burden of serious harms from diagnostic error in the USA. *BMJ Qual. Saf.*, **33**(2), 109–120. DOI: 10.1136/bmjqs-2021-014130
5. Bossuyt P.M. (2014) Where are all the new omics-based tests? *Clin. Chem.*, **60**(10), 1256–1257. DOI: 10.1373/clinchem.2014.223339
6. McShane L.M., Cavenagh M.M., Lively T.G., Eberhard D.A., Bigbee W.L., Williams P.M., Mesirov J.P., Polley M.-Y.C., Kim K.Y., Tricoli J.V., Taylor J.M.G., Shuman D.J., Simon R.M.,

- Doroshov J.H., Conley B.A. (2013) Criteria for the use of omics-based predictors in clinical trials. *Nature*, **502**(7471), 317–320. DOI: 10.1038/nature12564
7. Rochat B. (2015) Is there a future for metabotyping in clinical laboratories? *Bioanalysis*, **7**(1), 5–8. DOI: 10.4155/bio.14.268
8. Bujak R., Struck-Lewicka W., Markuszewski M.J., Kaliszan R. (2015) Metabolomics for laboratory diagnostics. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **113**, 108–120. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.12.017
9. Tolstikov V., Akmaev V.R., Sarangarajan R., Narain N.R., Kiebish M.A. (2017) Clinical metabolomics: A pivotal tool for companion diagnostic development and precision medicine. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **17**(5), 411–413. DOI: 10.1080/14737159.2017.1308827
10. Pinu F.R., Goldansaz S.A., Jaine J. (2019) Translational metabolomics: Current challenges and future opportunities. *Metabolites*, **9**(6), 108. DOI: 10.3390/metabo9060108
11. Ashrafian H., Sounderajah V., Glen R., Ebbels T., Blaise B.J., Kalra D., Kultima K., Spjuth O., Tenori L., Salek R.M., Kale N., Haug K., Schober D., Rocca-Serra P., O'Donovan C., Steinbeck C., Cano I., de Atauri P., Cascante M. (2021) Metabolomics: The stethoscope for the twenty-first century. *Med. Princ. Pract.*, **30**(4), 301–310. DOI: 10.1159/000513545
12. Mussap M., Noto A., Piras C., Atzori L., Fanos V. (2021) Slotting metabolomics into routine precision medicine. *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.*, **6**(3), 173–187. DOI: 10.1080/23808993.2021.1911639
13. Lokhov P.G., Trifonova O.P., Maslov D.L., Lichtenberg, S., Balashova E.E. (2021) Personal metabolomics: A global challenge. *Metabolites*, **11**(11), 715. DOI: 10.3390/metabo11110715
14. Beger R.D., Dunn W., Schmidt M.A., Gross S.S., Kirwan J.A., Cascante M., Brennan L., Wishart D.S., Oresic M., Hankemeier T., Broadhurst D.I., Lane A.N., Suhre K., Kastenmüller G., Sumner S.J., Thiele I., Fiehn O., Kaddurah-Daouk R. (2016) Metabolomics enables precision medicine: “A white paper, community perspective”. *Metabolomics*, **12**(10), 149. DOI: 10.1007/s11306-016-1094-6
15. Lichtenberg S., Trifonova O.P., Maslov D.L., Balashova E.E., Lokhov P.G. (2021) Metabolomic laboratory-developed tests: Current status and perspectives. *Metabolites*, **11**(7), 423. DOI: 10.3390/metabo1107042
16. Lokhov P.G., Balashova E.E., Trifonova O.P., Maslov D.L., Grigoriev A.I., Ponomarenko E.A., Archakov A.I. (2023) Mass spectrometric blood metabogram: Acquisition, characterization, and prospects for application. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(2), 1736. DOI: 10.3390/ijms24021736
17. Bar N., Korem T., Weissbrod O., Zeevi D.A., Rothschild D., Leviatan S., Kosower N., Lotan-Pompan M., Weinberger A., le Roy C.I., Menni C., Visconti A., Falchi M., Spector T.D., IMI DIRECT consortium, Adamski J., Franks P.W., Pedersen O., Segal E. (2020) A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature*, **588**(7836), 135–140. DOI: 10.1038/s41586-020-2896-2
18. Coelho G.D.P., Ayres L.F.A., Barreto D.S., Henriques B.D., Prado M.R.M.C., Passos C.M.D. (2021) Acquisition of microbiota according to the type of birth: An integrative review. *Rev. Lat. Am. Enfermagem*, **29**, e3446. DOI: 10.1590/1518.8345.4466.3446
19. Lif Holgersson P., Harnevik L., Hernell O., Tanner A.C.R., Johansson I. (2011) Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J. Dent. Res.*, **90**(10), 1183–1188. DOI: 10.1177/0022034511418973
20. de la Cuesta-Zuluaga J., Kelley S.T., Chen Y., Escobar J.S., Mueller N.T., Ley R.E., McDonald D., Huang S., Swafford A.D., Knight R., Thackray V.G. (2019) Age- and sex-dependent patterns of gut microbial diversity in human adults. *mSystems*, **4**(4), e00261-19. DOI: 10.1128/mSystems.00261-19
21. Kim Y.S., Unno T., Kim B.Y., Park M.S. (2020) Sex differences in gut microbiota. *World J. Mens. Health*, **38**(1), 48–60. DOI: 10.5534/wjmh.190009
22. Lokhov P.G., Balashova E.E., Maslov D.L., Trifonova O.P., Lisitsa A.V., Markova Y.M., Stetsenko V.V., Polyanina A.S., Sheveleva S.A., Sharafetdinov K.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A., Archakov A.I. (2023) Linking clinical blood metabogram and gut microbiota. *Metabolites*, **13**(10), 1095. DOI: 10.3390/metabo13101095
23. Lokhov P.G., Balashova E.E., Trifonova O.P., Maslov D.L., Plotnikova O.A., Sharafetdinov K.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A., Ponomarenko E.A., Archakov A.I. (2023) Clinical blood metabogram: Application to overweight and obese patients. *Metabolites*, **13**(7), 798. DOI: 10.3390/metabo13070798
24. Lokhov P.G., Balashova E.E., Trifonova O.P., Maslov D.L., Shestakova E.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. (2024) Application of clinical blood metabogram to type 2 diabetes mellitus. *Metabolites*, **14**(3), 168. DOI: 10.3390/metabo14030168
25. Lokhov P.G., Trifonova O.P., Balashova E.E., Maslov D.L., Ugrumov M.V., Archakov A.I. (2024) Application of clinical blood metabogram for diagnosis of early-stage Parkinson's disease: A pilot study. *Front. Mol. Biosci*, **11**, 1407974. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1407974
26. Schreier J., Feeney R., Keeling P. (2019) Diagnostics reform and harmonization of clinical laboratory testing. *J. Mol. Diagn.*, **21**(5), 737–745. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.04.002
27. Spitzenberger F., Patel J., Gebuhr I., Kruttwig K., Safi A., Meisel C. (2022) Laboratory-developed tests: Design of a regulatory strategy in compliance with the international state-of-the-art and the regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [In vitro diagnostic medical device regulation]). *Ther. Innov. Regul. Sci.*, **56**(1), 47–64. DOI: 10.1007/S43441-021-00323-7
28. Graden K.C., Bennett S.A., Delaney S.R., Gill H.E., Willrich M.A.V. (2021) A high-level overview of the regulations surrounding a clinical laboratory and upcoming regulatory challenges for laboratory developed tests. *Lab. Med.*, **52**(4), 315–328. DOI: 10.1093/labmed/lmaa086
29. Genzen J.R. (2019) Regulation of laboratory-developed tests. *Am. J. Clin. Pathol.*, **152**(2), 122–131. DOI: 10.1093/AJCP/AQZ096
30. Centers for Medicare and Medicaid Services. Background document on CLIA oversight of LDTs. Retrieved May 16, 2024, from: [https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/LDT-and-CLIA\\_FAQs.pdf](https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/LDT-and-CLIA_FAQs.pdf)
31. Nightingale Health Plc. Next-generation health risk management for informed decision-making. Retrieved May 16, 2024, from: <https://pro.nightingalehealth.com>
32. Ajinomoto Group. AminoIndex® The amino acid profile as a marker for cancer screening. Retrieved May 16, 2024, from: <https://www.ajinomoto.com/innovation/action/aminoindex>

Поступила в редакцию: 22. 05. 2024.  
После доработки: 04. 07. 2024.  
Принята к печати: 15. 07. 2024.

## CLINICAL METABOLOMICS: CURRENT STATE AND PROSPECTS IN RUSSIA

*P.G. Lokhov<sup>1\*</sup>, E.E. Balashova<sup>1</sup>, O.P. Trifonova<sup>1</sup>, D.L. Maslov<sup>1</sup>, A.P. Lokhov<sup>2</sup>,  
E.A. Ponomarenko<sup>1</sup>, A.V. Lisitsa<sup>1</sup>, M.V. Ugrumov<sup>3</sup>, I.S. Stilidi<sup>4</sup>, N.E. Kushlinski<sup>4</sup>,  
D.B. Nikityuk<sup>5</sup>, V.A. Tutelyan<sup>5</sup>, M.V. Shestakova<sup>6</sup>, I.I. Dedov<sup>6</sup>, A.I. Archakov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Chemistry,  
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; \*e-mail: lokhovpg@rambler.ru

<sup>2</sup>MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Using analytical technologies it is possible now to measure the entire diversity of molecules even in a small amount of biological samples. Metabolomic technologies simultaneously analyze thousands of low-molecular substances in a single drop of blood. Such analytical performance opens new possibilities for clinical laboratory diagnostics, still relying on the measurement of only a limited number of clinically significant substances. However, there are objective difficulties hampering introduction of metabolomics into clinical practice. The Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), consolidating the efforts of leading scientific and medical organizations, has achieved success in this area by developing a clinical blood metabogram (CBM). CBM opens opportunities to obtain overview on the state of the body with the detailed individual metabolic characteristics of the patient. A number of scientific studies have shown that the CBM is an effective tool for monitoring the state of the body, and based on the CBM patterns (signatures), it is possible to diagnose and monitor the treatment of many diseases. Today, the CBM creation determines the current state and prospects of clinical metabolomics in Russia. This article, dedicated to the 80th anniversary of IBMC, is a review of these achievements focused on a discussion of their implementation in clinical practice.

*The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.*

**Key words:** clinical metabolomics; clinical blood metabogram; diagnosis of diseases; mass spectrometry

**Funding.** The work was carried out within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 122030100168-2).

Received: 22.05.2024; revised: 04.07.2024; accepted: 15.07.2024.