

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626770>

Интегральная роль метаболического профилирования у пациентов с раком предстательной железы

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Рак предстательной железы — самое диагностируемое злокачественное новообразование среди лиц мужского пола во всем мире. За последние несколько лет возникла необходимость в поиске альтернативных методов ранней диагностики рака предстательной железы. Имеются данные, что метаболическая дисфункция является характерной особенностью канцерогенеза этого заболевания, при этом различные метаболиты выступают в качестве биомаркеров опухолевого роста. Метаболомика — молодая наука, возникшая на стыке молекулярной биологии, биохимии и генетики. Полный набор субстратов и продуктов метаболизма представляет собой метаболический профиль, или метаболом. Метаболом рака предстательной железы формируют вещества, образующиеся в результате биохимических изменений в ответ на возникновение злокачественного процесса в предстательной железе. Уже сейчас получены уникальные сведения о метаболомных особенностях, позволяющих переосмыслить канцерогенез заболевания. Изучение метаболома открывает новые возможности для ранней диагностики, прогнозирования и лечения рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; метаболомика; метаболом; биомаркеры рака предстательной железы; доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Как цитировать

Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Интегральная роль метаболического профилирования у пациентов с раком предстательной железы // Урологические ведомости. 2024. Т. 14. № 1. С. 99–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626770>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626770>

Review Article

Integral role of metabolic profiling in patients with prostate cancer

Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

ABSTRACT

Prostate cancer is the most diagnosed malignant neoplasm among males worldwide. Over the past few years, there has been a need to find alternative methods for early diagnosis of prostate cancer. There is evidence that metabolic dysfunction is a characteristic feature of the carcinogenesis of prostate cancer, with various metabolites acting as biomarkers of tumor growth. Metabolomics is a young science that arose at the junction of molecular biology, biochemistry and genetics. The complete set of substrates and metabolic products is a metabolic profile, or metabolome. The metabolome of prostate cancer is formed by substances formed as a result of metabolic changes in response to the occurrence of a malignant process in the prostate. Unique data on metabolic changes have already been obtained, allowing us to rethink the carcinogenesis of prostate cancer. The study of the metabolome opens up new opportunities for early diagnosis, prognosis and treatment of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; metabolomics; metabolome; biomarkers of prostate cancer; benign prostatic hyperplasia.

To cite this article

Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. Integral role of metabolic profiling in patients with prostate cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(1):99–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626770>

Received: 11.02.2024

Accepted: 27.03.2024

Published: 29.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — самое диагностируемое злокачественное новообразование среди лиц мужского пола, которое наиболее часто встречается у пациентов старше 50 лет. В настоящее время данная патология выступает в качестве основной причины смерти в структуре онкологических заболеваний у мужчин во всем мире [1]. Помимо ухудшения соматических показателей, связанных с наличием и прогрессированием неопластического очага, РПЖ с ранних стадий оказывает существенное влияние на качество жизни и психологический статус пациентов [2]. Несмотря на наличие популяционно-географических различий по уровню заболеваемости и смертности, научно-обоснованными факторами риска РПЖ являются возраст, этническая/расовая принадлежность и семейный анамнез. В то же время доказанным предиктором прогрессирования РПЖ выступает нарушение углеводного и липидного обмена с отложением избыточного количества жира в подкожной клетчатке и внутренних депо организма [3].

РПЖ представляет собой гетерогенное по клиническим симптомам заболевание, что проявляется разной степенью активности процесса вне зависимости от стадии. В последние несколько лет возникла необходимость в поиске альтернативных подходов при ранней и неинвазивной диагностике РПЖ. Очень важно оценить прогностическую составляющую опухолевого процесса при первичном обследовании, благодаря которой будет усовершенствована маршрутизация пациентов и снизится число необоснованных инвазивных мероприятий. Проблема первичной или амбулаторной диагностики РПЖ, а также дифференцировки с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в настоящее время занимает одну из ключевых позиций в мировой онкоурологии [4]. Самыми распространенными методами исследования выступают оценка уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови и пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы. Несмотря на высокий уровень чувствительности методов определения ПСА и его фракций, увеличение данного маркера характерно и для ДГПЖ, что не дает достоверно дифференцировать клинически значимые формы РПЖ от «незлокачественных» заболеваний предстательной железы [5]. ПРИ относится к методам пальпаторной физикальной диагностики, что позволяет определить наличие патологических образований предстательной железы лишь при достаточном их размере. С учетом особенностей такого обследования выявление ранних стадий РПЖ становится весьма затруднительным. К сожалению, определение уровней ПСА и ПРИ не способны удовлетворять современным потребностям ранней диагностики в рамках высокоспециализированной онкологической помощи. В настоящее время получены данные о том, что метаболическая дисфункция является характерной особенностью канцерогенеза РПЖ [6], при

этом различные циркулирующие метаболиты выступают в качестве биомаркеров опухолевого роста и прогностических маркеров агрессивности неопластического процесса [7, 8]. Изучение метаболических основ опухолей предстательной железы и определение ведущих субстратов в биохимических профилях пациентов смогут позволить сделать новый шаг в скрининге, ранней диагностике и лечении РПЖ [9].

МЕТАБОЛОМИКА И МЕТАБОЛОМ: ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

Метаболомика — молодая наука, возникшая на стыке молекулярной биологии, биохимии и генетики. Наряду с геномикой, транскриптомикой и протеомикой является одной из современных «омических» дисциплин в системе изучения биологических процессов на субклеточном уровне. Предметом познания для метаболомики и других «омических» наук предстает определение молекулярно-генетического профиля при физиологических и патологических процессах [10]. Метаболомика идентифицирует и анализирует образующиеся в процессе жизнедеятельности клеток метаболиты (экзо- и эндогенные молекулы размером менее 1,5 кДа), выявляемые в жидких средах организма и секреторных выделениях [11]. Полный набор субстратов, интермедиатов и продуктов метаболизма представляет собой метаболический профиль, или метаболом, при этом группировка данных веществ может производиться на клеточном, тканевом и организменном уровнях [12, 13].

История изучения метаболома началась в конце 1940-х годов, когда группа исследователей под руководством R. Williams впервые разработала концепцию об уникальном метаболическом «портрете» каждого человека. Ученые проводили хроматографию на бумаге мочи и слюны с целью определения распределения молекул веществ в данных средах. По результатам работы авторы сделали вывод об уникальности субстратов и продуктов метаболизма для каждого отдельно взятого организма, причем распределение и соотношение компонентов биологических сред не стабильно и динамически изменяется во времени [14]. Помимо определения метаболома и его уникальности на уровне организма, ученые произвели сравнение метаболических паттернов у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, и у пациентов психиатрического профиля. Исследователями было сделано заключение о существенном различии результатов хроматографии между опытными группами, несмотря на качественный характер анализа. Настоящий прорыв в изучении метаболома произошел с начала 1970-х годов, когда появились методы количественного изучения молекул жидких сред [15]. В 1971 г. E. Horning и M. Horning ввели термин «метаболический профиль» [16], после результатов фундаментального исследования С.Е. Dalgliesh и соавт. [17], где было продемонстрировано высокоточное

измерение компонентов биологических жидкостей и тканевых структур с использованием газовой хромато-масс-спектрометрии. В 2007 г. с появлением ядерной магнитно-резонансной спектроскопии и масс-спектрометрии был полностью исследован метаболом человека. В настоящее время актуальная версия базы данных метаболома человека (The Human Metabolome Database) содержит информацию более чем о 2280 метаболитах лекарственных средств, 25 000 метаболитических путях при патологиях, 28 000 метаболитов пищевых компонентов и добавок [18]. Масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса на данном этапе выступают наиболее распространенными методами метаболомных исследований. Масс-спектрометрия совмещается с жидкостной/газовой хроматографией или капиллярным электрофорезом. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, которые зависят от физико-химических свойств анализируемых молекул [19, 20]. В связи с этим возникает необходимость в более тщательном планировании модели исследования.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ В КЛЕТКАХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевую позицию в метаболитических процессах любых клеток организма занимает обеспечение биохимических реакций энергетическими субстратами. Сразу стоит отметить, что выбор того или иного пути образования энергии зачастую определяет функции клеток. Источником энергии для здоровых клеток предстательной железы служат молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), получаемые в процессе анаэробного гликолиза. Нормальные эпителиальные клетки предстательной железы имеют уникальный метаболитический профиль, характеризующийся аккумуляцией молекул цинка и цитрата [21]. Накопление цинка и цитрата необходимо для функционирования сперматозоидов и достижения физиологических параметров спермы [22, 23]. Цинк ингибирует фермент митохондриальную аконитазу, которая участвует в трансформации цитрата в изоцитрат, что способствует накоплению цитрата и прекращению дальнейших реакций в цикле трикарбоновых кислот. Использование анаэробного гликолиза как более быстрого пути получения источников энергии в виде макроэргических связей молекул АТФ позволяет клеткам здоровой предстательной железы находиться в динамическом равновесии [24].

МЕТАБОЛОМ РПЖ: ОСОБЕННОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Метаболом РПЖ формируют вещества, образующиеся в результате метаболитических изменений в организме в ответ на возникновение и прогрессирование злокачественного процесса в предстательной железе. Дифференцировка метаболома РПЖ от общего метаболома

организма имеет важное значение для правильной трактовки результатов исследований и диагностических процедур. Для изучения биохимических сдвигов используют сыворотку крови или мочу, однако ведутся активные работы по созданию методов анализа тканей простаты [25].

Основу для сдвигов в метаболоме при РПЖ формируют нарушения физиологических биохимических процессов в клетках предстательной железы [26–28]. В результате злокачественной трансформации происходит снижение уровня цинка, что приводит к активации митохондриальной аконитазы и превращению цитрата в изоцитрат [29, 30]. Такая перестройка способствует запуску цикла трикарбоновых кислот и кардинальному изменению метаболитического профиля клеток РПЖ. В результате опухолевые клетки приобретают возможность получать большее количество энергии в виде молекул АТФ посредством клеточного дыхания с аэробным гликолизом или же, что наблюдается чаще, использовать трансформацию цитрата для синтеза ацетил-коэнзим А и жирных кислот *de novo* [31]. Такие особенности делают РПЖ уникальным и выделяют данную патологию из большого перечня опухолевых заболеваний. Высокая окислительная способность и независимость от глюкозы демонстрируют исключение из эффекта Варбурга [29, 32]. Одну из важнейших позиций в злокачественной перестройке клеток предстательной железы занимает цинк. Помимо модификаций энергетических процессов данный элемент определяет пролиферативную и инвазивную активность РПЖ [33]. Одновременное снижение уровня цинка и цитрата ассоциировано с прогрессированием и метастазированием РПЖ [30, 34]. При РПЖ также наблюдается снижение спермина в секрете органа, что в ряде исследований обуславливает повышение агрессивности заболевания [35].

В течение последних 10 лет заметно выросло число исследований, направленных на изучение метаболитического профиля РПЖ с использованием различных платформ [10, 22, 23, 31, 36, 37]. По результатам большинства работ были выделены характерные для РПЖ метаболиты, среди которых основными являются саркозин и холин плазмы крови и мочи [38]. Среди других соединений, включенных в метаболом РПЖ, А. Franko и соавт. [39] описали аргининсукцинат, аргинин и пролин. Данные вещества являются продуктами цикла мочевины и были значительно повышены у пациентов с РПЖ, по сравнению с ДГПЖ [39]. В другом исследовании продемонстрирована корреляция между повышением уровня фумарата (в результате активации онкогенных сигнальных путей HIF1 α и NF- κ B) и низкими показателями выживаемости при РПЖ. Ученые отметили связь увеличенной концентрации сфинголипидов, кавеолина-1 в плазме крови и высокой агрессивностью клинического течения РПЖ [40]. Кавеолин-1 модифицирует метаболизм жирных кислот путем активации трансформации сфингомиелинов в производные церамидов.

Данные процессы благоприятно сказываются на повышении энергетических ресурсов в клетках и способствуют увеличению активности неопластического процесса.

В ряде работ более детальному анализу подлежал метаболизм саркозина и его взаимосвязь с развитием РПЖ. Одним из первых крупных исследований, посвященным данному соединению, была работа A. Sreekumar и соавт. [41]. Используя жидкостную и газовую хроматографию, а также масс-спектрометрию, ученые провели метаболическое профилирование биообразцов пациентов с РПЖ и здоровых людей из контрольной группы. По результатам анализа сыворотки крови, мочи и тканей предстательной железы было отмечено незначительное увеличение уровней урацила, кинуренина, глицерин-3-фосфата, лейцина и пролина у пациентов с РПЖ. Значительное повышение уровня саркозина в биообразцах было отмечено при метастатическом РПЖ по сравнению с контрольной группой, а также при локализованном РПЖ по сравнению с ДГПЖ [41]. В последующем было проведено множество исследований, не дающих однозначного ответа на достоверность корреляции между высокими уровнями саркозина при метаболическом профилировании и наличием РПЖ. Так, в работе F. Jentzmik и соавт. [42] не было обнаружено взаимосвязей между концентрацией саркозина и наличием злокачественного процесса в предстательной железе с учетом стратификации по шкале Глисона. Противоречивые результаты были продемонстрированы и в ряде других исследований [43, 44]. В работе M. Yousefi и соавт. [45] были изучены уровни саркозина у 67 пациентов, среди которых 25 — здоровые (контрольная группа), 23 — с установленным ДГПЖ, 19 — с РПЖ. По результатам анализа было отмечено достоверное увеличение саркозина в сыворотке крови и моче у пациентов в группе РПЖ. Более низкий уровень был отмечен в группе с ДГПЖ, а самый низкий — в контрольной группе [45]. Предстоящая перед нами картина неопределенности и противоречивости в отношении только лишь одного метаболита указывает на необходимость дальнейшего совершенствования способов подготовки биообразцов, технического оборудования и методов анализа полученных данных. В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на выявление закономерностей в метаболических перестройках при РПЖ и определение «типичного» при данной патологии метаболома, что безусловно будет способствовать появлению новых методов диагностики и лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНТЕГРАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ РПЖ

Особенность и преимущество метаболомики, по сравнению с другими «омическими» науками, заключается в отражении динамически изменяющихся параметров организма с формированием специфического фенотипа.

Изучение метаболома может позволить не только идентифицировать биомаркеры РПЖ, но и провести метаболическую дифференциацию различных клинических фенотипов с последующей стратификацией пациентов для определения тактики диагностики и лечения. С достижениями в области понимания патологического метаболизма опухолевых клеток предстательной железы стало возможно проведение метаболической визуализации РПЖ. В связи с отсутствием зависимости от глюкозы и гликолиза клетки РПЖ имеют низкую avidность к фтордезоксиглюкозе (ФДГ), применяемой при ^{18}F -ФДГ-позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии [46]. Другим примером внедрения метаболического профилирования может служить исследование метаболома столбиков тканей при трепан-биопсии удаленной предстательной железы после радикальной простатэктомии для стратификации пациентов по группам риска или прогнозирования результатов лечения. Безусловно, одним из основных направлений клинического применения метаболомики будет определение биомаркеров РПЖ. Несмотря на противоречивые результаты исследований о достоверности применения саркозина для верификации РПЖ, в настоящий момент изучаются другие аминокислоты и их производные, которые могут служить потенциальными маркерами злокачественного процесса в предстательной железе [47, 48]. Одним из направлений применения метаболомики выступает выявление факторов риска РПЖ. Возникновение и прогрессирование опухоли связано с онкогенными мутациями в генетическом материале клетки, которые обусловлены экзо- и эндогенными факторами. Поврежденная дезоксирибонуклеиновая кислота вызывает изменения метаболизма. Для каждого фактора генетического повреждения свойственны характерные метаболические перестройки, которые обусловлены как продукцией аномальных аминокислот и белков, так и эпигенетическими сдвигами в регуляции синтеза полипептидов [36]. Определение факторов риска и ассоциированных с ними специфических метаболических профилей позволит выявлять уязвимые группы по РПЖ среди пациентов. Метаболомика также может быть интегрирована в процесс создания лекарственных средств, влияющих на обмен веществ РПЖ. Воздействие на ключевые молекулы в процессах канцерогенеза и метастазирования позволит уничтожать пул злокачественных клеток на ранних стадиях [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция метаболомики в практическую медицину открывает новые возможности для комплексной диагностики и лечения злокачественных новообразований. РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и урологии, а исследования метаболизма данной патологии расширяют границы понимания возникновения неопластической трансформации здоровых

клеток предстательной железы. Особенности молекулярного регулирования внутриклеточных процессов делают РПЖ метаболически уникальным заболеванием, не обладающим «классическими» свойствами биохимического атипизма, характерным для большинства солидных неоплазий. Изучение метаболома РПЖ позволит открыть новые биомаркеры заболевания, улучшит диагностику ранних стадий и создаст фундамент для разработки новых таргетных препаратов. В настоящее время наблюдается активный рост числа метаболомных исследований РПЖ, раскрывающих новые механизмы канцерогенеза. Активное использование и развитие метаболомики в совокупности с другими «омическими» дисциплинами позволит переосмыслить взгляды на ведение пациентов с РПЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.Н. Павлов,

М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев — поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, M.R. Bakeev — data analysis, writing the text of the manuscript.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021 // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N. 1. P. 7–33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Maggi M., Gentilucci A., Salciccia S., et al. Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: A critical analysis // *Andrologia.* 2019. Vol. 51, N. 1. ID e13157. doi: 10.1111/and.13157
3. Markozannes G., Tzoulaki I., Karli D., et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence // *Eur J Cancer.* 2016. Vol. 69. P. 61–69. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.026
4. Logozzi M., Angelini D.F., Giuliani A., et al. Increased plasmatic levels of PSA-expressing exosomes distinguish prostate cancer patients from benign prostatic hyperplasia: A prospective study // *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, N. 10. ID 1449. doi: 10.3390/cancers11101449
5. Etzioni R., Gulati R., Cooperberg M.R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US preventive services task force and prostate cancer screening // *Med Care.* 2013. Vol. 51, N. 4. P. 295–300. doi: 10.1097/MLR.0b013e31827da979
6. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23, N. 1. P. 27–47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006
7. Kelly R.S., Vander Heiden M.G., Giovannucci E., Mucci L.A. Metabolic biomarkers of prostate cancer: prediction, diagnosis, progression, prognosis, and recurrence // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016. Vol. 25, N. 6. P. 887–906. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1223
8. Zang X., Jones C.M., Long T.Q., et al. Feasibility of detecting prostate cancer by ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry serum metabolomics // *J Proteome Res.* 2014. Vol. 13, N. 7. P. 3444–3454. doi: 10.1021/pr500409q
9. Salciccia S., Capriotti A.L., Laganà A., et al. Biomarkers in prostate cancer diagnosis: from current knowledge to the role of metabolomics and exosomes // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N. 9. ID 4367. doi: 10.3390/ijms22094367
10. Trock B.J. Application of metabolomics to prostate cancer // *Urol Oncol.* 2011. Vol. 29, N. 5. P. 572–581. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.002
11. Steg A., Oczkowicz M., Smołucha G. Omics as a tool to help determine the effectiveness of supplements // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N. 24. ID 5305. doi: 10.3390/nu14245305
12. Nagana Gowda G.A., Raftery D. Biomarker discovery and translation in metabolomics // *Curr Metabolomics.* 2013. Vol. 1, N. 3. P. 227–240. doi: 10.2174/2213235X113019990005
13. Johnson C.H., Ivanisevic J., Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016. Vol. 17, N. 7. P. 451–459. doi: 10.1038/nrm.2016.25
14. Gates S.C., Sweeley C.C. Quantitative metabolic profiling based on gas chromatography // *Clin Chem.* 1978. Vol. 24, N. 10. P. 1663–1673. doi: 10.1093/clinchem/24.10.1663
15. Novotny M.V., Soini H.A., Mechref Y. Biochemical individuality reflected in chromatographic, electrophoretic and mass-spectrometric profiles // *J Chromatogr B.* 2008. Vol. 866, N. 1–2. P. 26–47. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.10.007
16. Horning E.C., Horning M.G. Human metabolic profiles obtained by GC and GC/MS // *J Chromatogr Sci.* 1971. Vol. 9, N. 3. P. 129–140. doi: 10.1093/chromsci/9.3.129
17. Dalgliesh C.E., Horning E.C., Horning M.G., et al. A gas-liquid-chromatographic procedure for separating a wide range of metabolites occurring in urine or tissue extracts // *Biochem J.* 1966. Vol. 101, N. 3. P. 792–810. doi: 10.1042/bj1010792
18. Wishart D.S., Guo A.C., Oler E., et al. HMDB 5.0: the human metabolome database for 2022 // *Nucleic Acids Res.* 2022. Vol. 50, N. D1. P. D622–D631. doi: 10.1093/nar/gkab1062
19. Emwas A.-H. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research. В кн.: Bjerrum J., editor. *Metabonomics. Methods in Molec-*

- ular Biology. Vol. 1277. New York: Humana Press, 2015. P. 161–193. doi: 10.1007/978-1-4939-2377-9_13
20. Sciarra A., Panebianco V., Ciccariello M., et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer // *Cancer Invest.* 2010. Vol. 28, N. 4. P. 424–432. doi: 10.3109/07357900903287048
21. Costello L.C., Franklin R.B. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy // *Oncology.* 2000. Vol. 59, N. 4. P. 269–282. doi: 10.1159/000012183
22. Lima A.R., de Lourders Bastos M., Carvalho M., de Pinho P.G. Biomarker discovery in human prostate cancer: an update in metabolomics studies // *Transl Oncol.* 2016. Vol. 9, N. 4. P. 357–370. doi: 10.1016/j.tranon.2016.05.004
23. Lima A.R., Pinto J., Amaro F., et al. Advances and perspectives in prostate cancer biomarker discovery in the last 5 years through tissue and urine metabolomics // *Metabolites.* 2021. Vol. 11, N. 3. ID 181. doi: 10.3390/metabo11030181
24. Zadra G., Loda M. Metabolic vulnerabilities of prostate cancer: Diagnostic and therapeutic opportunities // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018. Vol. 8, N. 10. ID a030569. doi: 10.1101/cshperspect.a030569
25. Saoi M., Britz-McKibbin P. New advances in tissue metabolomics: A review // *Metabolites.* 2021. Vol. 11, N. 10. ID 672. doi: 10.3390/metabo11100672
26. Huang J., Mondul A.M., Weinstein S.J., et al. Prospective serum metabolomic profile of prostate cancer by size and extent of primary tumor // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, N. 28. P. 45190–45199. doi: 10.18632/oncotarget.16775
27. Kumar D., Gupta A., Mandhani A., Sankhvar S.N. NMR spectroscopy of filtered serum of prostate cancer: A new frontier in metabolomics // *Prostate.* 2016. Vol. 76, N. 12. P. 1106–1119. doi: 10.1002/pros.23198
28. Averna T.A., Kline E.E., Smith A.Y., Sillerud L.O. A decrease in 1H nuclear magnetic resonance spectroscopically determined citrate in human seminal fluid accompanies the development of prostate adenocarcinoma // *J Urol.* 2005. Vol. 173, N. 2. P. 433–438. doi: 10.1097/01.ju.0000148949.72314.d7
29. Eidelman E., Twum-Ampofo J., Ansari J., Siddiqui M.M. The metabolic phenotype of prostate cancer // *Front Oncol.* 2017. Vol. 7. ID 131. doi: 10.3389/fonc.2017.00131
30. Andersen M.K., Giskeødegård G.F., Tessem M.-B. Metabolic alterations in tissues and biofluids of patients with prostate cancer // *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020. Vol. 10. P. 23–28. doi: 10.1016/j.coemr.2020.02.003
31. Gómez-Cebrián N., Rojas-Benedicto A., Albors-Vaquer A., et al. Metabolomics contributions to the discovery of prostate cancer biomarkers // *Metabolites.* 2019. Vol. 9, N. 3. ID 48. doi: 10.3390/metabo9030048
32. van der Mijl J.C., Kuiper M.J., Siegert C.E.H., et al. Lactic acidosis in prostate cancer: consider the Warburg effect // *Case Rep Oncol.* 2017. Vol. 10, N. 3. P. 1085–1091. doi: 10.1159/000485242
33. Resurreccion E.P., Fong K.-W. The integration of metabolomics with other omics: Insights into understanding prostate cancer // *Metabolites.* 2022. Vol. 12, N. 6. ID 488. doi: 10.3390/metabo12060488
34. Giskeødegård G.F., Bertilsson H., Selnæs K.M., et al. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N. 4. ID e62375. doi: 10.1371/journal.pone.0062375
35. Goodwin A.C., Jadallah S., Toubaji A., et al. Increased spermine oxidase expression in human prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia tissues // *Prostate.* 2008. Vol. 68, N. 7. P. 766–772. doi: 10.1002/pros.20735
36. Schmidt D.R., Patel R., Kirsch D.G., et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N. 4. P. 333–358. doi: 10.3322/caac.21670
37. Ahmad F., Cherukuri M.K., Choyke P.L. Metabolic reprogramming in prostate cancer // *Br J Cancer.* 2021. Vol. 125, N. 9. P. 1185–1196. doi: 10.1038/s41416-021-01435-5
38. Beyoğlu D., Idle J.R. Metabolic rewiring and the characterization of oncometabolites // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, N. 12. ID 2900. doi: 10.3390/cancers13122900
39. Franko A., Shao Y., Heni M., et al. Human prostate cancer is characterized by an increase in urea cycle metabolites // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, N. 7. ID 1814. doi: 10.3390/cancers12071814
40. Vykoukal J., Fahrman J.F., Gregg J.R., et al. Caveolin-1-mediated sphingolipid oncometabolism underlies a metabolic vulnerability of prostate cancer // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N. 1. ID 4279. doi: 10.1038/s41467-020-17645-z
41. Sreekumar A., Poisson L.M., Rajendiran T.M., et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression // *Nature.* 2009. Vol. 457, N. 7231. P. 910–914. doi: 10.1038/nature07762
42. Jentzmk F., Stephan C., Miller K., et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours // *Eur Urol.* 2010. Vol. 58, N. 1. P. 12–18. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.035
43. Cao D.-L., Ye D.-W., Zhu Y., et al. Efforts to resolve the contradictions in early diagnosis of prostate cancer: a comparison of different algorithms of sarcosine in urine // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011. Vol. 14, N. 2. P. 166–172. doi: 10.1038/pcan.2011.2
44. Yang B., Zhang C., Cheng S., et al. Novel metabolic signatures of prostate cancer revealed by 1H-NMR metabolomics of urine // *Diagnostics (Basel).* 2021. Vol. 11, N. 2. ID 149. doi: 10.3390/diagnostics11020149
45. Yousefi M., Qujeq D., Shafi H., Tilaki K.H. Serum and urine levels of sarcosine in benign prostatic hyperplasia and newly diagnosed prostate cancer patients // *J Kermanshah Univ Med Sci.* 2020. Vol. 24, N. 1. ID e97000. doi: 10.5812/jkums.97000
46. Peppicelli S., Andreucci E., Ruzzolini J., et al. FDG uptake in cancer: a continuing debate // *Theranostics.* 2020. Vol. 10, N. 7. P. 2944–2948. doi: 10.7150/thno.40599
47. Lieu E.L., Nguyen T., Rhyne S., Kim J. Amino acids in cancer // *Exp Mol Med.* 2020. Vol. 52, N. 1. P. 15–30. doi: 10.1038/s12276-020-0375-3
48. Dereziński P., Klupczynska A., Sawicki W., et al. Amino acid profiles of serum and urine in search for prostate cancer biomarkers: a pilot study // *Int J Med Sci.* 2017. Vol. 14, N. 1. P. 1–12. doi: 10.7150/ijms.15783
49. Khodayari Moez E., Pyne S., Dinu I. Association between bivariate expression of key oncogenes and metabolic phenotypes of patients with prostate cancer // *Comput Biol Med.* 2018. Vol. 103. P. 55–63. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.09.017
50. Lee B., Mahmud I., Marchica J., et al. Integrated RNA and metabolite profiling of urine liquid biopsies for prostate cancer biomarker discovery // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N. 1. ID 3716. doi: 10.1038/s41598-020-60616-z

REFERENCES

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654
- Maggi M, Gentilucci A, Salciccia S, et al. Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: A critical analysis. *Andrologia*. 2019;51(1):e13157. doi: 10.1111/and.13157
- Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer*. 2016;69:61–69. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.026
- Logozzi M, Angelini DF, Giuliani A, et al. Increased plasmatic levels of PSA-expressing exosomes distinguish prostate cancer patients from benign prostatic hyperplasia: A prospective study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1449. doi: 10.3390/cancers11101449
- Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US preventive services task force and prostate cancer screening. *Med Care*. 2013;51(4):295–300. doi: 10.1097/MLR.0b013e31827da979
- Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. 2016;23(1):27–47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006
- Kelly RS, Vander Heiden MG, Giovannucci E, Mucci LA. Metabolic biomarkers of prostate cancer: prediction, diagnosis, progression, prognosis, and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(6):887–906. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1223
- Zang X, Jones CM, Long TQ, et al. Feasibility of detecting prostate cancer by ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry serum metabolomics. *J Proteome Res*. 2014;13(7):3444–3454. doi: 10.1021/pr500409q
- Salciccia S, Capriotti AL, Laganà A, et al. Biomarkers in prostate cancer diagnosis: from current knowledge to the role of metabolomics and exosomes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4367. doi: 10.3390/ijms22094367
- Trock BJ. Application of metabolomics to prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011;29(5):572–581. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.002
- Steg A, Oczkowicz M, Smołucha G. Omics as a tool to help determine the effectiveness of supplements. *Nutrients*. 2022;14(24):5305. doi: 10.3390/nu14245305
- Nagana Gowda GA, Rafferty D. Biomarker discovery and translation in metabolomics. *Curr Metabolomics*. 2013;1(3):227–240. doi: 10.2174/2213235X113019990005
- Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(7):451–459. doi: 10.1038/nrm.2016.25
- Gates SC, Sweeley CC. Quantitative metabolic profiling based on gas chromatography. *Clin Chem*. 1978;24(10):1663–1673. doi: 10.1093/clinchem/24.10.1663
- Novotny MV, Soini HA, Mechref Y. Biochemical individuality reflected in chromatographic, electrophoretic and mass-spectrometric profiles. *J Chromatogr B*. 2008;866(1–2):26–47. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.10.007
- Horning EC, Horning MG. Human metabolic profiles obtained by GC and GC/MS. *J Chromatogr Sci*. 1971;9(3):129–140. doi: 10.1093/chromsci/9.3.129
- Dalgliesh CE, Horning EC, Horning MG, et al. A gas-liquid-chromatographic procedure for separating a wide range of metabolites occurring in urine or tissue extracts. *Biochem J*. 1966;101(3):792–810. doi: 10.1042/bj1010792
- Wishart DS, Guo AC, Oler E, et al. HMDB 5.0: the human metabolome database for 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D622–D631. doi: 10.1093/nar/gkab1062
- Emwas A-H. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research. In: Bjerrum J, editor. *Metabonomics. Methods in Molecular Biology*. Vol. 1277. New York: Humana Press, 2015. P. 161–193. doi: 10.1007/978-1-4939-2377-9_13
- Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. *Cancer Invest*. 2010;28(4):424–432. doi: 10.3109/07357900903287048
- Costello LC, Franklin RB. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology*. 2000;59(4):269–282. doi: 10.1159/000012183
- Lima AR, de Lourders Bastos M, Carvalho M, de Pinho PG. Biomarker discovery in human prostate cancer: an update in metabolomics studies. *Transl Oncol*. 2016;9(4):357–370. doi: 10.1016/j.tranon.2016.05.004
- Lima AR, Pinto J, Amaro F, et al. Advances and perspectives in prostate cancer biomarker discovery in the last 5 years through tissue and urine metabolomics. *Metabolites*. 2021;11(3):181. doi: 10.3390/metabo11030181
- Zadra G, Loda M. Metabolic vulnerabilities of prostate cancer: Diagnostic and therapeutic opportunities. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(10):a030569. doi: 10.1101/cshperspect.a030569
- Saoi M, Britz-McKibbin P. New advances in tissue metabolomics: A review. *Metabolites*. 2021;11(10):672. doi: 10.3390/metabo11100672
- Huang J, Mondul AM, Weinstein SJ, et al. Prospective serum metabolomic profile of prostate cancer by size and extent of primary tumor. *Oncotarget*. 2017;8(28):45190–45199. doi: 10.18632/oncotarget.16775
- Kumar D, Gupta A, Mandhani A, Sankhvar SN. NMR spectroscopy of filtered serum of prostate cancer: A new frontier in metabolomics. *Prostate*. 2016;76(12):1106–1119. doi: 10.1002/pros.23198
- Averna TA, Kline EE, Smith AY, Sillerud LO. A decrease in 1H nuclear magnetic resonance spectroscopically determined citrate in human seminal fluid accompanies the development of prostate adenocarcinoma. *J Urol*. 2005;173(2):433–438. doi: 10.1097/01.ju.0000148949.72314.d7
- Eidelman E, Twum-Ampofo J, Ansari J, Siddiqui MM. The metabolic phenotype of prostate cancer. *Front Oncol*. 2017;7:131. doi: 10.3389/fonc.2017.00131
- Andersen MK, Giskeødegård GF, Tessem M-B. Metabolic alterations in tissues and biofluids of patients with prostate cancer. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;10:23–28. doi: 10.1016/j.coemr.2020.02.003
- Gómez-Cebrián N, Rojas-Benedicto A, Albors-Vaquero A, et al. Metabolomics contributions to the discovery of prostate cancer biomarkers. *Metabolites*. 2019;9(3):48. doi: 10.3390/metabo9030048
- van der Mijn JC, Kuiper MJ, Siegert CEH, et al. Lactic acidosis in prostate cancer: consider the Warburg effect. *Case Rep Oncol*. 2017;10(3):1085–1091. doi: 10.1159/000485242
- Resurreccion EP, Fong K-W. The integration of metabolomics with other omics: Insights into understanding prostate cancer. *Metabolites*. 2022;12(6):488. doi: 10.3390/metabo12060488
- Giskeødegård GF, Bertilsson H, Selnes KM, et al. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness. *PLoS One*. 2013;8(4):e62375. doi: 10.1371/journal.pone.0062375

35. Goodwin AC, Jadallah S, Toubaji A, et al. Increased spermine oxidase expression in human prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia tissues. *Prostate*. 2008;68(7):766–772. doi: 10.1002/pros.20735
36. Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):333–358. doi: 10.3322/caac.21670
37. Ahmad F, Cherukuri MK, Choyke PL. Metabolic reprogramming in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1185–1196. doi: 10.1038/s41416-021-01435-5
38. Beyoğlu D, Idle JR. Metabolic rewiring and the characterization of oncometabolites. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2900. doi: 10.3390/cancers13122900
39. Franko A, Shao Y, Heni M, et al. Human prostate cancer is characterized by an increase in urea cycle metabolites. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1814. doi: 10.3390/cancers12071814
40. Vykoukal J, Fahrman JF, Gregg JR, et al. Caveolin-1-mediated sphingolipid oncometabolism underlies a metabolic vulnerability of prostate cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1):4279. doi: 10.1038/s41467-020-17645-z
41. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*. 2009;457(7231):910–914. doi: 10.1038/nature07762
42. Jentzmik F, Stephan C, Miller K, et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours. *Eur Urol*. 2010;58(1):12–18. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.035
43. Cao D-L, Ye D-W, Zhu Y, et al. Efforts to resolve the contradictions in early diagnosis of prostate cancer: a comparison of different algorithms of sarcosine in urine. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(2):166–172. doi: 10.1038/pcan.2011.2
44. Yang B, Zhang C, Cheng S, et al. Novel metabolic signatures of prostate cancer revealed by ¹H-NMR metabolomics of urine. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):149. doi: 10.3390/diagnostics11020149
45. Yousefi M, Qujeq D, Shafi H, Tilaki KH. Serum and urine levels of sarcosine in benign prostatic hyperplasia and newly diagnosed prostate cancer patients. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2020;24(1):e97000. doi: 10.5812/jkums.97000
46. Peppicelli S, Andreucci E, Ruzzolini J, et al. FDG uptake in cancer: a continuing debate. *Theranostics*. 2020;10(7):2944–2948. doi: 10.7150/thno.40599
47. Lieu EL, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. Amino acids in cancer. *Exp Mol Med*. 2020;52(1):15–30. doi: 10.1038/s12276-020-0375-3
48. Dereziński P, Klupczynska A, Sawicki W, et al. Amino acid profiles of serum and urine in search for prostate cancer biomarkers: a pilot study. *Int J Med Sci*. 2017;14(1):1–12. doi: 10.7150/ijms.15783
49. Khodayari Moez E, Pyne S, Dinu I. Association between bivariate expression of key oncogenes and metabolic phenotypes of patients with prostate cancer. *Comput Biol Med*. 2018;103:55–63. doi: 10.1016/j.compbiomed.2018.09.017
50. Lee B, Mahmud I, Marchica J, et al. Integrated RNA and metabolite profiling of urine liquid biopsies for prostate cancer biomarker discovery. *Sci Rep*. 2020;10(1):3716. doi: 10.1038/s41598-020-60616-z

ОБ АВТОРАХ

Валентин Николаевич Павлов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор; ORCID: 0000-0003-2125-4897; eLibrary SPIN: 2799-6268; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

***Марат Фаязович Урманцев**, канд. мед. наук; адрес: Россия, Республика Башкортостан, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-4657-6625; Scopus Author ID: 56149491500; eLibrary SPIN: 3506-7753; e-mail: urmantsev85@mail.ru

Марат Радикович Бакеев; ORCID: 0000-0002-4160-2820; Scopus: 57417396900; eLibrary SPIN: 6134-0815; e-mail: m.r.bakeev@bk.ru

AUTHORS' INFO

Valentin N. Pavlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Rector; ORCID: 0000-0003-2125-4897; eLibrary SPIN: 2799-6268; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

***Marat F. Urmantsev**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 3 Lenina st., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russia; ORCID: 0000-0002-4657-6625; Scopus Author ID: 56149491500; eLibrary SPIN: 3506-7753; e-mail: urmantsev85@mail.ru

Marat R. Bakeev; ORCID: 0000-0002-4160-2820; Scopus: 57417396900; eLibrary SPIN: 6134-0815; e-mail: m.r.bakeev@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author