

Т. О. Перцева, Н. А. Санина, Т. С. Турлюн МЕТАБОЛОМІЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: НОВЕ СЛОВО У РОЗУМІННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Дніпровський державний медичний університет

МЕТАБОЛОМІЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: НОВЕ СЛОВО У РОЗУМІННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Т. О. Перцева, Н. А. Санина, Т. С. Турлюн

Резюме

Метаболоміка — це галузь науки, яка досліджує різноманітні метаболіти (як проміжні, так і кінцеві продукти метаболізму) та їхню роль у біоматрицях. При респіраторних захворюваннях метаболомічні дослідження зосереджені в основному на виявленні метаболітів, які можуть прогнозувати виникнення і прогресування тяжких захворювань, які можуть бути смертельними для багатьох пацієнтів (ХОЗЛ, астма, інтерстиційні захворювання легень, онкологічна патологія тощо). В даній статті розглянуто сучасний стан уявлень про метаболомічні зміни при ХОЗЛ, і зокрема, при загостреннях захворювання.

Мета дослідження — всесторонній огляд відповідної літератури, яка стосується метаболомічних маркерів ХОЗЛ і його загострень, а також дослідженню потенційної клінічної користі метаболомічного профілю даного захворювання.

В огляді наведено опис технологічних інструментів і методів, які використовуються в теперішній час у метаболомічних дослідженнях при респіраторних захворюваннях. Проведено несистематичний огляд відповідної літератури. Основними базами наукової інформації для збору відповідних публікацій із міжнародної літератури були PubMed і Scopus.

ХОЗЛ та його загострення є глобальною проблемою світової медицини, і його біологічні та метаболомічні характеристики все ще лишаються не повністю дослідженими. Метаболоміку можна вважати новим підходом до характеристики ХОЗЛ, підґрунтям якого є аналіз конкретних метаболітів у біоматрицях і стратифікація пацієнтів в залежності від їхніх гендерних, вікових, анамнестичних, лабораторних та інших особливостей. Найбільш значущими метаболітами для оцінки прогнозу та ризику загострень при ХОЗЛ є такі біомаркери, як чемерин, глутамін, сфінголіпіди, цитрат та фенілаланін. Проте триває пошук і аналіз нових молекул у різних біологічних матрицях (кров, сеча, конденсат видихуваного повітря тощо). Застосування інтегрального генетично-метаболомічного підходу здатне підвищити рівень персоналізації при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ, адже стає можливим складання профілю пацієнта стосовно тяжкості захворювання, прогнозування загострень і відповіді на лікування.

Ключові слова: хронічні респіраторні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), загострення ХОЗЛ, метаболоміка, біомаркери ХОЗЛ.

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(4):5–10.

Перцева Тетяна Олексіївна

Ректор Дніпровського державного медичного університету

Професор кафедри внутрішньої медицини 1

Академік НАМН України, професор

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна

Тел.: +380 56 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

METABOLOMIC APPROACH TO PREDICTING THE COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A NEW WORD IN DISEASE UNDERSTANDING

T. O. Pertseva, N. A. Sanina, T. S. Turlyun

Abstract

Metabolomics is the branch of science that investigates various metabolites (both intermediate and terminal metabolic products) and their role in biomatrices. In respiratory diseases, metabolomics studies focus mainly on identified metabolites, which can predict the onset and progression of severe illnesses, which can be fatal for many patients (COPD, asthma, interstitial lung diseases, malignancy, etc.). In this article, we review the current development of metabolic changes in COPD, mainly at the time of exacerbation.

The aim of the study is to make a comprehensive review of the relevant literature related to metabolomic markers of COPD and its exacerbations, as well as to investigate the potential clinical benefit of the metabolomic profile of this disease.

The review describes the technological tools and methods currently used in metabolomic research in respiratory diseases. Our team conducted a non-systematic review of relevant literature. PubMed and Scopus were the main databases of scientific information for collecting relevant publications from the international literature.

COPD and its exacerbation are a global problem of world medicine, and its biological and metabolomic characteristics still remain incompletely investigated. Metabolomics can be considered a new approach to the characterization of COPD, the basis of which is the analysis of specific metabolites in biomatrices and the stratification of patients depending on their gender, age, history, laboratory and other characteristics. Biomarkers such as chemerin, glutamine, sphingolipids, citrate, and phenylalanine are the most significant metabolites for assessing the prognosis and risk of exacerbations in COPD. However, the search and analysis of new molecules in various biological matrices (blood, urine, exhaled air condensate, etc.) continues. The use of an integrated genetic-metabolomic approach can increase the level of personalization in the treatment of patients with COPD, because it compiles a patient profile regarding the severity of the disease, predicting exacerbations and treatment response.

Key words: chronic respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exacerbation of COPD, metabolomics, biomarkers of COPD.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(4):5–10.

Tetyana O. Pertseva

Rector of Dnipro State Medical University

Professor of the Department of Internal Medicine 1

Academician of NAMS of Ukraine, professor

9, V. Vernadskogo str., Dnipro, 49044, Ukraine

Tel.: 38056 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

Згідно сучасних уявлень, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння) внаслідок аномалій дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), що призводить до

стійкої, часто прогресуючої обструкції дихальних шляхів [1]. За оцінками ВООЗ, близько 600 мільйонів людей на земній кулі страждають на цю недугу і за останні 15–20 років відзначено значне зростання захворюваності на ХОЗЛ у різних країнах світу. Щороку ХОЗЛ забирає життя понад 3 мільйони людей у працездатному віці і є третьою причиною смертності у світі. За даними центру громадського здоров'я МОЗ України, в нашій країні від цього захворювання страждають 4 % населення, що є лише «верхівкою айсберга», адже половина випадків

ХОЗЛ не діагностується вчасно. Майже 2 % смертей українців пов'язані з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Перебіг ХОЗЛ характеризується наявністю загострень, які становлять найбільший загальний тягар, спричинений хворобою, на систему охорони здоров'я. Окрім цього, тяжкі загострення призводять до швидкого прогресування захворювання і до зменшення виживаності хворих. Тому питанням прогнозування і попередження загострень ХОЗЛ в останній час приділяється багато уваги.

Оскільки ХОЗЛ є складним і багатогранним захворюванням, знедавна почали застосовуватися поняття фенотипів (тобто підгруп з різним прогностичним впливом) і ендотипів (тобто станів, визначених специфічними патофізіологічними та молекулярними механізмами) з метою персоналізованого, а значить, більш ефективного діагностичного і терапевтичного підходу. Саме тому з'явилося нове для України, але не нове для світу поняття «метаболоміки» — області системної біології, що постійно розширюється і останнім часом привертає значну увагу дослідників у галузі респіраторної медицини.

Метаболоміка — це галузь науки, яка досліджує різноманітні метаболіти (як проміжні, так і кінцеві продукти метаболізму) та їхню роль у біоматрицях. При респіраторних захворюваннях метаболомічні дослідження зосереджені в основному на виявленні метаболітів, які можуть прогнозувати виникнення і прогресування тяжких захворювань, які можуть бути смертельними для багатьох пацієнтів (ХОЗЛ, астма, інтерстиційні захворювання легень, онкологічна патологія тощо).

Хронічні респіраторні захворювання — це складні багатофакторні захворювання, що уражають дихальні шляхи та дотичні до них структури. Розробка надійних маркерів для ранньої та точної діагностики, включаючи фенотипування захворювання, а також прогнозування відповіді та/або спостереження за призначеним лікуванням, є важливим моментом для правильного ведення хвороб дихальної системи. Окрім традиційних методів виявлення біомаркерів, останнім часом інтерес клініцистів привернула метаболоміка, оскільки потенційно може дозволити покращити визначення фенотипу захворювання завдяки розумінню порушень метаболічних і сигнальних шляхів при тій чи іншій патології.

Метаболоміка має своєю метою систематичний аналіз та визначення специфічних аналітів (метаболітів), присутніх у біологічних матрицях, з метою ідентифікації набору біомаркерів захворювань або метаболічних процесів. Це корисний науковий інструмент для покращення нашого розуміння механізмів захворювання, який доповнює попередні генетичні уявлення про захворювання легень.

У результаті проведення метаболомічного дослідження з біологічного зразка виділяють так звані «метаболоми» — це повний набір низькомолекулярних хімічних речовин, знайдених у цьому біологічному зразку. Низькомолекулярні хімічні речовини, що містяться в метаболомі, можуть включати як ендogenous метаболіти, які природним чином виробляються організмом (наприклад, амінокислоти, органічні кислоти, нуклеїнові кисло-

ти, жирні кислоти, аміни, цукри, вітаміни, кофактори, пігменти, антибіотики, тощо), а також екogenous хімічні речовини (ліки, забруднювачі навколишнього середовища, харчові добавки, токсини та інші ксенобіотики).

Термін «метаболом» вперше був використаний у 1998 році і є сумішшю слів «метаболіт» і «хромосома». Слово було сконструйовано саме таким чином, щоб підкреслити, що метаболіти опосередковано кодуються генами або чинять вплив на гени.

Аналітичні методи в метаболоміці

При респіраторних захворюваннях метаболомічні дослідження зосереджені в основному на виявленні метаболітів, отриманих із таких біоматриць, як конденсат видихуваного повітря, бронхоальвеолярний лаваж, плазма крові, сироватка крові і сеча.

Метаболомічні профілі можна отримати шляхом застосування різних аналітичних методів. Комплексна ідентифікація та кількісна оцінка метаболомічного профілю спирається на кілька аналітичних систем. Найбільш часто використовуваними методами у метаболоміці є мас-спектрометрія (МС) і спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР). Незважаючи на те, що саме ЯМР і МС в даний час вважаються кращими методами для досліджень, жодна аналітична система не може всебічно ідентифікувати та кількісно визначити метаболом біологічної системи через її внутрішнє хімічне різноманіття. Тому слід віддавати перевагу поєднанню різних аналітичних методів, оскільки це може дати взаємоповнюючі результати. Так, наприклад, хроматографія «E-nose» вивчається як інноваційна методологія для аналізу летких органічних сполук у метаболомічних дослідженнях [2].

Метаболоміка, заснована на мас-спектрометрії, дозволяє використовувати як нецільовий, так і цільовий підходи. При нецільовій стратегії оцінюється весь молекулярний вміст біологічних зразків, сприяючи більш повному розумінню фізіологічних і патологічних біохімічних процесів. Навпаки, цілеспрямована методологія розкриває біологічні механізми, що лежать в основі конкретної патології. Вона ідентифікує та кількісно визначає конкретні метаболіти або класи метаболітів на основі стратегії, заснованої на гіпотезах, але «пропускає» потенційні нові або раніше невідомі біомаркери захворювань [4].

Застосування газової хромато-мас-спектрометрії і рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії для аналізу летких і напівлетких, термічно стабільних сполук є особливо цінним при дослідженні метаболітів у видихуваному конденсаті. Дійсно, видихуване людиною повітря містить сотні летючих органічних сполук, включаючи неорганічні молекули (наприклад, NO, O₂, CO₂), органічні сполуки, такі як вуглеводи, спирти, альдегіди та кетони, а також сполуки сірки та азоту, які можна виявити саме за допомогою вищезгаданих методів. Ейкозаноїди видихуваного конденсату, такі як лейкотрієни, ізопростани, простагландини та тромбокساني, вважаються перспективними кандидатами в якості біомаркерів запалення та окисного стресу [8].

Поява мас-спектрометрії зробила протеоміку та метаболоміку більш можливими у великомасштабних популяційних дослідженнях [2]. Усі ці технології мають потенціал для обробки сотень зразків на день і дають результати, які мають високу відтворюваність.

Застосування метаболоміки у вивченні ХОЗЛ: біомаркери захворювання та прогноз

Метаболоміка надає можливість комплексної ідентифікації важливих біомаркерів ХОЗЛ, які можна буде застосовувати в майбутньому в клінічній практиці. Обструктивні захворювання легень можуть проявлятися подібними симптомами, навіть якщо їх анатомічні та біологічні основи глибоко відрізняються. Помилковий діагноз може призвести до менш ефективного лікування та неможливості контролювати симптоми. Тому декілька груп учених почали визначати конкретні метаболомічні профілі, притаманні ХОЗЛ. Завдяки вивченню індивідуальних метаболічних профілів клініцисти можуть теоретично ідентифікувати конкретні метаболічні зміни у пацієнтів. Окрім точної діагностики, це дозволить у майбутньому максимально персоналізувати плани лікування на основі метаболічного фенотипу пацієнта.

Потенційні метаболомічні біомаркери ХОЗЛ можна поділити на декілька груп:

- 1) біомаркери виникнення захворювання;
- 2) біомаркери загострення ХОЗЛ;
- 3) прогностичні біомаркери, зокрема ті, що стосуються прогресування захворювання;
- 4) біомаркери відповіді на лікування (таблиця).

Дослідниками доведено, що сироваткові та плазмові метаболіти запалення й окисного стресу можуть допомогти розпізнати і спрогнозувати старт загострення ХОЗЛ, а також прогресування захворювання, зокрема, розвиток емфіземи [14, 15].

Maniscalco та ін. виявили, що спектроскопія ядерного магнітного резонансу при аналізі конденсату видихуваного дихання у пацієнтів з ХОЗЛ демонструє

підвищення рівня етанолу та метанолу та зниження рівнів формиату та ацетону/ацетоїну порівняно з конденсатом видихуваного повітря у пацієнтів з астмою [15]. Bertini та ін. виявили, що постійне прозапальне середовище в дихальних шляхах при ХОЗЛ може бути пов'язане з високим рівнем лактату в конденсаті видихуваного повітря порівняно зі здоровими суб'єктами. Інші метаболіти, які були широко представлені у пацієнтів, включають ацетат, пропіонат, серин, пролін і тирозин [16]. De Laurentiis та ін. описав різний метаболомічний профіль двох захворювань, пов'язаних з курінням, а саме ХОЗЛ і легеневого гістіоцитозу Лангерганса [17]. У той час як хворі на обидва ці захворювання показали підвищені рівні ацетату порівняно зі здоровими некурящими контрольними групами, для ХОЗЛ притаманні високі рівні 2-пропанолу та низькі рівні ізобутирату, тоді як легеневої гістіоцитоз Лангерганса продемонстрував прямо протилежні тенденції. Усе це попередні дані, отримані в дослідницьких умовах, з потенціалом для подальших досліджень для майбутнього клінічного застосування.

Якщо ми розглянемо більш детально метаболомічні знахідки при ХОЗЛ, то побачимо, що найбільш значущими на сьогоднішній день є наступні біомаркери.

1. Похідні від фосфоліпідів сфінгомієліни та метаболіти гліцерофосфоліпідів. При ХОЗЛ дані молекули спричиняють дисрегуляцію механізму захисту ендотелію, індукцію апоптозу альвеолярних епітеліальних клітин, стимулювання запальної відповіді та дисфункцію макрофагів через накопичення кераміду в легеневій тканині [18]. Також виникає дисфункція ендотеліальних клітин судин шляхом активації NF-κB і сприяння запальній продукції цитокінів, опосередкованій накопиченням лізофосфоліпідів у легеневій тканині [19]. Як наслідок, відбувається посилення окисного стресу, окислення фосфоліпідів і активація вродженої імунної системи, що призводить до стійкого запалення [20].

Таблиця

Основні метаболіти, які вважаються потенційними біомаркерами ХОЗЛ, та їх біологічна активність

Назва метаболіту	Активність та рівні у пацієнтів з ХОЗЛ	Тип біомаркера		
		Маркер виникнення захворювання	Маркер загострення	Маркер прогнозу
Чемерин	Сприяє залученню запальних клітин до вогнища запалення під час ранньої фази ХОЗЛ, викликаючи раннє ремоделювання судин, дисфункцію ендотеліального бар'єру, ангиогенез і підтримує залучення антигенпрезентуючих клітин. Рівні чемерину в плазмі напряму пов'язані з рівнем смертності пацієнтів з ХОЗЛ [4-9].		+	+
Глутамін	Відіграє ключову регуляторну роль в антиоксидантному стресі. Рівень глутаміну доведено підвищується при наявності ХОЗЛ [3, 10].	+	+	
Сфінголіпіди, гліцерофосфоліпіди	Змінений метаболізм сфінголіпідів безпосередньо пов'язаний із погіршенням функції легенів і тяжкістю загострень ХОЗЛ [11].		+	+
Цитрат	Рівень цитрату зростає по мірі прогресування емфіземи легень, що може бути пов'язано з порушенням регуляції циклу Кребса, а значить, з індукцією апоптично-запальних реакцій, аберрантної аутофагії та виробництвом реактивних форм окислення [12].	+		+
Глутамілфеніланін	Різні рівні глутамілфеніланіну в плазмі на різних стадіях ХОЗЛ відображають різну протеолітичну активність [13].		+	
Феніланін	Феніланін пов'язаний із тяжкістю ХОЗЛ, його знижені рівні у хворих на ХОЗЛ можна інтерпретувати як результат білкової недостатності та гіперметаболізму, викликаного загостренням захворювання [13].	+		+

2. **Чемерин**, адипокін, що секретується переважно білою жировою тканиною, і є регулятором запалення, метаболізму глюкози та ліпідів. Ці елементи співіснують і взаємодіють у пацієнтів з ХОЗЛ, що робить чемерин потенційною терапевтичною мішенню, особливо в контексті легеневої реабілітації, оскільки показано, що на його рівень суттєво впливають аеробні фізичні вправи [4, 5]. Зокрема, цей адипокін сприяє залученню запальних клітин до вогнища запалення під час ранньої фази ХОЗЛ, спричиняючи раннє ремоделювання судин, дисфункцію ендотеліального бар'єру, ангиогенез та підтримку залучення антигенпрезентуючих клітин [7]. Крім того, він також змінює метаболізм глюкози, впливаючи на секрецію та чутливість до інсуліну (викликаючи резистентність до інсуліну), і спотворює метаболізм ліпідів, збільшуючи трансформацію преадипоцитів у зрілі адипоцити через чемеринзв'язуючі рецептори. Тому чемерин також бере участь у адипогенезі в якості хемокіну, оскільки вважається, що ожиріння пов'язане з персистенцією хронічного системного запалення низької активності [6]. Контроль передачі сигналів чемерину може бути багатообіцяючим підходом до покращення різних аспектів дисфункції, пов'язаної з ХОЗЛ. Терапевтичні зміни активності чемерина можуть служити мішенню для терапевтичних підходів, спрямованих на реабілітацію пацієнтів з ХОЗЛ за допомогою фізичних вправ.

Чемерин можна вважати також і біомаркером загострення ХОЗЛ. Так, рівень чемерину в периферичній крові пацієнтів із загостренням виявився значно вищим, ніж у хворих, які перебувають у стабільному стані. З виходом із загострення рівень експресії чемерину знижується [7]. Li C. та ін. продемонстрували, що рівні чемерину в плазмі у пацієнтів з ХОЗЛ пов'язані з повторною госпіталізацією хворих впродовж 6 місяців та рівнем смертності пацієнтів із ХОЗЛ. Це свідчить про те, що чемерин можна використовувати як індекс для оцінки стану здоров'я та прогнозу [8]. Нарешті, Fang N. et al. спостерігали, що призначення сальметеролу/флутиказону пропіонат у поєднанні з видихом зі стиснутими губами знижувало рівень чемерину у плазмі крові у пацієнтів з ХОЗЛ, відповідно знижуючи ризик загострення та прогресування ХОЗЛ [9]. Підсумовуючи, чемерин відіграє ключову роль у метаболоміці ХОЗЛ як біомаркер загострення та прогнозу.

3. **Глутамін** відіграє ключову регуляторну роль у антиоксидантному стресі при ХОЗЛ. Oliveira та ін. повідомили, що рівень глутаміну підвищується при ХОЗЛ, що може бути пов'язано з аномальним білковим метаболізмом скелетних м'язів і окисним стресом. Однак цих даних, які демонструють підвищення рівнів глутаміну, аспартату, аргініну, фенілаланіну та амінокислот з розгалуженим ланцюгом у пацієнтів із ХОЗЛ, все ще недостатньо для підтвердження кореляції між метаболізмом амінокислот і ХОЗЛ, ймовірно, через те, що метаболізм амінокислот більше залежить від таких факторів, як індекс маси тіла та неспецифічні запальні реакції, ніж від наявності самого ХОЗЛ [3, 10].

4. **Сфінголіпіди та гліцерофосфоліпіди**. Порушення метаболізму сфінголіпідів безпосередньо пов'язане з наявністю бронхообструкції та загостреннями ХОЗЛ. Таким чином, сфінголіпіди та гліцерофосфоліпіди є важливими біомаркерами загострення, у тому числі, прогностичними [11].

5. *N,N,N*-триметил-аланілпролін бетаїн асоціюється зі зниженням частоти загострень. Хоча біологічне походження цього метаболіту ще не вивчено і необхідні інші дослідження для розуміння його патофізіології, видається, що він пов'язаний зі зниженою фізичною активністю та низькою сатурацією кисню у пацієнтів з ХОЗЛ.

6. **Цитрат**. Концентрація метаболіту трикарбонного циклу (цитрату) зростає та суттєво пов'язана з вищою частотою емфіземи, що може бути наслідком порушення регуляції циклу Кребса, мітохондріальної дисфункції та запально-оксидативного стресу у пацієнтів, які палять [12].

7. **Глутамілфенілаланін**. У дослідженні, проведеному на плазмі китайських пацієнтів із ХОЗЛ порівняно зі здоровими людьми, було виявлено, що концентрація глутамілфенілаланіну була нижчою у пацієнтів із ХОЗЛ, які мали часті загострення. Вірогідно, різні рівні глутамілфенілаланіну в плазмі на різних стадіях ХОЗЛ відображають різну протеолітичну активність [13].

8. **Фенілаланін**. Деякі дослідження показали, що рівень фенілаланіну, однієї з незамінних амінокислот, напряду пов'язаний із тяжкістю ХОЗЛ. Фенілаланін та інші маркери, такі як 3-метилгістидин, ацетильовані глікопротеїни, 3-гідроксипіруват, сироваткові ліпіди та аскорбат, можуть бути використані для розподілу пацієнтів із ХОЗЛ на різні метаболічні типи на основі стану обміну білка, функції мітохондрій та нутритивного статусу. Наприклад, рівень 3-метилгістидину підвищується у пацієнтів з емфіземою через посилене розкладання м'язового білка та використання ВСАА (амінокислот з розгалуженим ланцюгом). Це свідчить про підвищений оборот м'язового білка у хворих на ХОЗЛ з емфіземою, що може передувати розвитку кахексії. Три ВСАА (валін, лейцин та ізолейцин) знижуються у пацієнтів з ХОЗЛ, що інтерпретується як результат білкової недостатності та гіперметаболізму, викликаного загостренням ХОЗЛ. При кахексії, яка присутня у 25 % пацієнтів з ХОЗЛ, доступність ВСАА змінюється, що сприяє анорексичним ефектам ХОЗЛ і призводить до низького споживання їжі. В дебюті хвороби рівень ВСАА в плазмі зростає, однак за кілька тижнів їхня концентрація в крові знижується, а виробництво кетонів тіл збільшується [13].

Таким чином, метаболоміка, визначаючи зміни метаболітів або метаболічних шляхів, пов'язаних із захворюванням, може запропонувати розуміння основних патофізіологічних процесів ХОЗЛ. Це може зіграти важливу роль у розробці таргетної терапії.

Зв'язок між метаболітами та відомими фенотипами ХОЗЛ

Специфічні фенотипи ХОЗЛ характеризуються чіткими метаболомічними ознаками. Зміни метаболітів вуглеводів помітні в респіраторному секреті хворих,

які мають такий фенотип ХОЗЛ, як хронічний бронхіт. Змінені рівні анаболічних гормонів, білків, ліпідів та інших молекул, які беруть участь у циклі Кребса, були описані при емфіземі легень. У хворих на ХОЗЛ із частими загостреннями спостерігаються відмінності в метаболізмі білків і нуклеїнових кислот. Специфічні зміни в метаболізмі цитокінів і ейкозаноїдів характеризують метаболомічні профілі осіб з одночасною наявністю астми та ХОЗЛ, а також ХОЗЛ з високим вмістом еозинофілів у крові [21].

Вік і стать як модулюючі фактори в метаболоміці ХОЗЛ

Старіння може впливати на метаболіку у пацієнтів із ХОЗЛ. Відомо, що з віком легені змінюються як функціонально, так і структурно. Крім того, доведено, що старіння може впливати на протеостаз, посилювати запалення та викликати мітохондріальний стрес [22, 23]. Повідомляється про зміни метилювання аргініну у літніх пацієнтів із ХОЗЛ [24]. Досліджено вплив статевих гормонів на метаболіку ХОЗЛ. Стероїдні гормони, такі як дегідроепіандростерон, та їхні метаболіти також демонструють нижчі рівні з віком. Цей феномен є більш вираженим при ХОЗЛ і пов'язаний із втратою м'язів і саркопенією [25]. Подібним чином, у пацієнтів із саркопенією та літніх людей із ХОЗЛ були виявлені нижчі рівні такого маркера, як β -гідрокси- β -метилбутират [26].

Також в літературі зустрічаються дані про відмінності метаболоміки ХОЗЛ залежно від статі. У жінок з ХОЗЛ спостерігаються нижчі рівні карнітину в сироватці крові порівняно з чоловіками з ХОЗЛ і здоровими жінками [27]. Аналіз бронхоальвеолярного лаважу у жінок-курців з ХОЗЛ та без нього виявив відмінності в ліпідних метаболітах, таких як октадеценава, гептадекатрієнова, октадекадієнова та ейкозатетраєнова кислоти, а також тромбоксан ТХВ2 [28].

Підсумовуючи, метаболомічні профілі чоловіків і жінок, які хворіють на ХОЗЛ, відрізняються. Зокрема, зміни стероїдів і амінокислот частіше спостерігаються у чоловіків, тоді як аномалії ліпідів і циклу лимонної кислоти переважно спостерігаються у жінок.

Метаболоміка як можливий інструмент диференційної діагностики захворювань легень

У літературі точиться дискусія щодо того, чи може застосування метаболоміки допомогти в диференційній діагностиці ХОЗЛ від інших обструктивних захворювань легень і навіть у ранній діагностиці раку легень. У дослідженні Maniscalco та ін. [15] ЯМР-аналіз конденсату видихуваного повітря виявився ефективним у розрізненні ХОЗЛ та астми. Так, дане дослідження показало, що рівні етанолу та метанолу були значно вищими у пацієнтів з ХОЗЛ, тоді як спостерігалися рівні форміату та ацетону/ацетоїну були нижчими, ніж при астмі. Застосування метаболоміки дійсно може

допомогти в диференційній діагностиці бронхообструктивних захворювань, особливо у діагностично складних випадках.

Що стосується метаболітів сироватки крові та сечі, то тут переконливих даних, які були б корисні для диференційної діагностики ХОЗЛ та астми, виявлено не було [20, 30]. Проте de Laurentiis та ін. [17] продемонстрували, що застосування метаболомічного аналізу ЯМР може допомогти в диференційній діагностиці ХОЗЛ та легеневого гістіоцитозу Лангерганса, оскільки при ХОЗЛ були виявлені вищі рівні 2-пропанолу та нижчі рівні ізобутирату порівняно з гістіоцитозом.

Зовсім недавно були отримані дані декількох досліджень, які почали аналізувати роль метаболоміки в генезі раку легень у пацієнтів з ХОЗЛ. Дійсно, досі незрозуміло до кінця, як наявність і тяжкість ХОЗЛ може вплинути на прогноз пацієнтів з раком легень, хоча ХОЗЛ і визнане незалежним фактором ризику розвитку раку легень. У цьому сенсі увагу було зосереджено на PD-L1 (ліганд програмованої клітинної смерті-1). У дослідженні Polverino та ін. [31] експресію PD-L1 оцінювали у двох когортах людей — тих, хто коли-небудь палив і має ХОЗЛ, та у групі тих, хто коли-небудь палив без ХОЗЛ. Автори виявили, що експресія білка PD-L1 прямо корелює з ОФВ₁ у всіх пацієнтів із ХОЗЛ. Крім того, Spangenberg та ін. [33] виявили, що метаболіт гідроксипролін значно і безпосередньо посилює адаптивну експресію PD-L1 у клітинах раку легень. Таким чином, гідроксипролін може сприяти розвитку імуносупресивного мікрооточення пухлини і фармакологічне націлювання на гідроксипролін може допомогти контролювати експресію PD-L1 для лікування пухлин легень.

Висновки

1. ХОЗЛ та його загострення є глобальною проблемою світової медицини, і його біологічні та метаболомічні характеристики все ще лишаються не повністю дослідженими.
2. Метаболоміку можна вважати новим підходом до характеристики ХОЗЛ, підґрунтям якого є аналіз конкретних метаболітів у біоматрицях і стратифікація пацієнтів в залежності від їхніх гендерних, вікових, анамнестичних, лабораторних та інших особливостей.
3. Найбільш значущими метаболітами для оцінки прогнозу та ризику загострень при ХОЗЛ є такі біомаркери, як чемерин, глутамін, сфінголіпіди, цитрат та фенілаланін. Проте триває пошук і аналіз нових молекул у різних біологічних матрицях (кров, сеча, конденсат видихуваного повітря тощо).
4. Застосування інтегрального генетично-метаболомічного підходу здатне підвищити рівень персоналізації при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ, адже стає можливим складання профілю пацієнта стосовно тяжкості захворювання, прогнозування загострень і відповіді на лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report / <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- Moitra S, Bandyopadhyay A, Lacy P. Metabolomics of Respiratory Diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2023;277:339–365. doi:10.1007/164_2022_614
- Oliveira GP, de Abreu MG, Pelosi P, et al. Exogenous Glutamine in Respiratory Diseases: Myth or Reality? *Nutrients.* 2016;8:76.
- Sethi S, Mahler DA, Marcus P, et al. Inflammation in COPD: Implications for management. *Am. J. Med.* 2012;125:1162–1170.
- Malin SK, Navaneethan SD, Mulya A, et al. Exercise-induced lowering of chemerin is associated with reduced cardiometabolic risk and glucose-stimulated insulin secretion in older adults. *J. Nutr. Health Aging.* 2014;18:608–615.
- Ghosh AR, Bhattacharya R, Bhattacharya S, et al. Adipose recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells fuel metaflammation. *Diabetes.* 2016;65:3440–3452.
- Fu D, Gu Y, Ding T, et al. The role of chemerin in the pathogenesis of COPD. *J. Zunyi Med. Univ.* 2014;37:431–433.
- Li C, Yan L, Song J. Plasma level of chemerin in COPD patients and the relationship between chemerin and lipid metabolism. *J. Cent. South Univ.* 2016;41:676–683.
- Fang N, Li Y, Liu G, et al. Effect of salmeterol propionate fluticasone combined with lip shrinkage respiration on chemerin level and lipid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. J. Lung Dis.* 2017;10:569–571.
- Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD. *Mol. Biosyst.* 2012;8:3125–3133.
- Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191:275–284.
- Lucas A, Gillenwater KA. Plasma Metabolomic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Impact of Genetic Variants on Phenotype-Driven Modules. *Netw. Syst. Med.* 2020;3:159–181.
- Zhou J, Li Q, Liu C, et al. Plasma Metabolomics and Lipidomics Reveal Perturbed Metabolites in Different Disease Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:553–565.
- Godbole S, Bowler RP. Metabolome Features of COPD: A Scoping Review. *Metabolites.* 2022;12:621.
- Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: A pilot study. *Eur. Respir. J.* 2018;51:170–182.
- Bertini I, Luchinat C, Miniati M, et al. Phenotyping COPD by 1H NMR metabolomics of exhaled breath condensate. *Metabolomics.* 2014;10:302–311.
- de Laurentiis G, Paris D, Melck DJ, et al. Separating smoking-related diseases using NMR-based metabolomics of exhaled breath condensate. *J. Proteome Res.* 2013;12:1502–1511.
- Haybar H, Shahrabadi S, Rezaeeyan, et al. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc. Toxicol.* 2019;19:13–22.
- Shaikh SR, Fessler MB, Gowdy KM. Role for phospholipid acyl chains and cholesterol in pulmonary infections and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2016;100:985–997.
- Ubhi BK, Riley JH, Shaw PA, et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2012;40:345–355.
- Gea J, Enriquez-Rodríguez CJ, Agranovich B, et al. Update on metabolomic findings in COPD patients. *ERJ Open Res.* 2023;9:100–180.
- Mochizuki F, Tanabe N, Iijima H, et al. Early chronic obstructive pulmonary disease: Associations of two spirometry criteria with clinical features. *Respir. Med.* 2022;204:107–111.
- Casas-Recasens S, Mendoza N, López-Giraldo A, et al. Telomere length but not mitochondrial DNA copy number is altered in both young and old COPD. *Front. Med.* 2021;8:761–767.
- Mangoni A, Rodionov RN, McEvoy M, et al. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. *Age Ageing.* 2019;48:776–782.
- Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone research: Past, current, and future. *Vitam. Horm.* 2018;108:1–28.
- Cruz-Jentoft AJ. Beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (HMB): From experimental data to clinical evidence in sarcopenia. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2018;19:668–672.
- Naz S, Kolmert J, Yang M, et al. Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolotypes of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1602322.
- Balgoma D, Yang M, Sjödin M, et al. Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD. *Eur. Respir. J.* 2016;47:1645–1656.
- Bodas M, Pehote G, Silverberg D, et al. Autophagy augmentation alleviates cigarette smoke-induced CFTR-dysfunction, ceramide-accumulation and COPD-emphysema pathogenesis. *Free. Radic. Biol. Med.* 2018;131:81–97.
- Maniscalco M, Motta A. Metabolomics of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: A comment. *Metabolomics.* 2016;12:29.
- Polverino F, Mirra D, Yang CX, et al. Similar programmed death ligand 1 (PD-L1) expression profile in patients with mild COPD and lung cancer. *Sci. Rep.* 2022;12:22402.
- Lin M, Huang Z, Chen Y, et al. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Front. Immunol.* 2022;13:1038715.
- Spangenberg SH, Palermo A, Gazaniga NR, et al. Hydroxyproline metabolism enhances IFN-γ-induced PD-L1 expression and inhibits autophagic flux. *Cell Chem. Biol.* 2023;30:1115–1134.

REFERENCES

- Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report / <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- Moitra S, Bandyopadhyay A, Lacy P. Metabolomics of Respiratory Diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2023;277:339–365. doi:10.1007/164_2022_614
- Oliveira GP, de Abreu MG, Pelosi P, et al. Exogenous Glutamine in Respiratory Diseases: Myth or Reality? *Nutrients.* 2016;8:76.
- Sethi S, Mahler DA, Marcus P, et al. Inflammation in COPD: Implications for management. *Am. J. Med.* 2012;125:1162–1170.
- Malin SK, Navaneethan SD, Mulya A, et al. Exercise-induced lowering of chemerin is associated with reduced cardiometabolic risk and glucose-stimulated insulin secretion in older adults. *J. Nutr. Health Aging.* 2014;18:608–615.
- Ghosh AR, Bhattacharya R, Bhattacharya S, et al. Adipose recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells fuel metaflammation. *Diabetes.* 2016;65:3440–3452.
- Fu D, Gu Y, Ding T, et al. The role of chemerin in the pathogenesis of COPD. *J. Zunyi Med. Univ.* 2014;37:431–433.
- Li C, Yan L, Song J. Plasma level of chemerin in COPD patients and the relationship between chemerin and lipid metabolism. *J. Cent. South Univ.* 2016;41:676–683.
- Fang N, Li Y, Liu G, et al. Effect of salmeterol propionate fluticasone combined with lip shrinkage respiration on chemerin level and lipid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. J. Lung Dis.* 2017;10:569–571.
- Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD. *Mol. Biosyst.* 2012;8:3125–3133.
- Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191:275–284.
- Lucas A, Gillenwater KA. Plasma Metabolomic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Impact of Genetic Variants on Phenotype-Driven Modules. *Netw. Syst. Med.* 2020;3:159–181.
- Zhou J, Li Q, Liu C, et al. Plasma Metabolomics and Lipidomics Reveal Perturbed Metabolites in Different Disease Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:553–565.
- Godbole S, Bowler RP. Metabolome Features of COPD: A Scoping Review. *Metabolites.* 2022;12:621.
- Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: A pilot study. *Eur. Respir. J.* 2018;51:170–182.
- Bertini I, Luchinat C, Miniati M, et al. Phenotyping COPD by 1H NMR metabolomics of exhaled breath condensate. *Metabolomics.* 2014;10:302–311.
- de Laurentiis G, Paris D, Melck DJ, et al. Separating smoking-related diseases using NMR-based metabolomics of exhaled breath condensate. *J. Proteome Res.* 2013;12:1502–1511.
- Haybar H, Shahrabadi S, Rezaeeyan, et al. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc. Toxicol.* 2019;19:13–22.
- Shaikh SR, Fessler MB, Gowdy KM. Role for phospholipid acyl chains and cholesterol in pulmonary infections and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2016;100:985–997.
- Ubhi BK, Riley JH, Shaw PA, et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2012;40:345–355.
- Gea J, Enriquez-Rodríguez CJ, Agranovich B, et al. Update on metabolomic findings in COPD patients. *ERJ Open Res.* 2023;9:100–180.
- Mochizuki F, Tanabe N, Iijima H, et al. Early chronic obstructive pulmonary disease: Associations of two spirometry criteria with clinical features. *Respir. Med.* 2022;204:107–111.
- Casas-Recasens S, Mendoza N, López-Giraldo A, et al. Telomere length but not mitochondrial DNA copy number is altered in both young and old COPD. *Front. Med.* 2021;8:761–767.
- Mangoni A, Rodionov RN, McEvoy M, et al. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. *Age Ageing.* 2019;48:776–782.
- Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone research: Past, current, and future. *Vitam. Horm.* 2018;108:1–28.
- Cruz-Jentoft AJ. Beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (HMB): From experimental data to clinical evidence in sarcopenia. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2018;19:668–672.
- Naz S, Kolmert J, Yang M, et al. Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolotypes of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1602322.
- Balgoma D, Yang M, Sjödin M, et al. Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD. *Eur. Respir. J.* 2016;47:1645–1656.
- Bodas M, Pehote G, Silverberg D, et al. Autophagy augmentation alleviates cigarette smoke-induced CFTR-dysfunction, ceramide-accumulation and COPD-emphysema pathogenesis. *Free. Radic. Biol. Med.* 2018;131:81–97.
- Maniscalco M, Motta A. Metabolomics of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: A comment. *Metabolomics.* 2016;12:29.
- Polverino F, Mirra D, Yang CX, et al. Similar programmed death ligand 1 (PD-L1) expression profile in patients with mild COPD and lung cancer. *Sci. Rep.* 2022;12:22402.
- Lin M, Huang Z, Chen Y, et al. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Front. Immunol.* 2022;13:1038715.
- Spangenberg SH, Palermo A, Gazaniga NR, et al. Hydroxyproline metabolism enhances IFN-γ-induced PD-L1 expression and inhibits autophagic flux. *Cell Chem. Biol.* 2023;30:1115–1134.