

Обзор эффективности применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики рака предстательной железы

В.М. Перепухов¹, К.М. Ньюшко^{1, 2}, Б.Я. Алексеев^{2, 3}, О.А. Маилян³

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Владимир Максимович Перепухов alfarvp05@gmail.com

Рак предстательной железы (РПЖ) — самое распространенное злокачественное новообразование в России среди мужчин и одно из самых распространенных в мире. Диагностика РПЖ, контроль течения и оценка прогноза развития заболевания выполняются с помощью комплекса обследований: лабораторных, инструментальных, а также различных номограмм. Существующие методы диагностики РПЖ ограничены по чувствительности и специфичности, поэтому поиск новых методов диагностики является актуальной задачей. Одним из перспективных диагностических подходов может стать спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), с помощью которой выполняется поиск ассоциированных со злокачественным новообразованием метаболитов в биологических жидкостях организма. По данным ряда исследований, РПЖ ассоциирован с изменениями концентраций различных метаболитов в сыворотке или плазме крови. В настоящем обзоре приведены результаты исследований, в которых сообщается о высокой эффективности использования ЯМР-спектроскопии для диагностики РПЖ с использованием для анализа сыворотки или плазмы крови.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метаболомика, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, ЯМР-спектроскопия

Для цитирования: Перепухов В.М., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Маилян О.А. Обзор эффективности применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2025; 21(2):182–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-182-191>

Review of the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy for prostate cancer diagnosis

V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1, 2}, B.Ya. Alekseev^{2, 3}, O.A. Mailyan³

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Vladimir Maksimovich Perepukhov alfarvp05@gmail.com

Prostate cancer (PCa) is the most common malignant neoplasm among men in Russia and one of the most common worldwide. PCa diagnosis, progression management, and evaluation of prognosis are performed using a combination of examinations: laboratory, instrumental, and various nomograms. The current methods of PCa diagnosis have limited sensitivity and specificity, therefore the search for new diagnostic methods is an important problem. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a promising method allowing to detect malignant tumor-associated metabolites in biological liquids. According to some studies, PCa is associated with changes in levels of various metabolites in serum and plasma. This review presents the results of studies reporting on high effectiveness of NMR spectroscopy analysis of serum and plasma for PCa diagnosis.

Keywords: prostate cancer, metabolomics, nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR spectroscopy

For citation: Perepukhov V.M., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Mailyan O.A. Review of the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy for prostate cancer diagnosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):182–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-182-191>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием урологической локализации. Заболеваемость РПЖ неуклонно растет как во всем мире, так и в России. В 2023 г. в России было выявлено 51 946 новых случаев РПЖ, на учете состоял 313 691 мужчина [1]. Согласно статистическому отчету Международного агентства по изучению рака GLOBOCAN, РПЖ находится на 4-м месте по количеству впервые выявленных случаев злокачественных новообразований — почти 1,5 млн (7,3 %) за 2020 г., а количество смертельных исходов составило 396 792 [2].

Диагностика РПЖ выполняется с помощью целого комплекса исследований, включающего лабораторные, физикальные и инструментальные методы, а также различные номограммы. Необходимо не только диагностировать РПЖ, но и определить прогноз течения заболевания для выбора соответствующего подхода к лечению. Поиск новых методов диагностики и контроля течения РПЖ на сегодняшний день остается актуальным.

Традиционные методы диагностики РПЖ, такие как клинические (пальцевое ректальное исследование), патологоанатомические (биопсия) и лабораторные, ограничены как по чувствительности, так и по специфичности и не дают адекватной информации о стадии РПЖ. В России наиболее часто встречающийся путь, по которому диагностируют РПЖ, — это выявление повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА), выполнение магнитно-резонансной томографии и последующая биопсия предстательной железы, дополнительно для оценки распространенности заболевания используются компьютерная томография, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография [3].

Наиболее распространенным молекулярным сывороточным биомаркером является ПСА. Он используется при диагностике, оценке прогноза заболевания, а также при осуществлении мониторинга течения заболевания на различных его этапах [4]. Чувствительность определения уровня общего ПСА для диагностики РПЖ составляет 80–98 %, однако специфичность — лишь 5–35 % [5]. Установленный и внедренный в клиническую практику для выявления любого РПЖ пороговый уровень ПСА 4,0 нг/мл имеет специфичность 91 %, чувствительность 21 %, для РПЖ высокого риска (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) чувствительность

составляет 51 % и положительная прогностическая ценность — 30 % [6]. Хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эякуляция и интенсивные физические нагрузки также могут приводить к повышению уровня ПСА, что тоже влияет на специфичность ПСА для диагностики РПЖ [7].

Частота выявления РПЖ при систематической биопсии под ультразвуковым контролем составляет 30–40 % [8, 9]. По результатам исследования PROMIS у 26 % пациентов, у которых не был выявлен рак по данным первичной трансректальной биопсии, впоследствии РПЖ был диагностирован с помощью таргетной биопсии [10]. Выполнение трансректальной биопсии ассоциировано с риском опасного для жизни сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, вероятность которого может достигать 3,1 % [11]. Кроме этого, далеко не во всех случаях РПЖ является клинически значимым, у таких пациентов применяется тактика активного наблюдения [12]. Использование мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при выполнении прицельной биопсии позволило увеличить выявляемость больных клинически значимыми формами РПЖ с 23,6 до 33,3 % [13].

Несмотря на множество усилий по поиску новых биомаркеров для диагностики РПЖ, до сих пор ни один из них не смог заменить ПСА в клинической практике. Более того, ограничения методов выявления РПЖ, такие как высокая стоимость обследования, ложноотрицательные и ложноположительные результаты, избыточное последующее лечение клинически незначимых форм рака, создают необходимость в продолжении поиска более точных методов диагностики. В идеальном случае, чтобы быть полезным в клинической практике, биомаркер опухоли должен обладать следующими характеристиками: быть относительно специфичным для РПЖ и не зависеть от доброкачественных состояний, быть полезным на всех этапах течения заболевания — от постановки диагноза до последующего наблюдения после лечебных мероприятий, быть точным при дифференцировке от вялотекущих случаев.

В этом обзоре рассмотрена эффективность применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для диагностики РПЖ на основе анализа сыворотки или плазмы крови.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Ядерный магнитный резонанс — физическое явление резонансного перехода между уровнями энергии

магнитных моментов ядер, когда образец погружается во внешнее магнитное поле и возбуждается электромагнитным излучением [14]. Явление ЯМР было открыто и описано рядом физиков в различных странах в 40-х годах XX века [15]. ЯМР-спектроскопия — это метод исследования веществ на основе явления ЯМР. В биологических исследованиях обычно изучаются изотопы ядер водорода-1 (^1H), углерода-13 (^{13}C), азота-15 (^{15}N) и фосфора-31 (^{31}P) [16]. В последние десятилетия ЯМР-спектроскопия широко используется для идентификации и количественного определения низкомолекулярных молекул (метаболитов) в биологических образцах. Изучение отдельных метаболитов или их совокупности — метаболома — может дать представление о функциональных изменениях метаболической активности клеток и характере прогрессирующего заболевания [17].

Метаболомика

J.K. Nicholson и соавт. определили метаболомику как «количественное измерение динамического многопараметрического метаболического ответа живых систем на патофизиологические стимулы или генетическую модификацию» [18]. Метаболомика — это область биологии, которая изучает совокупность молекул-метаболитов, специфичных для процессов, протекающих в живых клетках. Метаболом — это совокупность всех метаболитов, являющихся промежуточными и конечными продуктами обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [19]. Многочисленные метаболиты присутствуют в семенной жидкости, крови, моче, интактных тканях, тканевых и клеточных экстрактах [20]. Метаболом человека состоит из низкомолекулярных метаболитов из самых разных химических семейств, таких как аминокислоты, липиды, нуклеотиды, углеводы, органические кислоты и др. Они присутствуют в широком диапазоне концентраций и имеют различные физико-химические характеристики [21]. Систематическая качественная и количественная оценка концентраций метаболитов в биологических жидкостях и тканях будет способствовать лучшему пониманию различных физиологических состояний организма, диагностике и лечению заболевания [20].

Анализ человеческой крови широко используется в области метаболомики благодаря своей клинической значимости, обусловленной ее связью практически с каждой живой клеткой человеческого организма. Традиционные исследования в области метаболомики крови человека с использованием сыворотки или плазмы крови предоставляют богатую информацию о состоянии организма человека и заболеваниях [22].

В метаболомике для анализа биологических жидкостей и тканей наиболее широко используются 2 ведущих аналитических метода: спектроскопия ЯМР

и масс-спектрометрия (МС). МС обладает высокой чувствительностью и выявляет огромное количество видов метаболитов за одно измерение [23]. Однако МС сильно зависит от эффективности ионизации метаболитов, для абсолютного количественного анализа требуется несколько внутренних стандартов, а подготовка проб утомительна и трудоемка. По этим причинам метаболомика с использованием МС часто выполняется с комбинацией хроматографических методов, таких как жидкостная хроматография или газовая хроматография. С другой стороны, ЯМР-спектроскопия открывает более широкие возможности как идентификации биомаркеров, так и оценки концентрации метаболитов, а также имеет высокую специфичность [24].

За последние два десятилетия ЯМР стал универсальным и мощным инструментом, который широко используется для анализа жидкостей и тканей организма [25, 26]. Несмотря на то что ЯМР-спектроскопия имеет более низкую, чем МС, чувствительность, она обладает отличной воспроизводимостью с возможностью количественной оценки присутствующих метаболитов. Ее точность и простая подготовка образцов обеспечивают беспрецедентную способность анализировать неповрежденные биологические образцы (ткани) и возможность отслеживать нарушенные метаболические пути [24]. Кроме того, прогресс в области разработки оборудования и программного обеспечения повысил разрешение и чувствительность ЯМР-спектроскопии в метаболомных исследованиях [24].

Наиболее часто для определения состава спектра и концентрации метаболитов используется программное обеспечение Chenomx NMR Suite 8.3 (Chenomx Inc., Эдмонтон, Канада) веб-сервера Human Metabolome Data Base (HMDB, <http://www.hmdb.ca/>) и база данных метаболитов человека [27]. Определение концентрации того или иного метаболита осуществляется по спектру, который представляет собой набор пиков (рис. 1). Несмотря на то что давно существуют базы данных различных метаболитов, расшифровка спектра — трудоемкий процесс: одному метаболиту может соответствовать один пик или более; существуют метаболиты, которым соответствуют 47 пиков. Кроме того, пики могут накладываться друг на друга, а их положение может изменяться в зависимости от условий регистрации спектра образца и других факторов, что также усложняет определение метаболитов.

Несмотря на сложность и трудоемкость определения метаболитов с помощью ЯМР-спектроскопии, данный метод имеет высокую точность при поиске низкомолекулярных соединений, например аминокислот.

Метаболомные исследования РПЖ имеют 2 основные цели: обнаружение биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью для своевременной диагностики РПЖ и понимание метаболической основы

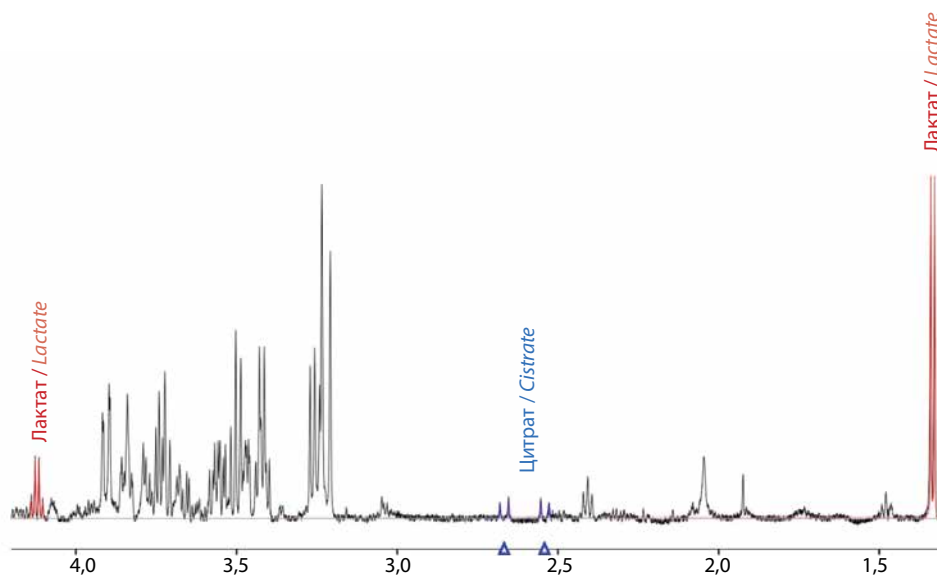


Рис. 1. Участок спектра метаболитов, полученный с помощью ядерного магнитного резонанса. Красным цветом выделены 6 пиков, соответствующие лактату, синим цветом — 4 пика, соответствующие цитрату

Fig. 1. Segment of metabolite spectrum obtained using nuclear magnetic resonance. Six peaks corresponding to lactate are shown in red, 4 peaks corresponding to citrate are shown in blue

патогенеза рака с выявлением измененных метаболических путей вследствие развития и прогрессирования этого заболевания [28].

Исследование метаболитов рака предстательной железы

Исследование биологических жидкостей с помощью ЯМР — это ЯМР *in vitro*; исследование неповрежденных тканей — ЯМР *ex vivo*. В качестве биологического материала для исследования метаболитов РПЖ используют ткань опухоли, семенную жидкость, сыворотку или плазму крови, мочу. Исследование тканей — технически более сложная и дорогостоящая процедура. Более предпочтительным материалом для исследования может быть плазма или сыворотка больного, так как получение семенной жидкости технически и психологически сложнее, а моча является агрессивной средой для метаболитов.

Исследование метаболома больных РПЖ с помощью ЯМР *in vitro* в настоящее время является экспериментальной областью исследований и может использоваться для идентификации биомаркеров метаболитов в биологических жидкостях и тканях, для диагностики и мониторинга ответа на лечение. Метод может быть использован для дифференциальной диагностики РПЖ от других заболеваний предстательной железы. Кроме того, ЯМР-спектроскопия потенциально может позволить идентифицировать и провести количественную оценку большого количества неизвестных метаболитов, которые помогут определить метаболические пути и активность ферментов, участвующих в прогрессировании РПЖ.

Метаболические нарушения при раке предстательной железы

Для понимания метаболических нарушений при РПЖ стоит учитывать некоторые особенности метаболизма нормальных клеток предстательной железы. Обычно в клетках организма происходит окисление цитрата — ключевой этап в цикле Кребса [29]. Однако клетки предстательной железы, особенно эпителиальные клетки в периферической зоне, запрограммированы на выработку, а не на окисление цитрата [30]. Цитрат впоследствии секретируется в составе спермы. Специализация эпителия периферической зоны представляет клинический интерес, поскольку именно в этой зоне возникает РПЖ [31]. Эпителиальные клетки предстательной железы имеют повышенное количество белка-транспортера ZIP1, за счет которого происходит накопление цинка в клетках предстательной железы [32]. Высокие концентрации цинка оказывают ингибирующее действие на аконитазу (фермент, катализирующий окисление цитрата в цикле Кребса) [33]. Накапливая цитрат, нормальные эпителиальные клетки предстательной железы, по-видимому, останавливают цикл Кребса и, следовательно, действуют иначе, чем большинство клеток в организме при производстве аденозинтрифосфата (АТФ).

Эффект Варбурга

Одним из наиболее хорошо описанных метаболических изменений раковых клеток является эффект Варбурга, который заключается в изменении предпочтительного пути производства энергии за счет синтеза АТФ посредством аэробного гликолиза даже в присут-

ствии кислорода, в то время как нормальные клетки продуцируют АТФ посредством окислительного фосфорилирования [34, 35]. Этот сдвиг приводит к увеличению поглощения глюкозы и секреции лактата [32, 34]. Метаболизм лактата в опухолевых клетках может использоваться в качестве источника энергии для окислительного метаболизма. Лактат метаболизируется в аланин и глутамин, может влиять на подвижность опухолевых клеток, повышая метастатический потенциал, а также способствует возникновению возможности ускользания от иммунного ответа и ангиогенезу [34].

Однако клетки РПЖ на ранних стадиях зависят от липидов и других энергетических молекул для производства энергии, а не от аэробного окисления [36, 37]. Таким образом, эффект Варбурга не обнаруживается в патогенезе РПЖ, поскольку эти клетки не имеют повышенного поглощения глюкозы [38].

Эффект Варбурга и последующее усиление аэробного гликолиза описываются в основном на поздних стадиях РПЖ, когда увеличение гликолитического пути связано с образованием метастазов и впоследствии с неблагоприятным прогнозом [32, 39].

Цитрат/цинк

Одним из первых метаболических изменений, связанных с развитием РПЖ, является потеря способности клеток накапливать цинк, что приводит к последующему снижению уровня цитрата в клетках РПЖ за счет увеличения окисления цитрата в цикле Кребса [33].

Кроме этого, цитрат также может использоваться в клетках РПЖ для производства ацетилкофермента А (ацетил-КоА) (важного для синтеза жирных кислот и холестерина) и оксалоацетата (предшественника аминокислоты) [40].

Полиамины

Нормальные клетки предстательной железы накапливают полиамины, такие как спермин и спермидин, являющиеся важными компонентами секрета предстательной железы [41]. В исследованиях было показано, что концентрация полиаминов снижается во время развития и прогрессирования РПЖ. Снижение концентрации полиаминов может способствовать выживанию клеток РПЖ за счет предотвращения апоптоза [40, 41].

Кроме того, посредством передачи сигналов андрогенного рецептора в клетках РПЖ повышается уровень глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ключевой фермент пентозофосфатного пути) [39]. Передача сигналов андрогенного рецептора способствует гликолизу и анаболизму [40].

Глутамин

Изменения в аминокислотах, таких как глутамин, ассоциированы с РПЖ и другими злокачественными новообразованиями [32, 34]. Глутамин и синтезируемые

из него глутамат, а затем α -кетоглутарат могут использоваться клетками рака для синтеза ацетил-КоА [39], жирных кислот [32] и в качестве донора азота и углерода для синтеза нуклеотидов, липидов и белков [34, 39]. Глутамат является важным субстратом для синтеза глутатиона, участвующего в защите клеток от окислительного повреждения [34].

Аргинин

Другая аминокислота — аргинин, которая играет важную роль в производстве оксида азота, преобразуется клетками РПЖ в глутамин и/или пролин [32]. Увеличение уровня пролина необходимо для поддержания уровня пиридиновых нуклеотидов [39]. Несмотря на то что влияние, которое экспрессия аргинина оказывает на опухолевые клетки, до конца не изучено, в исследованиях показано, что для продолжения роста РПЖ необходим высокий уровень доступности аргинина [42], а его недостаток приводит к гибели опухолевых клеток [43]. Аргинин может быть синтезирован из орнитина, ключевого компонента цикла мочевины. Орнитин и карбамоилфосфат катализируются орнитинкарбамоилтрансферазой в цитруллин. Цитруллин впоследствии преобразуется в аргинин аргиносуццинатсинтазой. *In vitro* обычные линии клеток РПЖ продуцируют меньшее количество орнитинкарбамоилтрансферазы [43].

Гомолог фосфатазы и тензина

Супрессор опухолей PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) тормозит передачу сигнала по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути, активация которого подавляет активность протеинкиназы В (РКВ). Сигнальный путь РКВ способствует выживанию, пролиферации и миграции клеток [44]. PTEN необходим для сигнализации клеткам о переходе к апоптозу, а также для остановки клеточного цикла. PTEN способствует окислительному фосфорилированию и подавляет гликолиз. Подавление PTEN ассоциировано с прогрессированием и метастазированием РПЖ [45].

АМР-протеинкиназа

5'-АМРК (АМР-протеинкиназа) является основной точкой конвергенции многих метаболических путей внутри клетки и действует как ключевой энергетический сенсор. Модуляция АМРК приводит к многочисленным изменениям в клеточных метаболических профилях. В клетках РПЖ многочисленные эффекты андрогенной сигнализации действуют через активность АМРК [46]. *In vitro* выявлено, что изменение метаболической активности АМРК замедляет рост клеток РПЖ [47, 48].

В настоящее время исследования метаболизма клеток РПЖ продолжаются. Результаты этих исследований могут не только способствовать улучшению

диагностики РПЖ, но и потенциально выявить новые метаболические пути, воздействие на которые поможет при создании новых лекарственных препаратов.

Определение метаболитов в сыворотке или плазме крови для диагностики рака предстательной железы методом спектроскопии ЯМР

Потенциально применение плазмы или сыворотки крови для диагностики и контроля течения РПЖ может иметь преимущества по сравнению с используемыми в настоящее время лабораторными методами диагностики, такими как определение уровня ПСА, обладающего низкой специфичностью. Результаты исследо-

вания метаболических процессов могут способствовать более глубокому пониманию изменений, происходящих в клетках при онкогенезе, охватывая метаболические изменения во всем организме, а не только локальную среду опухоли. Используя образцы плазмы и сыворотки, врачи могут добиться повышенной точности диагностики РПЖ, персонализированного выбора лечения и оптимизации его результатов.

За последние 10 лет опубликовано несколько исследований, в которых сообщалось о высоких показателях точности диагностики РПЖ с помощью ЯМР-спектроскопии (табл. 1). Однако, несмотря на впечатляющие результаты каждого из этих исследований,

Таблица 1. Исследования эффективности спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики РПЖ с использованием сыворотки или плазмы крови

Table 1. Studies on the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy using serum and plasma for PCa diagnosis

Исследование Study	Метаболиты Metabolites	Комментарий Comment	Число случаев Number of cases	Резонанс- ная частота, МГц Resonance frequency, MHz
D. Kumar и соавт., 2016 [49] D. Kumar et al., 2016 [49]	Глицин, саркозин, аланин, креатин, ксантин и гипоксантин Glycine, sarcosine, alanine, creatine, xanthine, and hypoxanthine	Дифференцировка условно здоровой предстательной железы от патологии (РПЖ и ДГПЖ): чувствительность 87,7 %, специфичность 85,5 %, AUC 0,932 Differentiation of conditionally healthy prostate from pathology (PCa and BPH): sensitivity 87.7 %, specificity 85.5 %, AUC 0.932	ДГПЖ: n = 70 РПЖ: n = 75 УЗМ: n = 65 BPH: n = 70 PCa: n = 75 CHM: n = 65	800
		Дифференцировка условно здоровой предстательной железы от ДГПЖ: чувствительность 81,5 %, специфичность 90,0 %, AUC 0,918 Differentiation of conditionally healthy prostate from BPH: sensitivity 81.5 %, specificity 90.0 %, AUC 0.918		
		Дифференцировка условно здоровой предстательной железы от РПЖ: чувствительность 99,9 %, специфичность 94,7 %, AUC 0,975 Differentiation of conditionally healthy prostate from PCa: sensitivity 99.9 %, specificity 94.7 %, AUC 0.975		
		Дифференцировка ДГПЖ от РПЖ: чувствительность 82,9 %, специфичность 93,3 %, AUC 0,967 Differentiation of BPH from PCa: sensitivity 82.9 %, specificity 93.3 %, AUC 0.967		
M. Zniber и соавт., 2024 [50] M. Zniber et al., 2024 [50]	Лактат, мио-инозитол, глутамат, формиат, ацетоацетат, ацетон, глицерофосфохолин, этилмалоновая кислота, изовалериановая кислота, этаноламин, креатин, спермидин Lactate, myo-inositol, glutamate, formate, acetoacetate, acetone, glycerophosphocholine, ethylmalonic acid, isovaleric acid, ethanolamine, creatine, spermidine	Средние показатели полноты или отсутствия ошибок составляют 87 и 85,5 %, точности – 86,5 и 86 %, достоверности – 87 и 86 % при перекрестной проверке и тестировании соответственно Mean recalls or true positive rates are 87 and 85.5 %, precisions are 86.5 and 86 %, accuracies are 87 and 86 % for cross-checking and testing, respectively	ДГПЖ: n = 40 РПЖ: n = 41 BPH: n = 40 PCa: n = 41	600

Исследование Study	Метаболиты Metabolites	Комментарий Comment	Число случаев Number of cases	Резонанс- ная частота, МГц Resonance frequency, MHz
D. Kumar и соавт., 2015 [51] D. Kumar et al., 2015 [51]	Аланин, пируват, глицин и саркозин Alanine, pyruvate, glycine, and sarcosine	Дифференцировка 90,2 % случаев РПЖ от условно здоровой предстательной железы: чувствительность 84,4 %, специфичность 92,9 %, AUC 0,966 Differentiation of 90.2 % PCa cases from conditionally healthy prostate: sensitivity 84.4 %, specificity 92.9 %, AUC 0.966 Дифференцировка 92,9 % РПЖ LG (индекс Глисона ≤ 7) от РПЖ HG (индекс Глисона > 7): чувствительность 92,5 %, специфичность 93,3 %, AUC 0,978 Differentiation of 92.9 % of LG (Gleason score ≤ 7) PCa from HG (Gleason score > 7) PCa: sensitivity 92.5 %, specificity 93.3 %, AUC 0.978	РПЖ LG: $n = 40$ РПЖ HG: $n = 30$ УЗМ: $n = 32$ LG PCa: $n = 40$ HG PCa: $n = 30$ CHM: $n = 32$	800
N. Gomez-Cebrian и соавт., 2020 [52] N. Gomez-Cebrian et al., 2020 [52]	Глюкоза, глицин Glucose, glycine	Дифференцировка РПЖ LG (индекс Глисона ≤ 6) от РПЖ HG (индекс Глисона > 6). Статистически значимое различие в концентрациях $p < 0,05$. Концентрация глюкозы и глицина была значимо выше у больных РПЖ HG (индекс Глисона > 6) Differentiation of LG (Gleason score ≤ 6) PCa from HG (Gleason score > 6) PCa. Statistically significant difference in concentrations with $p < 0.05$. Glucose and glycine concentrations were significantly higher in patients with HG PCa	РПЖ LG: $n = 36$ РПЖ HG: $n = 30$ LG PCa: $n = 36$ HG PCa: $n = 30$	500
X. Zhang и соавт., 2022 [53] X. Zhang et al., 2022 [53]	3-гидроксibuтират, аланин, ацетон, тирозин, гистидин и формиат 3-hydroxybutyrate, alanine, acetone, tyrosine, histidine, and formate	Дифференцировка ДГПЖ от РПЖ: чувствительность 75,81 %, специфичность 72 %, AUC 0,815. При добавлении к многофакторному анализу возраста и ИМТ: чувствительность 56,45 %, специфичность 94,67 %, AUC 0,828 Differentiation of BPH from PCa: sensitivity 75.81 %, specificity 72 %, AUC 0.815. After addition of age and BMI to multivariate analysis: sensitivity 56.45 %, specificity 94.67 %, AUC 0.828	ДГПЖ: $n = 75$ РПЖ: $n = 62$ мРПЖ: $n = 60$ BPH: $n = 75$ PCa: $n = 62$ mPCa: $n = 60$	600
	Лейцин, изолейцин, валин, ацетоацетат, пируват, фенилаланин, гистидин, формиат Leucine, isoleucine, valine, acetoacetate, pyruvate, phenylalanine, histidine, formate	Дифференцировка ДГПЖ от мРПЖ: чувствительность 65,45 %, специфичность 85,33 %, AUC 0,794. При добавлении к многофакторному анализу возраста и ИМТ: чувствительность 89,36 %, специфичность 90,67 %, AUC 0,917 Differentiation of BPH from mPCa: sensitivity 65.45 %, specificity 85.33 %, AUC 0.794. After addition of age and BMI to multivariate analysis: sensitivity 89.36 %, specificity 90.67 %, AUC 0.917		
	ЛПНП/ЛПОНП, изолейцин, валин, 3-гидроксibuтират, аланин, ацетон, ацетоацетат, пируват, цитрат и креатин LDL/VLDL, isoleucine, valine, 3-hydroxybutyrate, alanine, acetone, acetoacetate, pyruvate, citrate, and creatine	Дифференцировка РПЖ от мРПЖ: чувствительность 78,18 %, специфичность 74,19 %, AUC 0,828. При добавлении к многофакторному анализу возраста и ИМТ: чувствительность 87,23 %, специфичность 74,19 %, AUC 0,872 Differentiation of PCa from mPCa: sensitivity 78.18 %, specificity 74.19 %, AUC 0.828. After addition of age and BMI to multivariate analysis: sensitivity 87.23 %, specificity 74.19 %, AUC 0.872		

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; AUC — площадь под ROC-кривой; УЗМ — условно здоровые мужчины; индекс Глисона — сумма баллов по шкале Глисона; ИМТ — индекс массы тела; мРПЖ — метастатический РПЖ; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.
Note. PCa — prostate cancer; BPH — benign prostatic hyperplasia; AUC — area under ROC curve; CHM — conditionally healthy males; BMI — body mass index; mPCa — metastatic PCa; LDL — low density lipoproteins; VLDL — very low density lipoproteins.

между собой они имеют существенные различия по составу метаболитов, а полученные в них данные весьма противоречивы. Только некоторые метаболиты продемонстрировали свою прогностическую роль в ряде исследований. Причин для такого расхождения может быть несколько: небольшие выборки пациентов, различная резонансная частота для ядер водорода у спектрометров (от 500 МГц (11,7 Тл) до 800 МГц (18,8 Тл)), расхождение в идентификации метаболитов (разными специалистами одни и те же группы пиков могут быть интерпретированы как разные метаболиты). Пробоподготовка и статистический анализ в исследованиях, указанных в табл. 1, проводились по принятым международным протоколам, используемым во всем мире в метаболомике.

Таким образом, в настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности диагностики РПЖ с помощью ЯМР-спектроскопии.

Заключение

В настоящее время исследование плазмы или сыворотки крови с помощью спектроскопии ЯМР не может применяться для диагностики РПЖ. Для оценки эффективности использования ЯМР-спектроскопии в диагностике РПЖ необходимо проведение исследований с большим числом пациентов. Кроме того, автоматизация процесса определения метаболитов в спектре позволит избежать ошибок при интерпретации результатов спектроскопии или существенно снизить их количество.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
2. Bray F, Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2–1):640–60. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on drug treatment of prostate cancer. *RUSSCO practical guidelines, part 1. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2): 640–60. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
4. Lilja H., Ulmert D., Vickers A.J. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):268–78. DOI: 10.1038/nrc2351
5. Кушлинский К.Е., Стороженко И.В., Сергеева Н.С. и др. Рак предстательной железы и простат-специфический антиген. Российский онкологический журнал 2000;(1):44–8. Kushlinskiy K.E., Storozhenko I.V., Sergeeva N.S. et al. Prostate cancer and prostate-specific antigen. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2000;(1):44–8. (In Russ.).
6. Sundaresan V.M., Smani S., Rajwa P. et al. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer: diagnostic performance, clinical thresholds, and strategies for refinement. *Urol Oncol* 2025;43(1):41–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2024.06.003
7. Haythorn M.R., Ablin R.J. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. *Biomark Med* 2011;5(4):515–26. DOI: 10.2217/bmm.11.53
8. Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol* 2014;65(1):154–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.049
9. De la Taille A., Antiphon P., Salomon L. et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61(6):1181–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00108-0
10. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
11. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
12. Van der Kwast T.H., Roobol M.J. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2013;10(8):473–82. DOI: 10.1038/nrurol.2013.112
13. Valerio M., Donaldson I., Emberton M. et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging — ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015;68(1):8–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.026
14. Mlynárik V. Introduction to nuclear magnetic resonance. *Anal Biochem* 2017;529:4–9. DOI: 10.1016/j.ab.2016.05.006
15. Bleaney B. Jubilees of radio-frequency spectroscopy. *Notes Rec R Soc Lond* 1997;51(2):317–26.
16. Günther H. NMR spectroscopy: basic principles, concepts and applications in chemistry. John Wiley & Sons, 2013.
17. Cacciatore S., Loda M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1346(1):57–62. DOI: 10.1111/nyas.12775
18. Nicholson J.K., Lindon J.C., Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999;29(11):1181–9. DOI: 10.1080/004982599238047
19. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y. et al. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum* 2009;52(3):520–5. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819c9a2c
20. Trock B.J. Application of metabolomics to prostate cancer. *Urol Oncol* 2011;29(5):572–81. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.08.002
21. Ren J.L., Zhang A.H., Kong L., Wang X.J. Advances in mass spectrometry-based metabolomics for investigation of metabolites. *RSC Adv* 2018;8(40):22335–50. DOI: 10.1039/c8ra01574k
22. Nagana Gowda G.A., Gowda Y.N., Raftery D. Expanding the limits of human blood metabolite quantitation using NMR spectroscopy. *Anal Chem* 2015;87(1):706–15. DOI: 10.1021/ac503651e

23. Overview of NMR spectroscopy-based metabolomics: opportunities and challenges. In: *NMR-Based Metabolomics: Methods and Protocols*. Eds.: G.A. Gowda, D. Raftery. Vol. 2037. New York, NY, USA: Humana Press, 2019. Pp. 3–14.
24. Dumas M.E., Maibaum E.C., Teague C. et al. Assessment of analytical reproducibility of ¹H NMR spectroscopy based metabolomics for large-scale epidemiological research: the INTERMAP Study. *Anal Chem* 2006;78(7):2199–208. DOI: 10.1021/ac0517085
25. Sharma U., Jagannathan N.R. Metabolism of prostate cancer by Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). *Biophys Rev* 2020;12(5):1163–73. DOI: 10.1007/s12551-020-00758-6
26. Lima A.R., Bastos Mde L., Carvalho M., Guedes de Pinho P. Biomarker discovery in human prostate cancer: an update in metabolomics studies. *Transl Oncol* 2016;9(4):357–70. DOI: 10.1016/j.tranon.2016.05.004
27. Wishart D.S., Djoumbou Feunang Y., Marcu A. et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D608–17. DOI: 10.1093/nar/gkx1089
28. Nagana Gowda G.A., Raftery D. Biomarker discovery and translation in metabolomics. *Curr Metabolomics* 2013;1(3):227–40. DOI: 10.2174/2213235X113019990005
29. Dakubo G.D., Parr R.L., Costello L.C. et al. Altered metabolism and mitochondrial genome in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2006;59(1):10–6. DOI: 10.1136/jcp.2005.027664
30. Costello L.C., Feng P., Milon B. et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(2):111–7. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500712
31. Costello L.C., Franklin R.B. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:100–12. DOI: 10.1016/j.abb.2016.04.014
32. Eidelman E., Twum-Ampofo J., Ansari J., Minhaj Siddiqui M. The metabolic phenotype of prostate cancer. *Front Oncol* 2017;7:131. DOI: 10.3389/fonc.2017.00131
33. Andersen M.K., Giskeødegård G.F., Tessem M.B. Metabolic alterations in tissues and biofluids of patients with prostate cancer. *Curr Opin Endocrine Metabol Res* 2020;10:23–8.
34. Kwon H., Oh S., Jin X. et al. Cancer metabolomics in basic science perspective. *Arch Pharm Res* 2015;38(3):372–80. DOI: 10.1007/s12272-015-0552-4
35. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123(3191):309–14. DOI: 10.1126/science.123.3191.309
36. Sadeghi R.N., Karami-Tehrani F., Salami S. Targeting prostate cancer cell metabolism: impact of hexokinase and CPT-1 enzymes. *Tumour Biol* 2015;36(4):2893–2905. DOI: 10.1007/s13277-014-2919-4
37. Twum-Ampofo J., Fu D.X., Passaniti A. et al. Metabolic targets for potential prostate cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2016;28(3):241–7. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000276
38. Dueregger A., Schöpf B., Eder T. et al. Differential utilization of dietary fatty acids in benign and malignant cells of the prostate. *PLoS One* 2015;10(8):e0135704. DOI: 10.1371/journal.pone.0135704
39. 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
40. Lloyd S.M., Arnold J., Sreekumar A. Metabolomic profiling of hormone-dependent cancers: a bird's eye view. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(9):477–85. DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.001
41. Schipper R.G., Romijn J.C., Cuijpers V.M.J.I., Verhofstad A.A.J. Polyamines and prostatic cancer. *Biochem Soc Trans* 2003;31(2):375–80. DOI: 10.1042/bst0310375
42. Feun L., You M., Wu C.J. et al. Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer. *Curr Pharm Des* 2008;14(11):1049–57. DOI: 10.2174/138161208784246199
43. Qiu F., Huang J., Sui M. Targeting arginine metabolism pathway to treat arginine-dependent cancers. *Cancer Lett* 2015;364(1):1–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.020
44. Wang H., Zhang L., Fu Y. et al. CSL regulates AKT to mediate androgen independence in prostate cancer progression. *Prostate* 2016;76(2):140–50. DOI: 10.1002/pros.23104
45. Mithal P., Allott E., Gerber L. et al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *Int J Urol* 2014;21(12):1209–14. DOI: 10.1111/iju.12571
46. Tennakoon J.B., Shi Y., Han J.J. et al. Androgens regulate prostate cancer cell growth via an AMPK-PGC-1 α -mediated metabolic switch. *Oncogene* 2014;33(45):5251–61. DOI: 10.1038/onc.2013.463
47. Zadra G., Photopoulos C., Tyekucheva S. et al. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis. *EMBO Mol Med* 2014;6(4):519–38. DOI: 10.1002/emmm.201302734
48. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol Ther* 2014;15(2):156–69. DOI: 10.4161/cbt.26726
49. Kumar D., Gupta A., Mandhani A., Narain Sankhwar S. NMR spectroscopy of filtered serum of prostate cancer: a new frontier in metabolomics. *Prostate* 2016;76(12):1106–19. DOI: 10.1002/pros.23198
50. Zniber M., Vahdatiyekta P., Huynh T.P. Discrimination of serum samples of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia with ¹H-NMR metabolomics. *Anal Methods* 2024;16(41):7043–53. DOI: 10.1039/d4ay01109k
51. Kumar D., Gupta A., Mandhani A., Narain Sankhwar S. Metabolomics-derived prostate cancer biomarkers: fact or fiction? *J Proteome Res* 2015;14(3):1455–64. DOI: 10.1021/pr5011108
52. Gomez-Cebrian N., Garcia-Flores M., Rubio-Briones J. et al. Targeted metabolomics analyses reveal specific metabolic alterations in high-grade prostate cancer patients. *J Proteome Res* 2020;19(10):4082–92. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00493
53. Zhang X., Xia B., Zheng H. et al. Identification of characteristic metabolic panels for different stages of prostate cancer by ¹H NMR-based metabolomics analysis. *J Translat Med* 2022;20(1):275. DOI: 10.1186/s12967-022-03478-5

Вклад авторов

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко, О.А. Маилян: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko, O.A. Mailyan: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.01.2025. **Принята к публикации:** 28.04.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 13.01.2025. **Accepted for publication:** 28.04.2025. **Published online:** 22.07.2025.