

Газовая хроматография и масс-спектрометрия в диагностике рака предстательной железы: достижения и перспективы

© Мкртич С. Мосоян¹, Игорь Э. Джагацпянан², Юрий А. Скорик¹,
Артем А. Васильев¹, Владимир А. Макеев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова [Санкт-Петербург, Россия]

² Научно-производственное объединение «Прибор» [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний среди мужчин, что делает актуальным поиск новых методов его ранней диагностики. Существующие подходы, такие как определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), обладают ограниченной специфичностью и чувствительностью, что подчёркивает необходимость разработки более точных и неинвазивных диагностических методов.

Цель исследования. Анализ современных исследований, посвящённых применению газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) для выявления летучих органических соединений (ЛОС) в моче как потенциальных биомаркеров РПЖ, а также оценка перспектив использования данного метода в клинической практике.

Материалы и методы. В работе проведён анализ научных публикаций, доступных через базы данных PubMed, Medscape и eLibrary, за период с 2019 года по 2024 год. Основное внимание удалено исследованиям, посвящённым метаболомному профилированию мочи с использованием ГХ-МС, а также изучению изменений метаболических путей в клетках РПЖ.

Результаты. Результаты исследований демонстрируют, что ГХ-МС позволяет выявить специфические ЛОС, ассоциированные с опухолевой трансформацией клеток предстательной железы. Показано, что данный метод обладает высокой диагностической точностью, превышающей традиционные подходы, такие как определение уровня ПСА. В частности, выявлены метаболиты, такие как саркозин, ацилкарнитин и арахидоноиламин, которые демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в диагностике РПЖ. Также отмечены изменения в углеводном и липидном обменах, а также активация пентозофосфатного пути в клетках РПЖ.

Заключение. Применение ГХ-МС для анализа ЛОС в моче представляет собой многообещающий метод диагностики РПЖ, обладающий высокой точностью и неинвазивностью. Однако внедрение данного метода в клиническую практику требует решения ряда технических и методологических вопросов, включая стандартизацию протоколов и снижение стоимости оборудования. Дальнейшее развитие метаболомики и совершенствование аналитических методов могут существенно улучшить раннюю диагностику РПЖ, что положительно скажется на прогнозе и качестве жизни пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; диагностика; газовая хромато-масс-спектрометрия; летучие органические соединения; метаболиты; хроматограмма; обзор

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: М.С. Мосоян — концепция и дизайн исследования, анализ данных литературы, научное редактирование, научное руководство; И.Э. Джагацпянан, Ю.А. Скорик — анализ данных литературы, критический обзор, научное редактирование; А.А. Васильев, В.А. Макеев — обзор литературы, анализ данных литературы, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Владимир Александрович Макеев; dr.makeev2016@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.03.2025. **Принята к публикации:** 09.12.2025. **Опубликована:** 26.12.2025.

Для цитирования: Мосоян М.С., Джагацпянан И.Э., Скорик Ю.А., Васильев А.А., Макеев В.А. Газовая хроматография и масс-спектрометрия в диагностике рака предстательной железы: достижения и перспективы. *Вестник урологии*. 2025;13(6):116-126. DOI: 10.21886/2308-6424-2025-13-6-116-126.

Gas chromatography and mass spectrometry for prostate cancer diagnosis: perspectives and achievements

© Mkrtich S. Mosoyan¹, Igor E. Jagatspnyan², Yury A. Skorik¹, Artem A. Vasilev¹,
Vladimir A. Makeev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre [Saint Petersburg, Russia]

² Scientific Research and Production Association "Pribor" [Saint Petersburg, Russia]

Abstract

Introduction. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancies among men, making the search for new methods of its early detection highly relevant. Existing diagnostic approaches, such as the determination of prostate-specific antigen (PSA) levels, have limited specificity and sensitivity, highlighting the need for more accurate and non-invasive diagnostic methods.

Objective. To analyze recent studies focused on the use of gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) for the detection of urinary volatile organic compounds (VOCs) as potential PCa biomarkers, as well as to evaluate the prospects for the implementation of this method in clinical practice.

Materials & Methods. The review includes an analysis of scientific publications available in the PubMed, Medscape, and eLibrary databases for the period from 2019 to 2024. The focus was placed on studies devoted to urine metabolomic profiling using GC-MS and investigations of metabolic pathway alterations in prostate cancer cells.

Results. The results of the reviewed studies demonstrate that GC-MS enables the identification of specific VOCs associated with tumor transformation of prostate cells. This method shows high diagnostic accuracy, exceeding traditional approaches such as PSA testing. Metabolites such as sarcosine, acylcarnitine, and arachidonooilamine have been identified as demonstrating high sensitivity and specificity in the diagnosis of PCa. Alterations in carbohydrate and lipid metabolism, as well as activation of the pentose phosphate pathway, were also observed in PCa cells.

Conclusion. The use of GC-MS for VOC analysis in urine is a promising method for diagnosing prostate cancer, offering high accuracy and non-invasiveness. However, implementing this method into clinical practice requires addressing several technical and methodological issues, including standardizing protocols and reducing equipment costs. Further development of metabolomics and refinement of analytical methods could significantly improve early PCa diagnosis, positively impacting prognosis and quality of life for patients.

Keywords: prostate cancer; diagnosis; gas chromatography-mass spectrometry; volatile organic compounds; metabolites; chromatogram; review

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: M.S. Mosoyan — study design, literature review, scientific editing, scientific supervision; I.E. Jagatspnyan, Y.A. Skorik — literature analysis, critical review, scientific editing; A.A. Vasilev, V.A. Makeev — literature review, data analysis, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Vladimir A. Makeev; dr.makeev2016@mail.ru

Received: 17.03.2025. **Accepted:** 09.12.2025. **Published:** 26.12.2025.

For Citation: Mosoyan M.S., Jagatspnyan I.E., Skorik Y.A., Vasilev A.A., Makeev V.A. Gas chromatography and mass spectrometry for prostate cancer diagnosis: perspectives and achievements. *Urology Herald*. 2025;13(6):116-126. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2025-13-6-116-126.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает третье место по частоте выявления онкологических заболеваний во всём мире, первое место по частоте встречаемости злокачественных новообразований у мужчин. По разным оценкам, в 2020 году число новых случаев заболевания составило 1,4 миллиона, что соответствует 7,3% от общего числа случаев рака [1]. Пятилетняя выживаемость при раннем выявлении локализованного РПЖ может достигать 98%, тогда как при метастатическом процессе она снижается до 30% [2, 3]. Таким образом, ранняя диагностика РПЖ имеет решающее значение для повышения общей выживаемости пациентов и, соответственно, снижения уровня смертности.

В настоящее время простатический специфический антиген (ПСА) является наиболее часто используемым биомаркером для диагностики РПЖ. Однако этот диагностический маркер обладает ограниченной чувствительностью и специфичностью и, что особенно важно, является неспособным отличать агрессивную форму РПЖ от индолентной (медленно прогрессирующей) [4]. Общеизвестно, что на уровень ПСА могут влиять такие факторы, как простатит, инфекция мочевыводящих путей, гиперплазия предстательной железы, наличие которых может приводить к повышению уровня общего ПСА, и, следовательно, выполнению неоправданных биопсий предстательной железы. Из-за неспецифического повышения уровня общего ПСА

в 2/3 случаев проводится биопсия, результаты которой либо не выявляют РПЖ, либо обнаруживают его клинически незначимую форму [5, 6]. С другой стороны, в литературе описаны случаи выявления агрессивного РПЖ и при нормальных значениях уровня ПСА [7]. Тем не менее на настоящий момент выполнение биопсии предстательной железы является обязательным для окончательного диагноза.

Некоторые производные ПСА используются в клинической практике для получения дополнительной информации, позволяющей сократить количество неправданных биопсий. Так, в недавнем исследовании [8] были рассмотрены различные биомаркеры и тест-системы для диагностики РПЖ, включая РСАЗ, индекс здоровья простаты, 4KScore, SelectMDx, ConfirmMDx, MiPS и другие, которые показали себя менее экономически выгодными по сравнению с традиционными методами диагностики. Их использование осложняется трудностью интерпретации результатов, которые приобретают диагностическую ценность лишь при достижении экстремальных значений [9].

Отсутствие биомаркера, который бы удовлетворял всем требованиям для диагностики и мониторинга РПЖ, подчёркивает необходимость создания новых неинвазивных, экономически эффективных и высокоточных методов диагностики. Это становится возможно благодаря более глубокому пониманию патофизиологических процессов в опухолевых клетках. Продуктом изменений обмена веществ в опухолевых клетках являются метаболиты, их качественный и количественный состав изучает наука метаболомика, активное развитие которой началось в конце 2000-х годов [10]. Метаболомика занимается систематическим изучением продуктов обмена веществ для выявления уникальных химических профилей, характерных для клеточных процессов. Метаболом представляет собой совокупность всех молекул, образующихся в результате обмена веществ в клетках, тканях, органах или организме [11, 12].

Для изучения метаболических изменений в биологических средах применяется метаболомное профилирование — комплексный аналитический подход, направленный на идентификацию и количественное определение продуктов обмена

веществ в биологических образцах. Наиболее часто изучаемыми биологическими средами для определения маркеров онкологических заболеваний, в частности РПЖ, являются кровь и моча. Сыворотка крови как биологический субстрат ассоциирована со множеством дополнительных факторов, влияющих на результаты исследования, поскольку в кровь попадают продукты жизнедеятельности клеток различных тканей и органов. Это осложняет выявление в сыворотке крови специфичных для РПЖ соединений. Метаболомное профилирование мочи имеет множество преимуществ по сравнению с сывороткой крови: неинвазивность, лёгкость получения большого количества образцов, и, что особенно важно, в моче по сравнению с сывороткой крови содержится больше метаболитов клеток предстательной железы и меньшее количество белков, которые, будучи крупными молекулами, могут затруднить интерпретацию результатов [13].

Цель исследования: критический анализ литературных источников, посвящённых изучению результатов метаболомного профилирования мочи в диагностике РПЖ с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Алгоритм литературного поиска

Для подготовки данной обзорной статьи был проведён целенаправленный анализ научной литературы, представленной в ведущих международных и отечественных библиографических базах данных — PubMed, Medscape и eLibrary. Поиск осуществляли по ключевым словам и их комбинациям: «рак предстательной железы» ("prostate cancer"), «летучие органические соединения» ("volatile organic compounds", "VOCs"), «газовая хромато-масс-спектрометрия» ("gas chromatography-mass spectrometry", "GC-MS"), «метаболиты» ("metabolites"), «хроматограмма» ("chromatogram"). Для повышения полноты выборки использовались как русскоязычные, так и англоязычные эквиваленты терминов.

Особое внимание уделялось публикациям, в которых рассматривались методы пробоподготовки, условия проведения газохроматографического анализа, особенности масс-спектрометрической детекции, а также корреляция профилей ЛОС с клиническими характеристиками пациентов.

Отдельно анализировались исследования, направленные на сопоставление эффективности ГХ-МС с другими методами неинвазивной диагностики, включая электронные сенсорные системы.

Для обеспечения актуальности информации в обзор включены работы, опубликованные преимущественно в период с 2019 года по 2024 год, когда наблюдался заметный рост интереса к метаболомным и волатиломным подходам в диагностике урологических заболеваний. При этом были учтены результаты, полученные научными коллективами из России, США, стран Европы и Китая, что позволило провести сравнительный анализ региональных подходов к использованию ГХ-МС и другим технологиям анализа ЛОС в клинической практике.

Особенности метаболизма клеток РПЖ

Клетки РПЖ, как и опухолевые клетки других локализаций, стремясь к быстрому росту и делению, требуют усиленного синтеза белка для создания новых клеточных структур. Это достигается за счёт перестройки процессов трансляции, активации

генов, регулирующих клеточный цикл, и подавления распада белков. В то же время происходит перестройка протеолитических путей, что может влиять на жизнеспособность и метастазирование опухоли. Белковый метаболизм в клетках РПЖ тесно взаимосвязан с другими процессами в клетке и в её микроокружении [14, 15].

Также при РПЖ происходит нарушение углеводного обмена (рис. 1): раковые клетки проявляют повышенную гликолитическую активность даже при наличии кислорода, что известно в литературе как «эффект Warburg». Усиленный гликолиз приводит к повышенному поглощению глюкозы и синтезу лактата, а также к запуску гликогенолиза для быстрого доступа к глюкозе. В клетках ацинарной аденокарциномы увеличивается метаболизм глюкозы через пентозофосфатный путь (ПФП), что способствует синтезу никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), обеспечивающий опухоль дополнительной энергией [16, 17]. Кроме того, эти клетки теряют способность накапливать цинк, что снижает накопление цитрата, необходимого для

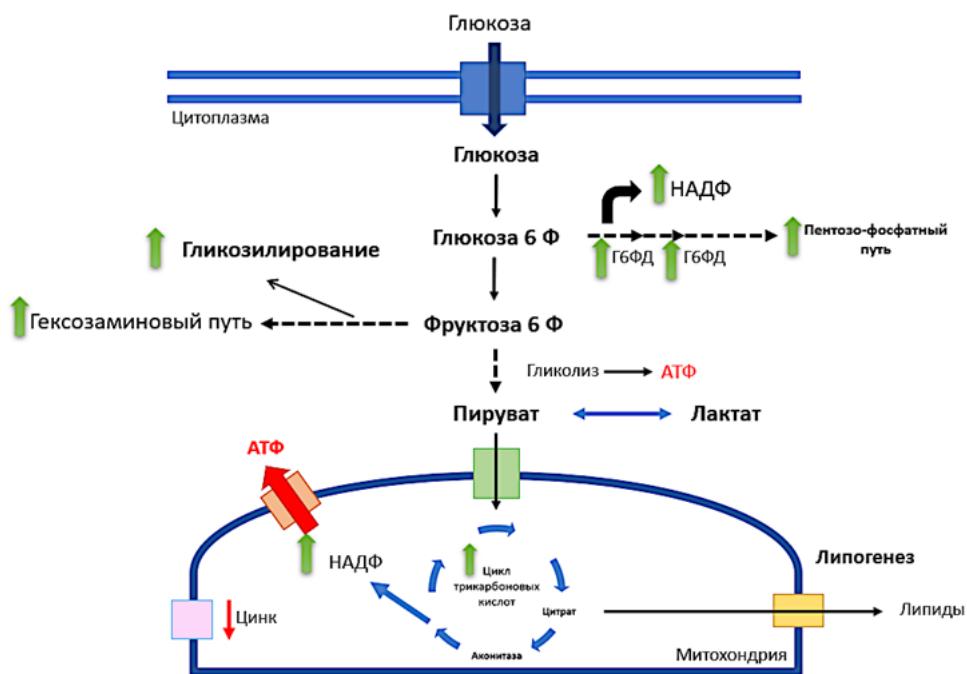


Рисунок 1. В клетках РПЖ внутриклеточный уровень цинка значительно снижается (за счёт подавления экспрессии его транспортера), что приводит к активации аконитазы, ключевого фермента, ответственного за превращение цитрата в изоцитрат в цикле трикарбоновых кислот. Это активизирует превращение цитрата в изоцитрат и, следовательно, запускает метаболические пути цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования. Кроме того, в клетках РПЖ повышается активность как гексозаминового пути биосинтеза гликозаминов, приводящего к гликозилированию, так и пентозофосфатного пути



Рисунок 2. Схема основных узлов хромато-масс-спектрометра. Источник: Хроматограф.ру <https://chromatograf.ru/2022/10/04/hromato-mass-spektrometry-princip-dejstviya/>

энергии. Для поддержания окисления цитрата требуются изменения в метаболизме жирных кислот, обеспечивающие клетки АТФ и ацетил-КоА. Наряду с этими изменениями в раковых клетках предстательной железы развивается гиперэкспрессия генов глутамина и глутаминазы, что в итоге изменяет окисление цитрата и способствует росту опухоли за счёт усиленного синтеза липидов даже в условиях гипоксии [18, 19].

Изменения липидного обмена при РПЖ охватывают процессы синтеза, депонирования и катаболизма липидов [20]. Одним из ключевых нарушений является дисрегуляция липогенеза, при которой раковые клетки усиливают производство жирных кислот и других липидных компонентов для поддержания быстрого роста. Это усиление липогенеза часто связано с активацией ключевых ферментов, таких как АТФ-цитрат-лиаза и ацетил-КоА-карбоксилаза, под воздействием онкогенных сигнальных путей, включая ось PI3K/Akt/mTOR и MYC [21]. Кроме того, раковые клетки изменяют поглощение и утилизацию липидов, используя как эндогенные, так и экзогенные источники для удовлетворения своих метаболических потребностей, что является характерной особенностью метаболизма клеток ацинарной аденокарциномы [17].

Основы хромато-масс-спектрометрии

Благодаря успехам в изучении метаболизма опухолевых клеток, в частности клеток ацинарной аденокарциномы предстательной железы, новым, многообещающим и неинвазивным методом выявления

онкологических заболеваний, в частности РПЖ, становится исследование эндогенных летучих органических соединений (ЛОС) в биологических жидкостях. «Золотым стандартом» качественного и количественного определения веществ в различных средах является масс-спектрометрия, которая часто комбинируется с другими методами (газовая и жидкостная хроматография), которые позволяют увеличить эффективность диагностики [22].

Масс-спектрометрия — это аналитический метод, который используется для определения состава веществ на основе их массы и заряда. Результатом работы масс-спектрометра является масс-спектр — график, показывающий распределение ионов по их массовым числам. Этот спектр позволяет идентифицировать вещества и количественно оценивать их содержание в образце. Для интерпретации результатов масс-спектрометрии необходимо наличие высококвалифицированного специалиста с соответствующим химическим образованием, обладающего глубокими знаниями в области аналитической химии и масс-спектрометрии.

Газовая хроматография используется для разделения летучих и полулетучих соединений. Газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией позволяет не только идентифицировать вещества, но и количественно определять их содержание, что значительно повышает аналитические возможности метода (рис. 2). Жидкостная хроматография, в свою очередь, используется для анализа более полярных и термически

неустойчивых соединений [22, 23].

Развитие методов масс-спектрометрии, характеризующихся высокой чувствительностью и разрешающей способностью, сыграло ключевую роль в становлении метаболомики как перспективного научного направления, открывающего новые возможности для ранней диагностики рака предстательной железы. Использование этих передовых аналитических платформ в метаболомных исследованиях способствовало выявлению специфических биомаркеров, ассоциированных с РПЖ [24].

ГХ-МС в метаболомном профилировании мочи пациентов с РПЖ

Концепция, согласно которой биологические жидкости могут отражать здоровье человека, уходит корнями в глубокое прошлое. Древнекитайские медики привлекали муравьёв для определения уровня глюкозы в моче и диагностики диабета [25]. В эпоху Средневековья применялись так называемые «мочевые карты», которые позволяли соотнести цвет, вкус и запах мочи с разнообразными медицинскими состояниями, основанными на метаболических процессах [26].

Идея индивидуального «метаболического профиля», отражающего состав биологических жидкостей, была впервые выдвинута Роджером Уильямсом в конце 1940-х годов: уникальные метаболические профили в моче и слюне могут быть связаны с таким заболеванием, как шизофрения [27]. Термин «метаболический профиль» был официально введён в научный обиход в 1971 году Э. Хорнингом, когда было доказано, что ГХ-МС может использоваться для идентификации ЛОС в моче человека [28]. В 2007 году команда Университет Альберты (Канада) во главе с D.S. Wishart завершила работу над первой версией базы данных «Метаболом человека», включающей сведения о 2500 метаболитах, 1200 лекарственных препаратах и 3500 продуктах питания [29, 30].

В большинстве метаболомных исследований распространены два подхода: таргетный (целевой) и нетаргетный («панорамный») [31, 32]. Первый подразумевает целенаправленную стратегию, которая предполагает выявление выбранной группы метаболитов с установленной клинической значимостью [33]. При нетаргетном подходе измеряется большое количество

метаболитов разных химических классов без предварительного отбора, что позволяет выявить множество новых потенциальных биомаркеров, ассоциированных с изучаемым заболеванием. Нетаргетный подход в исследовании метаболома мочи, а также других биологических жидкостей осуществляется с помощью двух стратегий: метаболомного профилирования и фингерпринтинга [34]. Метаболомное профилирование связано с количественным определением всех измеряемых метаболитов в биологическом образце, в то время как метаболомный фингерпринтинг определяет уникальные метаболические паттерны, обнаруженные во всем метаболоме, которые могут быть ассоциированы с определённым заболеванием или биологическим состоянием [33].

В конце 2000-х годов группа исследователей под руководством академика А.И. Арчакова из Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича провела исследование, направленное на оценку эффективности метаболического фингерпринтинга плазмы крови для диагностики клинически значимого РПЖ. Результаты исследования показали, что данный метод обладает высокой чувствительностью (95%), специфичностью (96,7%) и точностью (95,7%) при диагностике клинически значимого РПЖ. Очевидно, что эти данные значительно превосходят результаты традиционного иммуноферментного теста на ПСА, который широко используется в клинической практике [35, 36]. Также в исследовании П.Г. Лохова и соавт. (2009) были выявлены два метаболита — ацилкарнитин и арахидоноиламин, которые продемонстрировали значительно более высокие значения площади под кривой (Area Under the Curve (AUC)) (0,97 и 0,86 соответственно) по сравнению с определением уровня общего ПСА (0,59), что указывает на то, что эти метаболиты могут обладать более высокой точностью в определении наличия РПЖ [37].

Одним из ключевых исследований, посвящённых определению биомаркеров РПЖ на основе метаболомного анализа, является работа A. Sreekumar et al. (2009), когда впервые было выявлено органическое соединение — саркозин, являющееся одним из конечных продуктов распада белков, уровень которого может значительно увеличиваться при метастатическом РПЖ

[38]. Диагностические характеристики этого маркера изучались на разных стадиях прогрессирования РПЖ и измерялись в моче, сыворотке, плазме и биоптатах предстательной железы. Сперва саркозин был идентифицирован как потенциальный биомаркер РПЖ в моче, концентрация которого значительно увеличивается при прогрессировании заболевания. Однако до сегодняшнего дня роль саркозина в процессах канцерогенеза до конца не изучена, и результаты исследований по применимости этого биомаркера показывают противоречивые результаты [39, 40].

E. Tsouko et al. (2014) провели детальное исследование метаболических изменений в клетках РПЖ [16]. Они обнаружили, что активация андрогенного рецептора приводит к повышению уровней глукозо-б-фосфатдегидрогеназы (ГбФД) — ключевого фермента ПФП. Это способствует усиленному синтезу НАДФ и рибозы, необходимых для анаболических процессов и защиты от оксидативного стресса в раковых клетках. Кроме того, ингибирование mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) рапамицином прекращало активацию ГбФД, указывая на взаимосвязь между сигнальными путями андрогенных рецепторов, mTOR и активацией ПФП. Эти результаты подчёркивают критическую роль ПФП в поддержании роста клеток РПЖ, так как он обеспечивает их необходимыми метаболитами и восстановительными эквивалентами, такими как НАДФ.

T. Khalid et al. (2015) изучали ЛОС мочи у пациентов с повышенным уровнем общего ПСА с помощью ГХ-МС. В основную группу пациентов с РПЖ были включены 59 пациентов, в контрольную — 43 [41]. Образцы мочи были собраны в день выполнения биопсии предстательной железы, выполненной по поводу повышенного уровня общего ПСА. В моче были выявлены 4 ЛОС (2,6-диметил-7-октен-2-ол, пентанал, 3-октанон и 2-октанон), которые позволяли выявить РПЖ с точностью 63 – 65%, при точности ПСА — 62 – 64%. Сочетание ПСА с ГХ-МС повышало показатель точности до 74%.

Аналогичным образом Q. Gao et al. (2019) исследовали ЛОС газовой фазы мочи методом ГХ-МС в группе из 108 пациентов, которым была выполнена биопсия предстательной железы: у 55 пациентов по ре-

зультатам биопсии был подтверждён РПЖ, у 53 пациентов не выявлен онкологический процесс (контрольная группа). В ходе исследования была создана диагностическая модель, включающая 11 ЛОС, с полученной площадью под кривой, равной 0,86 [42]. В отличие от исследования T. Khalid et al. (2015), группа Q. Gao et al. (2019) проанализировала большее количество образцов мочи и провела дополнительную валидацию своей модели на новой («внешней») когорте пациентов, что значительно повысило надёжность диагностической модели, достигнув чувствительности 96% и специфичности 80%. Результаты исследования ограничены недостаточной точностью биопсии предстательной железы: у пациентов с отрицательным результатом биопсии предстательной железы мог быть латентно протекающий РПЖ, участки которого могли не попасть в биоптаты; ограниченное количество участников исследования, а также в исследовании не учитывались следующие факторы: время сбора мочи, диета, риск заболевания, генетический профиль и воздействие окружающей среды [42].

В недавнем исследовании A.A. Laskar et al. (2018) было выявлено, что метаболизм опухолевых клеток обычно сопровождается повышенной активностью ацетальдегиддегидрогеназы, которая катализирует окисление экзогенных и эндогенных альдегидных субстратов до соответствующих им карбоновых кислот [43]. Эти данные объясняют снижение количества альдегидсодержащих ЛОС у пациентов с РПЖ.

A.R. Lima et al. (2020) изучали метаболический профиль газовой среды мочи у пациентов с РПЖ и пациентов контрольной группы без онкологического заболевания с помощью сочетания ГХ-МС и протонного магнитного резонанса [44]. В исследование были включены 41 пациент с РПЖ и 42 пациента контрольной группы. Были выявлены 15 метаболитов, отличающих образцы мочи пациентов обеих групп. Данные метаболиты, как было установлено, вовлечены в процессы метаболизма аминокислот и энергетического метаболизма. Чувствительность, специфичность и точность сочетанной методики анализа составила 89%, 89% и 86% соответственно.

C. Yu et al. (2021) изучали метаболиты мочи, характерные для РПЖ. В исследование были включены 89 пациентов с РПЖ, 84

пациента с ГПЖ и 70 здоровых испытуемых [45]. Профиль ЛОС мочи изучался с помощью ГХ-МС. В группе РПЖ были выявлены изменения, отсутствующие в двух других группах и связанные с нарушением цикла трикарбоновых кислот, метаболизма жирных кислот, системы расщепления глутамина. Выявление метаболитов РПЖ в моче показало специфичность — 53,2 %, в сочетании с определением общего ПСА — 66,9%. Несмотря на полученные относительно низкие результаты специфичности, авторы отмечают, что выявленные метаболические изменения мочи могут быть ценным источником в поиске новых метаболических маркеров РПЖ.

W. Wang et al. (2021) изучали возможность выявления химических соединений газовой фазы мочи, характерных для РПЖ. В проспективном исследовании участвовали 41 пациент с РПЖ и 38 пациентов контрольной группы с диагнозом «гиперплазия предстательной железы» (ГПЖ) [46]. Было установлено, что нарушение метаболизма жирных кислот в клетках РПЖ ассоциировано с повреждением при РПЖ генов: SPTLC3, MYLK, SGK1, GNMT и GSF1. Авторы выявили 3 химических вещества, отличающих мочу пациентов основной и контрольной групп: L-серин, мио-инозитол и деканоиновая кислота, метаболизм данных веществ связан с мутациями в вышеуказанных генах. Выявление вышеуказанных ЛОС мочи способствовало улучшению диагностики, повышая показатель площади под кривой до 0,781, в то время как для общего ПСА он составляет 0,592. Результаты исследования ограничены сравнительно небольшой выборкой пациентов.

Q. Liu et al. (2023) изучали мочу пациентов с верифицированным РПЖ (66 пациентов) и пациентов контрольной группы (87 пациентов) с помощью ГХ-МС. В ходе исследования были выявлены 86 ЛОС, отличающихся образцы мочи пациентов обеих групп [11]. Из 86 ЛОС 4 соединения были ассоциированы с РПЖ с площадью под кривой более 0,9, при этом концентрация одного из этих соединений (фуран-3-метанол) статистически значимо отличалась в группах пациентов с РПЖ низкого, промежуточного и высокого рисков. В выявлении характерных для РПЖ ЛОС использовались 4 метода машинного обучения: метод опорных векторов (SVM), алгоритм случайного леса (RF), метод с применением нейросетей (NN), а также метод схемы решений (DT). Наи-

лучшие результаты показали методы SVM и RF: площадь под кривой составила более 0,9; чувствительность — 87% для обоих методов, специфичность — 91,3 и 95,7% соответственно. Методики NN и DT показали менее точные результаты.

G. Riccio et al. (2023) исследовали ЛОС мочи пациентов с РПЖ и пациентов контрольной группы без онкологического заболевания с помощью ГХ-МС [47]. Были выявлены 147 метаболитов различных химических классов, которые были ассоциированы с наличием РПЖ. В исследовании приняли участие 26 пациентов с РПЖ и 30 пациентов контрольной группы. Обработка данных осуществлялась с помощью «метода регрессии частных наименьших квадратов» (PLS-DA). Чувствительность выявления РПЖ составила 100%, специфичность — 83,3%, точность исследования — 91,3%. Ограничением данного исследования являлась небольшая выборка пациентов.

Многие белки были определены как потенциальные кандидаты на роль биомаркеров в результате комплексного анализа мочи с использованием протеомных технологий, однако ни один из них пока не вошёл в клиническую практику. Высокая чувствительность и специфичность некоторых метаболитов делают их перспективными для использования в клинической практике для диагностики РПЖ (табл.). Однако наличие большого разнообразия метаболитов подчёркивает необходимость создания крупных баз данных и сравнительной оценки точности выявления РПЖ. Важно учитывать, что разные метаболиты могут быть более или менее эффективными маркерами в зависимости от стадии заболевания и индивидуальных особенностей пациента.

Тем не менее внедрение метода в клиническую практику ограничивается сложностью и дороговизной оборудования и специализированного программного обеспечения, необходимостью наличия специалистов с высоким уровнем подготовки в области аналитической химии и биохимии, а также отсутствием стандартизированной методики пробоподготовки. Это создаёт трудности для изучения конкретных метаболитов в крупных многоцентровых исследованиях, включающих гетерогенные популяции, что затрудняет оценку применимости исследуемых биомаркеров в клинической диагностике РПЖ.

Таблица. Основные исследования летучих органических соединений мочи, их чувствительность и специфичность в диагностике РПЖ

Авторы, год	Количество пациентов основной группы (n)	Количество пациентов контрольной группы (n)	Чувствительность (%) и специфичность (%)	Метаболиты — биомаркеры РПЖ
П.Г. Лохов и соавт. (2009) [35]	40	30	95%, 96,7%	Ацилкарнитин Арахидониламин Саркозин 2,6-диметил-7-октен-2-ол; Пентанал; 3-октанон; 2-октанон 4-(3,4-дигидро-2,2,4- trimетил-2Н-1-бензопиран-4-ил)-фенол; Эстрадиол; Этил-а-гидроксимиристат трисилоксана; 1-(2,4-диметилфенил)-3-(тетрагидрофурил-2)пропан;
A. Sreekumar et al. (2009) [38]	110			2-амино-имидаол-5-карбоновая кислота; 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9-декаметилпентасилоксан; 1,1,1,5,5-гексаметил-3,3-бис[(trimетилсилил)окси]-трисилоксан;
T. Khalid et al. (2015) [41]	59	43		Фталевая кислота, бис(7-метилоктиловый) эфир; 4-Нитро-4'-хлордифенилсульфоксид; 1-пропилпентахлортрифосфазен; 2,6-ди-трет-бутил-4-гидроксиметилен-2,3,5,6-тетрагидроциклогексанон Саркозин; Глюконат; Оксалат; Пропиленгликоль; D-глюкоза;
Q. Gao et al. (2019) [42]	55	53	96%, 80%	D-маннитол; D-треитол; L-арабитол; L-фуцитол; L-треоза; Мио-инозитол; Рибитол Пировиноградная кислота; Молочная кислота;
A.R. Lima et al. (2020) [44]	41	42	89%, 89%	2-кетоглутаровая кислота; Азелаиновая кислота; Октановая кислота; 2-гидроксиадипиновая кислота L-серин;
C. Yu et al. (2021) [45]	89	154		Мио-инозитол; Деканоиновая кислота (E, E)-Октадека-2,4-диенал;
W. Wang et al. (2021) [46]	41	38	AUC 0,592	2-этилгексан-1-ол; 2-ундекен-1-ал; Фуран-3-метанол
Q. Liu et al. (2023) [11]	66	87	87%, 95,7%	147 метаболитов
G. Riccio et al. (2023) [47]	26	30	100%, 83,3%	

Заключение

ГХ-МС мочи является многообещающим методом диагностики РПЖ, так как позволяет выявить ЛОС, характерные для опухоле-

вой трансформации клеток предстательной железы. Результаты проведённых исследований с применением ГХ-МС мочи показывают впечатляющие результаты по сравнению

со стандартными методами диагностики, однако различие метаболитов в разных исследованиях, отсутствие общедоступных баз данных метаболитов, а также технические трудности при проведении исследования пока не позволяют рутинно применять

его в клинической практике. Сегодня метаболомика считается «молодой» научной дисциплиной, её будущее развитие будет определяться рядом факторов, включая совершенствование технической основы аналитических методов, в частности ГХ-МС.

Список литературы | References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
DOI: 10.3322/caac.21660
2. Hoffman A, Half EE. Update on Screening for Urological Malignancies. *Rambam Maimonides Med J.* 2017;8(4):e0041.
DOI: 10.5041/RMMJ.10318
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):359.
DOI: 10.3322/caac.21654
4. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol.* 2012;3(2):120-129.
DOI: 10.1007/s13193-012-0142-6
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-262.
DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
6. Bax C, Taverna G, Eusebio L, Sironi S, Grizzi F, Guazzoni G, Capelli L. Innovative Diagnostic Methods for Early Prostate Cancer Detection through Urine Analysis: A Review. *Cancers (Basel).* 2018;10(4):123.
DOI: 10.3390/cancers10040123
7. Pepe P, Panella P, Savoca F, Cacciola A, D'Arrigo L, Dibenedetto G, Pennisi M, Aragona F. Prevalence and clinical significance of prostate cancer among 12,682 men with normal digital rectal examination, low PSA levels (< or = 4 ng/ml) and percent free PSA cutoff values of 15 and 20%. *Urol Int.* 2007;78(4):308-312.
DOI: 10.1159/000100833
8. Becerra MF, Atluri VS, Bhattu AS, Punnen S. Serum and urine biomarkers for detecting clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2021;39(10):686-690.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.02.018
9. Filella X, Fernández-Galan E, Fernández Bonifacio R, Foj L. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:83-94.
DOI: 10.2147/PGPM.S136026
10. Pinu FR, Goldansaz SA, Jaine J. Translational Metabolomics: Current Challenges and Future Opportunities. *Metabolites.* 2019;9(6):108.
DOI: 10.3390/metabo906108
11. Liu Q, Fan Y, Zeng S, Zhao Y, Yu L, Zhao L, Gao J, Zhang X, Zhang Y. Volatile organic compounds for early detection of prostate cancer from urine. *Heliyon.* 2023;9(6):e16686.
DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16686
12. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, Cheng LL. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(3):520-525.
DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819c9a2c
13. Rigau M, Olivan M, Garcia M, Sequeiros T, Montes M, Colás E, Llauradó M, Planas J, Torres Id, Morote J, Cooper C, Reventós J, Clark J, Doll A. The present and future of prostate cancer urine biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12620-12649.
14. DeBerardinis RJ, Chandel NS. We need to talk about the Warburg effect. *Nat Metab.* 2020;2(2):127-129.
DOI: 10.1038/s42255-020-0172-2
15. Fujita K, Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol.* 2018;25(9):770-779.
DOI: 10.1111/iju.13734
16. Tsouko E, Khan AS, White MA, Han JJ, Shi Y, Merchant FA, Sharpe MA, Xin L, Frigo DE. Regulation of the pentose phosphate pathway by an androgen receptor-mTOR-mediated mechanism and its role in prostate cancer cell growth. *Oncogenesis.* 2014;3(5):e103.
DOI: 10.1038/oncsis.2014.18
17. Pujana-Vaquerizo M, Bozal-Basterra L, Carracedo A. Metabolic adaptations in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2024;131(8):1250-1262.
DOI: 10.1038/s41416-024-02762-z
18. Lucarelli G, Rutigliano M, Galleggiante V, Giglio A, Palazzo S, Ferro M, Simone C, Bettocchi C, Battaglia M, Dittono P. Metabolomic profiling for the identification of novel diagnostic markers in prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(9):1211-1224.
DOI: 10.1586/14737159.2015.1069711
19. Pértega-Gomes N, Baltazar F. Lactate transporters in the context of prostate cancer metabolism: what do we know? *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):18333-18348.
DOI: 10.3390/ijms151018333
20. Baenke F, Peck B, Miess H, Schulze A. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Dis Model Mech.* 2013;6(6):1353-1363.
DOI: 10.1242/dmm.011338
21. Broadfield LA, Pane AA, Talebi A, Swinnen JV, Fendt SM. Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms. *Dev Cell.* 2021;56(10):1363-1393.
DOI: 10.1016/j.devcel.2021.04.013
22. Bedair M, Sumner LW. Current and emerging mass-spectrometry technologies for metabolomics. *Trends in Analytical Chemistry.* 2008;27(3):238-250.
DOI: 10.1016/j.trac.2008.01.006
23. Гладилович В.Д., Подольская Е.П. Возможности применения метода газовой хромато-масс-спектрометрии (обзор). *Научное приборостроение.* 2010;20(4):36-49.
Gladilovich V.D., Podolskaya E.P. Possibilities of gas chromatography-mass spectrometry (review). *Nauchnoe priborostroenie.* 2010;20(4):36-49. (In Russian).
24. Morrow-Jr. KJ. Mass Spec Central to Metabolomics. *Genetic Engineering & Biotechnology News.* 2010;30(7):1-3.
25. Jansen JJ, Hoefsloot HCJ, Greef J van der, Timmerman ME, Westerhuis JA, Smilde AK. ASCA: analysis of multivariate data obtained from an experimental design. *Journal of Chemometrics.* 2005;19:376-386.
DOI: 10.1002/cem.952
26. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics. *Nature.* 2008;455(7216):1054-1056.
DOI: 10.1038/4551054a
27. Gates SC, Sweeley CC. Quantitative metabolic profiling based on gas chromatography. *Clin Chem.* 1978;24(10):1663-1673.
PMID: 359193
28. Novotny MV, Soini HA, Mechref Y. Biochemical individuality reflected in chromatographic, electrophoretic and mass-spectrometric profiles. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;866(1-2):26-47.

- DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.10.007
29. Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N, Cheng D, Jewell K, Arndt D, Sawhney S, Fung C, Nikolai L, Lewis M, Coutouly MA, Forsythe I, Tang P, Shrivastava S, Jeroncic K, Stothard P, Amegbey G, Block D, Hau DD, Wagner J, Miniaci J, Clements M, Gebremedhin M, Guo N, Zhang Y, Duggan GE, Macinnis GD, Weljie AM, Dowlatabadi R, Bamforth F, Clive D, Greiner R, Li L, Marrie T, Sykes BD, Vogel HJ, Queengesser L. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(Database issue):D521-6.
DOI: 10.1093/nar/gkl923
30. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Eisner R, Young N, Gautam B, Hau DD, Psychogios N, Dong E, Bouatra S, Mandal R, Sinelnikov I, Xia J, Jia L, Cruz JA, Lim E, Sobsey CA, Shrivastava S, Huang P, Liu P, Fang L, Peng J, Fradette R, Cheng D, Tzur D, Clements M, Lewis A, De Souza A, Zuniga A, Dawe M, Xiong Y, Clive D, Greiner R, Nazyrova A, Shaykhutdinov R, Li L, Vogel HJ, Forsythe I. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue):D603-10.
DOI: 10.1093/nar/gkn810
31. Gómez-Cebrián N, García-Flores M, Rubio-Briones J, López-Guerrero JA, Pineda-Lucena A, Puchades-Carrasco L. Targeted Metabolomics Analyses Reveal Specific Metabolic Alterations in High-Grade Prostate Cancer Patients. *J Proteome Res.* 2020;19(10):4082-4092.
DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00493
32. Cerrato A, Bedia C, Capriotti AL, Cavaliere C, Gentile V, Maggi M, Montone CM, Piovesana S, Sciarra A, Tauler R, Laganà A. Untargeted metabolomics of prostate cancer zwitterionic and positively charged compounds in urine. *Anal Chim Acta.* 2021;1158:338381.
DOI: 10.1016/j.aca.2021.338381
33. Vignoli A, Ghini V, Meoni G, Licari C, Takis PG, Tenori L, Turano P, Luchinat C. High-Throughput Metabolomics by 1D NMR. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019;58(4):968-994.
DOI: 10.1002/anie.201804736
34. Buszewska-Forajta M, Raczak-Gutknecht J, Struck-Lewicka W, Nizioł M, Artymowicz M, Markuszewski M, Kordalewska M, Matuszewski M, Markuszewski MJ. Untargeted Metabolomics Study of Three Matrices: Seminal Fluid, Urine, and Serum to Search the Potential Indicators of Prostate Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022;9:849966.
DOI: 10.3389/fmolb.2022.849966
35. Lokhov PG, Dashtiev MI, Bondartsov LV, Lisitsa AV, Moshkovskii SA, Archakov AI. Metabolic fingerprinting of blood plasma from patients with prostate cancer. *Biochem. Moscow Suppl.* 2010;(Ser. B 4):37-41.
DOI: 10.1134/S1990750810010051
36. Лохов П.Г., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Маслов Д.Л., Арчаков А.И. Десять лет российской метаболомике: история развития и основные результаты. *Биомедицинская химия.* 2020;66(4):279-293. Lokhov PG, Balashova EE, Trifonova OP, Maslov DL, Archakov AI. Desiat' let rossijskoj metabolomike: istorija razvitiija i osnovnye rezul'taty [Ten years of the Russian metabolomics: history of development and achievements]. *Biomed Khim.* 2020;66(4):279-293. (In Russian).
DOI: 10.18097/PBMC20206604279
37. Lokhov PG, Dashtiev MI, Moshkovskii SA, Archakov AI. Metabolite profiling of blood plasma of patients with prostate cancer. *Metabolomics.* 2010;(6):156-163.
DOI: 10.1007/s11306-009-0187-x
38. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, Laxman B, Mehra R, Lonigro RJ, Li Y, Nyati MK, Ahsan A, Kalyana-Sundaram S, Han B, Cao X, Byun J, Omenn GS, Ghosh D, Pennathur S, Alexander DC, Berger A, Shuster JR, Wei JT, Varambally S, Beecher C, Chinnaiany AM. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature.* 2009;457(7231):910-914. Erratum in: *Nature.* 2013;499(7459):504.
DOI: 10.1038/nature07762
39. Cernei N, Heger Z, Gumulec J, Zitka O, Masarik M, Babula P, Eck-schlager T, Stiborova M, Kizek R, Adam V. Sarcosine as a potential prostate cancer biomarker--a review. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13893-13908.
DOI: 10.3390/ijms140713893
40. 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;24(1):e97000.
DOI: 10.5812/jkums.97000.
41. Khalid T, Aggio R, White P, De Lacy Costello B, Persad R, Al-Kateb H, Jones P, Probert CS, Ratcliffe N. Urinary Volatile Organic Compounds for the Detection of Prostate Cancer. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143283.
DOI: 10.1371/journal.pone.0143283
42. Gao Q, Su X, Annabi MH, Schreiter BR, Prince T, Ackerman A, Morgas S, Mata V, Williams H, Lee WY. Application of Urinary Volatile Organic Compounds (VOCs) for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(3):183-190.
DOI: 10.1016/j.clgc.2019.02.003
43. Ahmed Laskar A, Younus H. Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis. *Drug Metab Rev.* 2019;51(1):42-64.
DOI: 10.1080/03602532.2018.1555587
44. Lima AR, Pinto J, Barros-Silva D, Jerónimo C, Henrique R, Bastos ML, Carvalho M, Guedes Pinho P. New findings on urinary prostate cancer metabolome through combined GC-MS and 1H NMR analytical platforms. *Metabolomics.* 2020;16(6):70.
DOI: 10.1007/s11306-020-01691-1
45. Yu C, Niu L, Li L, Li T, Duan L, He Z, Zhao Y, Zou L, Wu X, Luo C. Identification of the metabolic signatures of prostate cancer by mass spectrometry-based plasma and urine metabolomics analysis. *Prostate.* 2021;81(16):1320-1328.
DOI: 10.1002/pros.24229
46. Wang W, He Z, Kong Y, Liu Z, Gong L. GC-MS-based metabolomics reveals new biomarkers to assist the differentiation of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2021;519:10-17.
DOI: 10.1016/j.cca.2021.03.021
47. Riccio G, Berenguer CV, Perestrelo R, Pereira F, Berenguer P, Ornelas CP, Sousa AC, Vital JA, Pinto MDC, Pereira JAM, Greco V, Câmara JS. Differences in the Volatile Urinary Biosignature of Prostate Cancer Patients as a Feasibility Study for the Detection of Potential Biomarkers. *Curr Oncol.* 2023;30(5):4904-4921.
DOI: 10.3390/curoncol30050370

Сведения об авторах | Information about the authors

Мкртич Семенович Мосоян — д.м.н., профессор | **Mkrtich S. Mosoyan** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0003-0081-6985>; moso03@yandex.ru

Игорь Эдуардович Джагацпянян — канд. тех. наук | **Igor E. Jahatspanian** — Cand.Sc.(Tech)
<https://orcid.org/0000-0002-4858-6499>; drje@mail.ru

Юрий Андреевич Скорик — канд. хим. наук | **Yury A. Skorik** — Cand.Sc.(Chem)
<https://orcid.org/0000-0002-9731-6399>; yury_skorik@mail.ru

Артем Александрович Васильев | **Artyom A. Vasilev**
<https://orcid.org/0009-0005-9931-2809>; scapaflow12@gmail.com

Владимир Александрович Макеев | **Vladimir A. Makeev**
<https://orcid.org/0009-0009-3255-5928>; dr.makeev2016@mail.ru