

© Коллектив авторов, 2025
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-28-42

МУЛЬТИОМИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛОМНЫХ НАРУШЕНИЙ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Л.Ю. Никитина¹, С.В. Буйкин², В.Р. Вебер², М.З. Гасанов², С.Н. Авдеев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

Настоящий обзор посвящён современному представлению о генетических и метаболомных основах развития, особенностях течения и терапии хронической обструктивной болезни лёгких, одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. В нём проанализированы кандидатные гены заболевания, результаты полногеномных ассоциативных исследований, метаболомные изменения при ХОБЛ. Описаны методы метаболомного профилирования и варианты интегративных подходов в использовании этих данных в диагностике и лечении ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, гены кандидаты, метаболомика.

Для цитирования: Никитина Л.Ю., Буйкин С.В., Вебер В.Р., Гасанов М.З., Авдеев С.Н. Мультиомика хронической обструктивной болезни лёгких: от генетических и метаболомных нарушений к персонализированной медицине. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):28-42. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-28-42.

Контактное лицо: Гасанов Митхат Зульфугарович, mitkhat.gasanov@novsu.ru.

MULTI-OMICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: FROM GENETIC AND METABOLOMIC DISORDERS TO PERSONALIZED MEDICINE

L.Y. Nikitina¹, S.V. Buikin², V.R. Weber², M.Z. Gasanov², S.N. Avdeev¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

This review is devoted to the modern understanding of the genetic and metabolomic basis of development, features of the course and therapy of chronic obstructive pulmonary disease, one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. It analyzes candidate disease genes, results of genome-wide association studies, and metabolomic changes in COPD. It describes methods for metabolomic profiling and integrative approaches to using this data in the diagnosis and treatment of COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, candidate genes, metabolomics.

For citation: Nikitina L.Y., Buikin S.V., Weber V.R., Gasanov M.Z., Avdeev S.N. Multi-omics of chronic obstructive pulmonary disease: from genetic and metabolomic disorders to personalized medicine. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):28-42. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-28-42.

Corresponding author: Mitkhat Z. Gasanov, mitkhat.gasanov@novsu.ru.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — это гетерогенное прогрессирующее заболевание лёгких, являющееся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Основным фактором риска традицион-

но считается курение, однако лишь около 25% длительно курящих людей заболевает ХОБЛ [1]. Это свидетельствует о существенной роли генетической предрасположенности в восприимчивости к этой патологии. Семейные и близнецовые исследования показали, что наследуемость риска ХОБЛ может достигать ~60% [1].

За последние годы полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) позволили выявить сотни генетических вариантов, влияющих на риск развития и темпы прогрессирования ХОБЛ [2]. Параллельно активно развивается метаболомика — исследования глобального профиля метаболитов, — которая выявила системные метаболические нарушения при ХОБЛ. Интеграция генетических и метаболомных данных в рамках системной биологии предоставляет новые возможности для понимания патогенеза ХОБЛ, стратификации её фенотипов и поиска биомаркеров. В данном обзоре рассматриваются (1) генетические факторы развития ХОБЛ — ключевые гены и полиморфизмы, обнаруженные методами GWAS и кандидатного гена, и их вклад в патогенез; (2) метаболомные особенности ХОБЛ — изменённые метаболические пути (липидный, аминокислотный, энергетический обмен) и применяемые методы анализа; (3) интеграция генетической и метаболомной информации — примеры системно-биологических подходов к поиску причин развития, ранней диагностики и протекания ХОБЛ, метаболические локусы количественных признаков (QTL), потенциальные биомаркеры. Основные результаты суммированы в таблицах 1 и 2.

Генетические факторы развития ХОБЛ

Генетическая предрасположенность. Накоплены убедительные доказательства того, что генетические факторы существенно влияют на риск развития ХОБЛ. Первым идентифицированным генетическим фактором риска стала врождённая недостаточность α 1-антитрипсина — точечная мутация гена *SERPINA1* (аллель Z, Glu342Lys), приводящая к дефициту этого ингибитора протеаз и раннему развитию эмфиземы [3]. Этот моногенный дефект присутствует примерно у 1–2% пациентов с ХОБЛ [4]. Кроме того, редкие семейные варианты в генах теломеразы *TERT* и фосфатазы *PTPN6* также были обнаружены у отдельных пациентов с ХОБЛ [1]. Однако большая часть генетической предрасположенности обусловлена совокупным эффектом множества частых полиморфизмов и средовыми факторами [5]. В последнюю декаду методы GWAS существенно расширили понимание генетической архитектуры ХОБЛ, выявив новые локусы, ранее не предполагавшиеся в патогенезе [2].

Гены, выявленные GWAS. Крупные международные GWAS и мета-анализы выявили ряд воспроизводимых ассоциаций между полиморфизмами и ХОБЛ (или близкими фенотипами, например, снижением показателей функции лёгких) [6]. К основным из них относятся локусы

в генах *HHIP*, *FAM13A*, *CHRNA3/CHRNA5*, *DSP*, *AGER* и *TGFB2* [1]. Локус на хромосоме 15q25, содержащий гены никотиновых ацетилхолиновых рецепторов *CHRNA3/CHRNA5* (а также соседний *IREB2*), был одним из первых значимых локусов, полученных в результате GWAS, ассоциированных с ХОБЛ [4]. Полиморфизм rs1051730 в гене *CHRNA3* ассоциирован с повышенным риском развития ХОБЛ у курильщиков с высокой табачной нагрузкой (более 20 пачко-лет либо порядка одной и более пачек сигарет в день на протяжении многих лет). Кроме того, носители этого варианта чаще демонстрируют выраженную эмфизему [7]. Полиморфизмы в кластере *CHRNA3/5* кодируют субъединицы никотиновых рецепторов, что может повышать чувствительность к никотину и риск зависимости. Это ведёт к большему количеству выкуриваемых сигарет и большей нагрузке табачным дымом (поведенческий путь). Возможен также прямой эффект на клетки дыхательных путей, усиливающий повреждение от табачных токсинов.

Другим консистентным локусом является ген *HHIP* (Hedgehog-interacting protein — белок взаимодействия с метаболическим путем Хайгельхог) в регионе 4q31. Ряд близко расположенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в энхансерной области ~85 кб вверх от *HHIP* продемонстрировали ассоциацию как со сниженной функцией лёгких, так и с риском ХОБЛ. Эти аллели риска приводят к снижению экспрессии *HHIP* в лёгких. *HHIP* кодирует ингибитор сигнального пути Hedgehog, играющего ключевую роль в развитии лёгких. Показано, что уменьшение экспрессии *HHIP* при носительстве аллелей риска может нарушать нормальное ветвление и восстановление дыхательных путей (например, после табачного дыма), способствуя эмфизематозным изменениям [1].

Ген *FAM13A* (4q22) также устойчиво ассоциирован с ХОБЛ во многих популяциях. Полиморфизмы в интронных областях *FAM13A* (например, rs7671167) связаны с повышенной экспрессией этого гена в лёгочной ткани. Функционально *FAM13A* кодирует белок с доменом активирующего белка Rho-GTPазу (RhoGAP), участвующим в регуляции цитоскелета и, предположительно, эпителиально-мезенхимального перехода [1]. Повышение активности *FAM13A* может способствовать фиброзу или ремоделированию дыхательных путей через эффекты на клеточную адгезию и цитоскелет.

Ген *DSP* (6p24), кодирующий десмоплакин, был выявлен в нескольких GWAS как ассоциированный с ХОБЛ. Десмоплакин — структурный белок десмосом (межклеточных контактов), обеспечивающих механическую прочность эпителия. Вариант rs2076295 в *DSP* (6p24) до-

стоверно ассоциирован с ХОБЛ; показано, что аллель риска коррелирует с повышенной экспрессией DSP в лёгких [1]. Нарушение функции десмоплакина может ослаблять межклеточные соединения в альвеолярном эпителии, предрасполагая к его повреждению и развитию эмфиземы. Интересно, что мутации *DSP* могут способствовать развитию идиопатического лёгочного фиброза [1], что подчёркивает значимость стабильности межклеточных контактов в патологии лёгких.

Ещё одним значимым геном является *AGER* (6p21), кодирующий рецептор продуктов гликации (РПГ). SNP rs2070600 (G82S) в *AGER* был ассоциирован с ХОБЛ и снижением показателей функции лёгких во многих исследованиях. Этот полиморфизм приводит к структурной замене во внеклеточном домене РПГ и связан со сниженным уровнем растворимого РПГ в крови и мокроте у носителей аллеля риска [1]. РПГ экспрессируется главным образом на альвеолоцитах I типа и участвует в регуляции воспаления. Снижение уровня РПГ может отражать уменьшение поверхности альвеол и коррелирует с тяжестью эмфиземы; так, уменьшение РПГ в сывотке предлагается как биомаркер прогрессирования эмфиземы. Предполагается, что данный полиморфизм влияет на эндцитоз рецепторов или на транскрипцию гена *AGER*, что в итоге приводит к снижению общего пула рецептора, нарушая его противовоспалительные функции.

Варианты в гене *TGFB2* (1q41), кодирующем цитокин TGF-β2, также ассоциированы с риском ХОБЛ [8]. Например, SNP rs1690789 в 3'-регуляторной области *TGFB2*. Функциональные опыты свидетельствуют о том, что рискованный аллель связан с пониженной экспрессией *TGFB2* в лёгких (в частности с уменьшением транскрипции в фибробластах) [1]. TGF-β2 вовлечён в развитие лёгочной ткани и регенерацию внеклеточного матрикса, сниженная активность сигнального пути трансформирующего фактора роста-бета может ослаблять репаративные процессы и способствовать деструкции лёгочной паренхимы.

Помимо перечисленных, GWAS выявили и другие локусы, вносящие меньший вклад в общую генетическую предрасположенность к ХОБЛ, то есть в суммарный полигенный риск развития заболевания. Так, ассоциации с ХОБЛ показали полиморфизмы в гене *RARB* (рецептор ретиноевой кислоты β) [1], ряде генов комплекса *HLA*, например *HLA-DQ*, *-DR* [8], генах *HMOX1* (гемоксигеназа-1) и *NRF2* (транскрипционный фактор антиоксидантного ответа) и др. [7]. Эти данные подчёркивают полигенную природу наследственной предрасположенности к ХОБЛ, затрагивающей разнообразные биологические пути — от развития лёгких и поддержания

структур матрикса до воспалительных и детоксикационных процессов.

Примером современного подхода к поиску мишеней для лекарств — от крупномасштабного генетического скрининга до валидации на независимые данные и понимания на клеточном уровне является исследование Wang S. с коллегами [9]. В исследовании с использованием данных Британского биобанка были выявлены 6 генов белков, связанных с ХОБЛ. Наиболее значимые результаты были получены для *SCARF2*, каркасного белка, участвующего в различных клеточных процессах, в частности в регуляции роста и дифференцировки клеток. Этот белок взаимодействует с различными сигнальными путями, включая путь Hippo, высококонсервативный сигнальный путь, контролирующий размер органов посредством регуляции пролиферации и апоптоза клеток. Его основные компоненты — киназы MST и LATS, которые фосфорилируют и инактивируют транскрипционные ко-активаторы YAP/TAZ. При инактивации пути Hippo (например, при мутациях) YAP/TAZ накапливаются в ядре и включают гены, стимулирующие рост, что может приводить к увеличению органа и онкогенезу.

Повышение концентрации белка *SCARF2* в плазме крови снижает риск ХОБЛ. *SCARF2* был идентифицирован как многообещающая и, что важно, общая мишень для тяжёлых и распространённых заболеваний лёгких. Дальнейшие исследования (например, на модельных животных) должны быть сфокусированы на понимании точного механизма, с помощью которого *SCARF2* защищает легкие [9].

Кандидатные гены и функциональные полиморфизмы. Ещё до эры GWAS во многочисленных исследованиях методом кандидатных генов предпринимались попытки поиска связи между ХОБЛ и вариативностью генетической изменчивости в различных группах больных и популяциях. Хотя многие ранние результаты имели противоречивый характер, мета-анализы подтвердили роль некоторых из этих полиморфизмов. К классическим примерам можно отнести гены ферментов антиоксидантной защиты и детоксикации табачного дыма. Полиморфизмы гена микросомальной эпоксид-гидролазы *EPHX1* (например, замена Tyr113His, rs1051740) и глутатион-S-трансферазы *GSTP1* (Ile105Val, rs1695) значимо ассоциированы с риском ХОБЛ, по данным совокупного анализа; эти варианты, по-видимому, снижают активность соответствующих ферментов, что приводит к накоплению токсических продуктов дыма и усилению оксидативного стресса в лёгких [10]. Делеция гена *GSTM1* (нулевой генотип, приводящий к полному отсутствию фермента GST-μ1) особенно рас-

пространена у больных с ХОБЛ: по данным мета-анализа, у пациентов с ХОБЛ частота *GSTM1**0/*0 значительно выше, чем у здоровых, а отсутствие *GSTM1* ассоциировано с повышением шанса развития заболевания (ОШ ~2–2,5) [8]. Аналогично, мутация в *NAT2* (N-ацетилтрансфераза 2) с медленным ацетилированием и полиморфизмы ферментов системы цитохромов P450 могут модифицировать индивидуальную чувствительность к компонентам табачного дыма.

Важную группу составляют полиморфизмы генов протеиназ и их ингибиторов, влияющие на баланс «протеазы/антипротеазы» в лёгких. Помимо уже упомянутого *SERPINA1*, активно изучались вариации в генах матриксных металлопротеиназ. В частности, функциональный SNP -82A>G (rs2276109) в промоторе гена *MMP12* (матриксной металлопротеиназы-12, макрофагальной эластазы) показал связь с риском ХОБЛ: так, аллель G был ассоциирован не только с более высокой активностью промотора, но и со сниженным риском развития ХОБЛ [11] (то есть оказывал защитное действие). Предполагается, что минорный аллель приводит к умеренному повышению экспрессии *MMP-12* в ранних периодах жизни, способствуя большему очищению дыхательных путей или развитию лёгочной ткани, что в итоге улучшает функцию лёгких. Однако сами пациенты с ХОБЛ имеют повышенные уровни *MMP-12* в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке, способствуя разрушению эластина и прогрессированию эмфиземы [11]. Таким образом, роль *MMP12* сложна: врождённые варианты могут влиять на закладку лёгких, тогда как приобретённая гиперпродукция фермента *MMP-12* макрофагами в ответ на хроническое воспаление, вызванное, например, курением, может усугубить течение заболевания, способствуя деградациии эластина и прогрессированию эмфиземы.

Из генов цитокинов и факторов иммунного ответа при ХОБЛ наибольшее внимание привлекали полиморфизмы промоторов генов белков TNF- α и IL1 β , IL6, IL13, а также TGF- β 1. Например, аллель A полиморфизма -308G>A гена *TNF* (rs1800629) ассоциирован с повышенной продукцией TNF- α и сывался с повышенным риском ХОБЛ у курильщиков европеоидной расы [8]. Полиморфизм гена *TGFB1* (например, rs1982073) также показывал связь с ХОБЛ: у носителей минорного аллеля повышена активность TGF- β 1, что могло способствовать фиброзу мелких бронхов [8]. Однако результаты по генам цитокинов не всегда воспроизводимы из-за малых выборок и неоднородности популяций. Тем не менее, общий вывод состоит в том, что генетический фон, обуславливающий более сильный врождённый и приобретённый воспалительный

ответ на раздражители, повышает риск хронического повреждения лёгких.

Другие кандидатные гены, заслуживающие упоминания, включают полиморфизм гена рецептора витамина D *VDR*, ассоциированный с тяжестью эмфиземы; вариации гена *ADRB2* (β 2-адренорецептора), влияющие на ответ на бронходилататоры; полиморфизмы промотора гена оксигеназы-1 *HMOX1*, (число (GT)n-повторов), связанные с риском ХОБЛ у курильщиков, и др. Хотя вклад каждого из них невелик, в совокупности эти данные подтверждают полиэтиологическую природу ХОБЛ. На сегодняшний день можно говорить о том, что ХОБЛ — генетически сложное заболевание, при котором множество аллельных вариантов определяют предрасположенность или резистентность индивидуума к развитию ХОБЛ при наличии внешних факторов риска (курения, загрязнения воздуха и пр.). В таблице 1 приведены основные гены и полиморфизмы, ассоциированные с ХОБЛ, и их предполагаемые эффекты.

Теломеры и ХОБЛ

Общеизвестна связь ХОБЛ с возрастом, которая заключается в том, что распространённость и тяжесть ХОБЛ значительно повышаются с возрастом, что связано с кумулятивным воздействием факторов риска и накоплением клеточных повреждений (укорочение теломер, старение клеток). Тем не менее появляется всё больше данных о том, что у молодых пациентов с ХОБЛ могут быть уникальные, ещё не изученные молекулярные причины болезни (например, генетическая предрасположенность) и их тщательное обследование (фенотипирование) поможет найти интегральные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза [12].

Специально разработанная панель включала гены, продукты синтеза которых относятся к трём ключевым биологическим путям, отвечающим за биогенез и функционирование митохондрий, функцию теломер и старение клеток, играющую важную роль в развитии ХОБЛ и интерстициального легочного фиброза (ИЛФ) [13]. Парные сравнения между группами показали, что в общей сложности 21 ген был изменён у молодых и пожилых испытуемых. В частности, молодые пациенты с ХОБЛ имеют уникальный молекулярный профиль, который отличается от профиля пожилых пациентов с ХОБЛ по генам *TERT*, *FEN1*, и от молодых пациентов с ИЛФ по гену *ERCC1*, что требует специфических подходов к фенотипированию. Выявлен новый потенциальный биомаркер ХОБЛ — ген *FEN1*. В ходе исследования получено молекулярное обоснование повышенной уязвимости групп куриль-

Таблица / Table 1

Основные гены, ассоциированные с предрасположенностью к ХОБЛ, и их характеристики
The main genes associated with predisposition to COPD and their characteristics

Ген (локус)	Полиморфизм / аллель	Эффект ассоциации	Функциональная роль в патогенезе
SERPINA1 (14q32)	Мутация PI Z (Glu342Lys)	ОШ >> 10; дефицит α1-антитрипсина → ранняя эмфизема	Отсутствие ингибитора эластазы → неконтролируемое разрушение эластина в лёгких [1].
CHRNA3/CHRNA5 (15q25)	rs1051730 (<i>CHRNA3</i>), rs8034191 (<i>CHRNA5</i>)	ОШ ~1.2–1.3; аллели риска чаще у курильщиков с тяжелым течением	Субъединицы никотиновых рецепторов повышают зависимость от никотина и токсическое воздействие курения [7].
HHIP (4q31)	rs13118928 (энхансер <i>HHIP</i>)	ОШ ~1.2; аллель риска снижает экспрессию <i>HHIP</i>	Ингибитор Hedgehog-пути; недостаток <i>HHIP</i> нарушает развитие и регенерацию лёгких, способствуя эмфиземе [1].
FAM13A (4q22)	rs7671167 (интрон <i>FAM13A</i>)	ОШ ~1.2; аллель риска повышает экспрессию <i>FAM13A</i>	RhoGAP-белок; усиление <i>FAM13A</i> может стимулировать фиброз и эпителиально-мезенхимальный переход [1].
DSP (6p24)	rs2076295 (интрон <i>DSP</i>)	ОШ ~1.2; ассоциирован с повышенной экспрессией <i>DSP</i>	Десмоплакин, компонент десмосом; снижают силу взаимодействия десмосомальных контактов, ослабляют межальвеолярные контакты и способствуют разрушению ткани [1].
AGER (6p21)	rs2070600 (G82S, экзон <i>AGER</i>)	ОШ ~1.3; аллель S снижает уровень sRAGE в крови	RAGE — рецептор на альвеолоцитах I типа; снижение RAGE отражает деструкцию и исчезновение альвеолярных перегородок и усиливает воспаление [1].
TGFB2 (1q41)	rs1690789 (интрон <i>TGFB2</i>)	ОШ ~1.1; аллель риска → снижена экспрессия TGF-β2	TGF-β2 — фактор роста, регулирующий развитие лёгких и репарацию; низкая экспрессия ослабляет восстановление ткани [1].
GSTM1 (1p13)	Null делеция (гомозигота)	ОШ ~2.5; отсутствие фермента <i>GSTM1</i> повышает риск ХОБЛ	Глутатион-S-трансфераза μ1; утрата фермента снижает детоксикацию и антиоксидантную защиту [8].
GSTP1 (11q13)	rs1695 (Ile105Val)	ОШ ~1.2; аллель Val ассоциирован с повышенным риском	Глутатион-S-трансфераза π1; замена снижает активность фермента, усиливая окислительный стресс в лёгких [10].
EPHX1 (1q42)	rs1051740 (Tyr113His)	ОШ ~1.2; аллель His (113H) повышает риск	Микросомальная эпоксидгидролаза; «медленный» аллель уменьшает инактивацию эпоксидов из дыма, увеличивая повреждение ткани [10].
MMP12 (11q22)	rs2276109 (-82A>G, промотор)	ОШ ~0.7; G-аллель защищает от ХОБЛ (снижает риск)	Макрофагальная эластаза; более высокая базальная экспрессия <i>MMP12</i> в ранней жизни может улучшать развитие лёгких (но гиперэкспрессия при воспалении разрушает матрикс) [11].
TNF	Минорные аллели в промоторах	ОШ ~1.6; Повышают склонность к хроническому воспалению	Повышенная продукция провоспалительных цитокинов (TNF-α и др.) усиливает повреждение лёгочной ткани; [8].
HMOX1	Длинные (GT) _n -повторы <i>HMOX1</i>	ОШ ~0.9; Увеличение количества повторов связано с риском у курильщиков	Вариабельность регуляции антиоксидантных ферментов (HO-1, Nrf2) определяет степень окислительного стресса [8].

Примечание: ОШ — отношение шансов развития ХОБЛ для носителей аллеля риска относительно нормального аллеля. Приведены ориентировочные оценки из крупных исследований; реальные эффекты могут варьироваться в разных популяциях.

Note: OSH is the ratio of the chances of developing COPD for carriers of the risk allele relative to the normal allele. Rough estimates from large studies are provided; the actual effects may vary in different populations.

щиков, пациентов с ХОБЛ и пациентов с ИЛФ, к COVID-19 через профиль экспрессии вирус-взаимодействующих белков (повышенная экспрессия TMPRSS2, фурина и ACE2 у курильщиков и пациентов с ХОБЛ/ИЛФ) [13].

Укорочение длины теломер лейкоцитов является независимым прогностическим фактором ранней смертности, ускоренного снижения функции лёгких и более частых обострений, которые были показаны у сингапурских пациентов с ИЛФ, подтверждая её универсальную клиническую значимость, ранее описанную на европейской выборке пациентов, подчеркивая необходимость внедрения оценки длины теломер лейкоцитов как прогностического фактора в клиническую практику [12].

Дополнительным подтверждением данной находки может рассматриваться исследование группы больных с ХОБЛ и ИЛФ из Японии. Результаты показали значимую обратную связь между уровнем теломер лейкоцитов в крови ХОБЛ и ИЛФ соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что укорочение теломер лейкоцитов связано с увеличением риска развития ХОБЛ и ИЛФ [14].

В проспективном исследовании группы курильщиков, больных с ХОБЛ у которых в последствии развился рак лёгких, было выявлено увеличение длины теломер лейкоцитов и маркеров уровня окислительного стресса (8-гидрокси-2'-деоксигуанозин). Еще за 3 года до постановки диагноза рака лёгких в этой группе регистрировались статистически значимые увеличения этих показателей. В то же время не было зарегистрировано статистически значимых ассоциаций с однонуклеотидными полиморфизмами генов [15].

За 10 лет наблюдения у пациентов с ХОБЛ, у которых с течением времени наблюдалась наиболее значимое укорочение теломер в группе (5248 ± 855 п.о.), определялся ухудшенный газообмен, снижение функции лёгких и внелёгочные поражения. Пациенты с самым низким показателем длины теломер лейкоцитов (5248 ± 855 п.о.) в течение периода наблюдения имели повышенный риск смерти [16].

Интересны наблюдения, описывающие сочетанный эффект длины теломер и полиморфизмов ряда генов. Например, при изучении связи между полиморфизмами генов *GSTM1* и *GSTT1*, укорочением длины теломер и риском развития ХОБЛ было обнаружено, что пациенты с ХОБЛ, несущие нулевой генотип *GSTM1*, имели более короткие теломеры по сравнению с пациентами с ненулевым генотипом; в контрольной группе наблюдалась обратная картина [17].

Есть данные о том, что укорочение теломер является не просто пассивным признаком ста-

рения, но и активным фактором развития заболеваний, существенно снижающим способность иммунной системы нормально функционировать в лёгких, что находит отражение в более тяжёлом течении и лечении таких заболеваний лёгких, как идиопатический фиброз лёгких, ХОБЛ, SARS-CoV-2 и рак лёгких [18].

Отмечаются тканеспецифичные особенности при анализе длины теломер, когда выявляется повышение количества ультракоротких теломер в клетках бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) по сравнению с лейкоцитами периферической крови. Данный факт находит свое отражение и в особенностях течения заболевания. В частности, объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был ниже у пациентов с ультракороткими теломерами в БАЛ и ультракороткими теломерами в лейкоцитах крови по сравнению с пациентами без ультракоротких теломер в лейкоцитах [19].

Данные результаты свидетельствуют о возможности использования показателей длины теломеры в качестве интегрального общего (лейкоциты крови) и тканеспецифичного (БАЛ) прогностического биомаркера развития заболеваний лёгких.

Метаболомика ХОБЛ

Метаболические профили при ХОБЛ. ХОБЛ традиционно рассматривается как заболевание лёгких, однако известно, что она имеет выраженные системные проявления (потеря массы тела, системное воспаление) и частую коморбидность. Метаболомные исследования — анализ совокупности малых молекул-метаболитов в биологических образцах — предоставляют ценную информацию об этих системных нарушениях. Метаболомика оперирует малыми молекулами (<1 кДа), которые являются конечными или промежуточными продуктами метаболических путей [20]. Для анализа используют высокопроизводительные методы, прежде всего протонную ядерно-магнитную резонансную спектроскопию (ЯМР-спектроскопия) и высокоэффективную жидкостную хроматографию – масс-спектрометрию (ВЭЖХ-МС). Эти методы позволяют профилировать широкий спектр метаболитов — от аминокислот, липидов и углеводов до продуктов микробиоты и окислительного метаболизма — в различных биологических жидкостях (кровь, моча, конденсат выдыхаемого воздуха, бронхоальвеолярный лаваж и др.) у пациентов и здоровых индивидов [20, 21]. Метаболомика является чувствительным инструментом, способным уловить даже небольшие изменения в биохимических путях, благодаря чему её рассматривают как перспективный подход к

выявлению биомаркеров риска заболевания и особенностей течения ХОБЛ [22]. Хотя пока не утверждено специфических метаболических биомаркеров ХОБЛ, накопленные данные проливают свет на патогенез и позволяют лучше понять системные эффекты болезни.

Нарушенные метаболические пути. Совокупный анализ результатов большого количества метаболомных исследований ХОБЛ показывает относительно консистентные изменения ряда метаболических путей у больных по сравнению со здоровыми людьми. В числе наиболее часто нарушенных при ХОБЛ путей отмечают следующие: (1) цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), связанный с энергетическим обменом; (2) обмен карнитинов и жирных кислот; (3) сфинголипидный путь (например, церамиды и сфингозин-1-фосфат); (4) обмен аминокислот с разветвлённой цепью (АРЦ) [21]. Общая картина метаболических нарушений при ХОБЛ включает дисбаланс анаболических и катаболических процессов, свидетельствующий о повышенной потребности в энергии, усиленном протеолизе и липолизе, а также о хроническом воспалении и окислительном стрессе.

В целом, метаболомные исследования указывают на то, что при ХОБЛ нарушены аминокислотный и липидный обмен, энергетические пути, а также наблюдается дисбаланс между про- и антиоксидантными системами [22]. Эти метаболические сдвиги могут способствовать системному воспалению, например, через активацию сигнального пути NF-κB и усиленную продукцию цитокинов (IL-6, TNF-α, IL-8) [20]. В результате формируется порочный круг, когда метаболические нарушения усугубляют воспаление и окислительный стресс, что в свою очередь поддерживает патологический метаболический фенотип характерный для ХОБЛ.

Рассмотрим ключевые изменения более подробно.

Аминокислотный обмен. У больных с ХОБЛ часто обнаруживают сниженные концентрации АРЦ (лейцина, изолейцина и валина) в плазме крови по сравнению со здоровыми, особенно при тяжёлом течении и обострениях [20]. Так, в ряде работ методом ЯМР-спектроскопии было показано значимое уменьшение АРЦ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими индивидами без заболевания. Кроме того, у пациентов с выраженной кахексией и быстро прогрессирующим течением ХОБЛ наблюдались более низкие уровни АРЦ и их производных (например, 3-метилгистидина) наряду с повышением лактата и некоторых сахаров (фруктозы). Снижение АРЦ можно объяснить повышенным потреблением аминокислот в процессах глюконеогенеза и окисления для компенсации энергетическо-

го дефицита, а также потерей мышечной массы (ведь АРЦ в значительной мере представляют мышечный пул аминокислот). Интересно, что низкие уровни АРЦ и связанных метаболитов ассоциируются с худшим прогнозом течения заболевания: в одном исследовании у пациентов, умерших в течение 3 лет после начала заболевания, наблюдалось значительное уменьшение АРЦ и повышение лактата по сравнению с выжившими [20]. Также у кахектичных больных определялись повышенные уровни глутамина, аспартата, аргинина и аспарагина и сниженный уровень аминокадипата, β-аминоизобутирата и 1-метилгистидина [21]. Эти данные свидетельствуют о том, что усиленный катаболизм при ХОБЛ ведёт к истощению аминокислотных резервов. Снижение АРЦ и связанных с ними метаболитов коррелируют с мышечным истощением и нарушением синтеза белка, что клинически проявляется потерей веса, снижением толерантности к нагрузкам у пациентов и мышечной слабостью. Нарушения аминокислотного обмена могут также иметь прямые сигнальные последствия: например, дефицит лейцина может уменьшать активацию mTORC1 (мишень рапамицинового комплекса 1) и подавлять анаболизм, вызывая развитие саркопении [20].

Энергетический (углеводный) обмен. ХОБЛ сопровождается признаками неэффективного клеточного дыхания и сдвигом метаболизма в сторону анаэробного пути. У пациентов часто повышены уровни лактата в крови натощак, особенно после физической нагрузки, что отражает ранний переход к анаэробному гликолизу в скелетных мышцах из-за снижения оксигенации и мышечной выносливости. Метаболомный анализ плазмы действительно показывает повышенное содержание молочной кислоты (лактата) у больных с ХОБЛ по сравнению со здоровыми [20]. Нарушения затрагивают и центральные метаболические пути, такие как ЦТК. Так, например, в плазме крови тяжёлых пациентов (стадия GOLD 4) и в период обострений обнаруживают значительное повышение промежуточных метаболитов ЦТК — сукцината, фумарата, малата, α-кетоглутарата и связанных соединений (например, сукцинилкарнитин). Увеличение концентрации этих кислот интерпретируют как признак митохондриального стресса и неэффективной утилизации субстратов в ЦТК. В исследовании, в котором сравнивали метаболомные профили выживших и умерших пациентов с ХОБЛ, где у последних было значительно выше содержание сукцината, фумарата, малата и других метаболитов цикла Кребса, авторы предположили, что это было связано с усиленной потребностью в энергии при терминальной дыхательной недостаточности [21]. Эти наход-

ки подтверждены и в других работах: например, кластерный анализ метаболомных сетей выявил модуль, обогащённый ЦТК-метаболитами и ассоциированный с тяжестью ХОБЛ [21]. Таким образом, для ХОБЛ характерно состояние, при котором клетки (в том числе скелетная мускулатура) испытывают энергетическое голодание и переходят на менее эффективные пути получения энергии, что отражается повышением лактата и накоплением субстратов ЦТК.

Следует отметить возрастающий интерес к изучению влияния не отдельных метаболитов на появление и течение ХОБЛ, а гликома. В частности, было обнаружено, что содержание фукозы N-гликана IgG в сыворотках крови значительно ниже у пациентов с заболеваниями лёгких, такими как рак лёгких, ХОБЛ и ИЛФ. Это сообщение указывает на возможную полезность фукозы ядра N-гликана IgG в качестве нового биомаркера для пациентов с заболеваниями лёгких, в частности, ХОБЛ [23].

Липидный обмен. При ХОБЛ выявлен целый ряд изменений в профиле липидных молекул, отражающих как системное воспаление, так и перестройку метаболизма энергоносителей. В сыворотке крови пациентов стабильно фиксируются более низкие уровни фосфатидилхолинов (ФХ) — основных структурных фосфолипидов клеточных мембран — по сравнению со здоровыми. Одновременно повышаются концентрации лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) — продуктов частичного гидролиза ФХ. Это соотношение (пониженные ФХ и повышенные ЛФХ) хорошо коррелирует с наличием системного воспаления и окислительного стресса, так как лизофосфолипиды образуются при действии фосфолипаз A2 и перекисном окислении липидов на фоне воспаления. Повышение ЛФХ может оказывать провоспалительное действие, привлекая иммунные клетки в очаг воспаления и вызывая эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, сдвиг ФХ/ЛФХ при ХОБЛ интерпретируется как признак активации фосфолипаз и мембранного повреждения вследствие хронического воспаления [22].

Отдельного упоминания заслуживает сфинголипидный путь. Сфинголипиды (класс липидов, включающий церамиды, сфингомиелины, сфингозин-1-фосфат и др.) играют важную роль в регуляции смерти клеток, проницаемости сосудов и иммунных реакций. При ХОБЛ обнаруживаются характерные изменения сфинголипидного профиля. Например, в лёгочной ткани пациентов с тяжёлой эмфиземой обнаружено накопление сфингозин-1-фосфата (С1Ф) и парадоксальное снижение общего содержания церамидов по сравнению с контролем. Повышение С1Ф в лёгких может отражать компенсаторную реакцию, так как он обычно способствует выжи-

ванию клеток и репаративным процессам. Однако в плазме крови картина несколько иная: в ряде исследований у пациентов с ХОБЛ выявлены повышенные уровни отдельных церамидов и связанных сфинголипидов, причём особенно у мужчин [20]. Например, церамид С18:0 и N-стеароил-сфингозин были значимо повышены в сыворотке больных-мужчин с ХОБЛ. Сфинголипидный профиль также может отличаться у пациентов с различными фенотипами: сообщается, что пациенты с частыми обострениями имели повышенные уровни длинноцепочечных церамидов и пониженные — С1Ф, по сравнению с пациентами без обострений. Церамиды являются проапоптотическими и провоспалительными молекулами; их накопление в дыхательных путях может индуцировать гибель эпителиальных клеток и разрушение альвеол, способствуя эмфиземе. Действительно, корреляционный анализ показал положительную связь уровней церамидов с активностью каспазы-3 в лёгких больных с ХОБЛ, что указывает на вовлечённость церамид-индуцированного апоптоза в патогенезе эмфиземы. Снижение же С1Ф при частых обострениях может означать потерю его защитного (противовоспалительного) влияния, что ведёт к более выраженной воспалительной реакции [20]. Таким образом, при ХОБЛ наблюдается дисбаланс сфинголипидов: относительное накопление церамидов (особенно на системном уровне) и истощение пулов защитных молекул (таких, как С1Ф в условиях частого воспаления). Эти изменения делают сфинголипидный путь привлекательной мишенью для потенциальных терапевтических вмешательств (например, модуляции синтеза церамидов).

Жирные кислоты и карнитины. Метаболизм жирных кислот также затрагивается при ХОБЛ. Карнитины — переносчики длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии — демонстрируют аномальный профиль: у больных часто обнаруживают накопление ацилкарнитинатов (например, октаноилкарнитина С8, гексаноилкарнитина С10:1 и др.) в крови. Повышенные уровни ацилкарнитинатов указывают на неполное β-окисление жирных кислот в митохондриях, что может быть следствием гипоксии или дисфункции митохондрий в скелетных мышцах при ХОБЛ. Исследования показывают, что несколько ацилкарнитинатов значимо ассоциированы с диагнозом ХОБЛ, образуя единый модуль метаболитов, характерный для больных [21]. Одновременно у пациентов нередко снижены резерв свободного карнитина и повышены кетоновые тела (например, 3-оксомасляная кислота), что свидетельствует об усиленном жировом катаболизме из-за энергетического дефицита. Интересно, что нарушения метаболизма карнитина

и жирных кислот коррелируют с клиническими проявлениями: накопление некоторых ацилкарнитиннов и кетонных метаболитов отрицательно связано с индексом массы тела и мышечной массой пациентов (что ожидаемо, учитывая кахексию) [20]. Более того, уровни карнитинных производных связывают с уменьшением толерантности к физической нагрузке. Таким образом, метаболомика указывает на то, что у пациентов с ХОБЛ энергетические потребности отчасти покрываются за счёт усиленного липолиза, но утилизация жирных кислот неполная, что приводит к накоплению промежуточных метаболитов (ацилкарнитиннов) и потенцирует инсулинорезистентность и утомляемость мышц.

Кроме перечисленных, выявлены и другие метаболические изменения. Например, у больных с ХОБЛ часто повышены показатели окислительного стресса: продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, изопростаны) и нитрования белков (3-нитротирозин), что, однако, больше относится к протеомике, чем к метаболомике. Также в конденсате выдыхаемого воздуха пациентов обнаружива-

ют повышенные концентрации летучих органических веществ (пентан, пропан, этан и др.), отражающих окисление липидов и активность микробиома. Метаболомика мочи выявила различия в уровнях метаболитов, связанных с микробиотой кишечника (гиппураты, фенилкритиевая кислота), что может указывать на связь «лёгкие-кишечник» при ХОБЛ [20]. Однако центральными остаются именно четыре упомянутых класса: аминокислоты, энергетические метаболиты, липиды (фосфолипиды, сфинголипиды) и жирные кислоты/карнитины. В таблице 2 приведены некоторые ключевые метаболиты/классы метаболитов, изменения которых достоверно показаны при ХОБЛ, и их возможное значение.

Методы метаболомного анализа. В исследованиях, посвящённых изучению ХОБЛ, применяются как независимые от гипотезы неприцельные методы метаболомики (untargeted), так и прицельные количественные анализы отдельных метаболитов [21]. Независимый профиль получают обычно при помощи протонной ЯМР-спектроскопии или ВЭЖХ-МС. Например, ЯМР-

Таблица / Table 2

Ключевые метаболиты, изменяющиеся у больных с ХОБЛ, и их предполагаемое патофизиологическое значение
Key metabolites that change in patients with COPD and their suspected pathophysiological significance

Метаболит(ы)	Изменение при ХОБЛ	Патофизиологическое значение
Разветвлённые аминокислоты с разветвленной цепью — валин, лейцин, изолейцин	Снижены в плазме (особенно при тяжёлой ХОБЛ и кахексии)	Усиленный мышечный катаболизм и использование аминокислот для получения энергии; связан с потерей мышечной массы и саркопенией [24]
ЦТК-интермедиаты — сукцинат, фумарат, малат и др.	Повышены при тяжёлом течении ХОБЛ, у пациентов с низкой выживаемостью	Стресс митохондриального метаболизма; неполное окисление субстратов в цикле Кребса при гипоксии и системном воспалении [24]
Лактат (молочная кислота)	Повышен в сыворотке в сравнении со здоровыми	Сдвиг метаболизма к анаэробному гликолизу; отражает мышечную гипоксию и низкую толерантность к физической нагрузке [24]
Ацилкарнитины (напр., окта-ноилкарнитин C8)	Повышены, накапливаются в крови больных	Признак неполного β-окисления жирных кислот в митохондриях; указывает на метаболическую неэффективность и инсулинорезистентность мышц [24]
Фосфатидилхолины	Снижены в плазме пациентов с ХОБЛ	Дефицит мембранных фосфолипидов, вероятно из-за повышенной активности фосфолипаз и окислительного стресса; коррелирует с воспалением [25]
Лизофосфатидилхолины	Повышены в плазме при ХОБЛ	Продукты расщепления фосфолипидов; высокие уровни указывают на разрушение клеточных мембран и могут усиливать воспалительный ответ [24]
Церамиды (класс сфинголипидов)	Отдельные церамиды повышены в легочной ткани при тяжёлой эмфиземе; уровни в плазме снижены при частых обострениях	Проапоптотические липиды; накопление церамидов способствует гибели клеток (например, альвеолоцитов) и развитию эмфиземы; маркер оксидативного стресса [24]
Сфингозин-1-фосфат	Повышен в лёгких при тяжёлой эмфиземе; снижены уровни при частых обострениях	Биологически активный сфинголипид: стимулирует выживание клеток и стабилизирует эндотелий; его снижение ассоциировано с ухудшением воспалительного контроля и частыми обострениями [24]

спектроскопия позволяет одновременно измерить десятки метаболитов в сыворотке (аминокислоты, липопротеин-частицы, некоторые углеводы и т.д.) [20]. Метод ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией более чувствителен и распознаёт сотни молекул: в одном из исследований с применением платформы Metabolon (неприцельный МС-анализ) удалось детектировать свыше 1000 метаболомных признаков, разбитых на метаболитические суперклассы (липиды, аминокислоты, углеводы, ксенобиотики и т.д.) [26]. Для подтверждения находок часто применяют прицельные методы, например, количественное определение конкретных карнитинов или цитокинов методом хроматографии с последующей МС. Также распространены газовая хроматография-МС для летучих метаболитов (в выдыхаемом воздухе) и флуориметрические методы для антиоксидантных метаболитов.

Диагностические и прогностические возможности. Метаболомика показала свой потенциал в дифференциальной диагностике ХОБЛ. Некоторые сочетания метаболитов позволяют отличить пациентов с ХОБЛ от курильщиков без обструкции с высокой точностью. Например, комбинация повышенного глицерофосфохолина (предшественник лизофосфолипида) и пониженных АРЦ в сыворотке практически однозначно указывала на наличие ХОБЛ у курильщика [20]. Другие работы предложили метаболитические индексы, учитывающие уровни нескольких аминокислот и ацилкарнитинов, для прогноза выживаемости пациентов [20,22]. Тем не менее, на сегодняшний день специфического биомаркера ХОБЛ на основе метаболита не внедрено в клинику [22]. Это связано с перекрытием метаболитических признаков разных заболеваний и влиянием множества факторов (диеты, сопутствующих болезней, лекарств) на метаболом. Для активного клинического использования данного инструментария требуются дальнейшие крупные исследования, с целью валидации предложенных метаболитических «подписей» ХОБЛ.

Метаболомика ценна не только диагностически, но и как инструмент исследования патогенеза и поиска мишеней для лечения. Выявленные нарушения метаболитических путей (АРЦ, карнитины, сфинголипиды) указывают на потенциальные точки приложения терапии. К примеру, принимаются попытки восполнения дефицита АРЦ и анаболических субстратов у кахектичных больных или, наоборот, ингибирования синтеза церамидов для защиты лёгочной паренхимы от апоптоза. Пока эти подходы находятся на этапе исследования. Таким образом, метаболомика при ХОБЛ — быстро развивающаяся

область, которая дополняет генетические и клинические данные, давая целостное представление о болезни, между тем, полученные данные требуют множества репликативных исследований перед полноценным внедрением в клиническую практику.

Интеграция генетических и метаболомных данных

Современный подход к изучению сложных заболеваний, таких как ХОБЛ, предполагает объединение данных различных «миксных технологий» (геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики) в рамках системной биологии. Системно-биологический анализ позволяет выявлять скрытые связи между молекулярными уровнями организации и фенотипами, а также определять причинно-следственные отношения. В отношении ХОБЛ такие подходы уже предпринимаются и дают перспективные результаты.

Одним из направлений интеграции является анализ метаболит-количественных признаков локусов (mQTL, от англ. metabolite quantitative trait loci). Этот подход схож с GWAS, но «фенотипом» выступает уровень определённого метаболита. Осуществляется поиск генетических вариантов, статистически значимо влияющих на концентрацию данного метаболита. Был выполнен масштабный mQTL-анализ плазмы у пациентов с ХОБЛ: генотипированы миллионы SNP и измерены ~1000 метаболитов. В результате выявлены 4281 SNP, ассоциированные с уровнями 109 метаболитов (~11% профиля) с достоверностью, превышающей геномный порог значимости [26, 27]. Иными словами, существенная доля метаболитов в крови находится под генетическим контролем. Однако примечательно, что практически ни один из этих метаболитопределяющих SNP не совпал с ранее известными GWAS-локусами, ассоциированными с самой ХОБЛ или функцией лёгких [25]. Лишь несколько mQTL-SNP оказались связанными с курением (например, в генах *CHRNA5/A3* и других) [26], но не было прямого перекрытия между генами, влияющими на риск ХОБЛ, и генами, влияющими на метаболиты у этих же пациентов. Данный факт указывает на то, что генетическая предрасположенность к самому заболеванию и генетическая регуляция метаболитического профиля — это во многом независимые наборы локусов. Возможное объяснение состоит в том, что многие метаболитические изменения при ХОБЛ имеют вторичный характер (как следствие заболевания), а не являются промежуточными фенотипами, непосредственно лежащими на пути от генотипа к болезни. Тем не менее, интеграция

mQTL-данных позволяет выявлять интересные взаимодействия. Например, было установлено, что вариации в регионах генов *PYROXD2* и *NAT8* объясняют почти 60% вариабельности уровня метаболита N²-ацетил, N⁶-метиллизина [26]. Хотя эти гены напрямую не связаны с ХОБЛ, понимание генетического контроля метаболитов может помочь отличить причинные метаболиты от эпифеноменов. В будущем объединение карт mQTL с данными GWAS ХОБЛ может выявить точки пересечения, где генетический вариант влияет и на метаболизм, и на заболевание, то есть настоящие молекулярные узлы патогенеза.

Другим подходом к установлению причинности является Менделевская рандомизация (MR), применяемая для оценки влияния метаболитов на риск ХОБЛ. MR использует генетические варианты (инструментальные переменные), влияющие на уровень метаболита, чтобы проверить, связан ли генетически детерминированный уровень метаболита с заболеванием. Если да — можно предположить, что метаболит вовлечён в патогенез. Анализ MR для 486 циркулирующих метаболитов позволил идентифицировать ряд метаболитов, потенциально влияющих на риск ХОБЛ: например, генетически обусловленные высокие уровни фруктозы, маргариновой кислоты (C17:0, насыщенная ЖК), гванозина, 2-стеароилглицерофосфохолина (вид фосфатидилхолина) и гексадекандиовой кислоты (C16 насыщенной дикарбоновой кислоты) ассоциированы с повышенным риском ХОБЛ [28]. Напротив, генетически повышенные уровни лактата, 5-оксопролина (пироглутамата), параксантина (метаболита кофеина), фениллактиата и N-ацетилглицина связаны со сниженным риском ХОБЛ. Всего было выявлены 7 «вредных» (фруктоза, маргарат, гуанозин, 2-стеароилглицерофосфохолин, гексадекандиоат, вещества с неизвестной химической структурой: X-02269, X-09789) и 8 «защитных» (лактат, 5-оксопролин, параксантин, фениллактиат, N-ацетилглицин, вещества с неизвестной химической структурой: X-10810, X-11552, X-14977) метаболитов, статистически значимо влияющих на вероятность развития ХОБЛ [28]. Эти результаты нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку метод Менделевской рандомизации имеет определённые ограничения, включая возможность плейотропных эффектов генетических вариантов и влияние неизмеренных конфаунд-факторов. Так, например, фруктоза как фактор риска согласуется с тем, что у больных с ХОБЛ часто наблюдается метаболический синдром и, возможно, само по себе высокое потребление с пищей фруктозы/глюкозы усугубляет лёгочное воспаление (через пути конечных продуктов гликирования). Защитная связь лактата была

неожиданной. Возможно, более высокий базальный лактат отражает лучшую способность мышц использовать гликолиз, может снижать их утомляемость и, следовательно, нагрузку на всю дыхательную систему, косвенно «защищая» лёгкие от последствий мышечной дисфункции. Тем не менее, имеющиеся данные показывают, что комбинация геномики и метаболомики может выявлять новые потенциальные мишени (например, ферменты синтеза церамидов, ключевые киназы): некоторые из обнаруженных метаболитов могут рассматриваться в качестве перспективных биомаркеров ранней диагностики и особенностей течения заболевания или даже терапевтических целей (например, влияние диетического снижения фруктозы на течение ХОБЛ представляет исследовательский интерес).

Ещё одно направление интеграции — кластеризация пациентов по мульти-омическим данным. Поскольку ХОБЛ крайне гетерогенна (одни пациенты чаще страдают эмфиземой, другие — бронхитом, отличаясь по скорости прогрессирования и выраженностью системных проявлений и т.д.), существует интерес к подразделению ХОБЛ на молекулярные подтипы. В исследовании 2021 г. более 3000 участников из когорты COPDGene было профилировано по трём омическим уровням: транскриптомам крови, протеомам плазмы и метаболомам плазмы [29]. С помощью методов машинного обучения (автоэнкодеры, кластеризация в скрытом пространстве) авторы пытались выявить кластеры пациентов, однородные по молекулярным признакам. Оказалось, что оптимальное разделение по каждому из слоёв — два кластера (для транскриптома, для протеома и для метаболома отдельно) [29]. Интересно, что молекулярные кластеры не полностью совпадали между разными «омиксными технологиями», но при этом в каждом типе данных выделялись свои группы пациентов с особыми клиническими чертами. Например, кластеры на основе транскриптома характеризовались повышением экспрессии генов врождённого иммунитета и присутствием бактериальной составляющей, тогда как кластеры по протеому — изменением путей ремоделирования внеклеточного матрикса лёгочной ткани, а по метаболому — различиями в стероидных гормонах и групп липидов. Когда данные всех трёх «омиксных технологий» объединяли, удавалось выделить комплексные подгруппы пациентов с ХОБЛ, которые различались по возрасту, тяжести обструкции, диффузионной способности лёгких и другим параметрам. Эти результаты являются практическим примером того, как применение мульти-омических данных позволяет выявить клинически значимую гете-

рогенность ХОБЛ. В частности, было показано, что сочетание метаболомных и геномных данных позволяет сформировать подгруппы пациентов ХОБЛ: например, у некоторых пациентов преобладают метаболические нарушения (высокие карнитины, дислипидемия) и это ассоциировано с определенными генетическими вариантами и клиническим фенотипом, характеризующимся кахексией и частыми обострениями, тогда как у других метаболом относительно сохранён, но доминируют генетические маркеры, связанные с эмфиземой, и соответствующий фенотип (эмфизематозный тип, худые пациенты) [29].

Подобная системная стратификация больных с ХОБЛ может иметь практическое значение для персонализированной медицины. Выявление молекулярно-гомогенных подгрупп позволит таргетировать специфические патогенетические процессы: например, пациентам с «метаболическим» подтипом — предлагать нутритивную поддержку и метаболические модуляторы, а пациентам со «структурно-матриксным» подтипом — антипротеазную или антифибротическую терапию. Несмотря на то, что эти подходы являются исследовательскими, опыт их применения в ведении пациентов с другими заболеваниями (например, онкологическими) демонстрирует хорошие результаты в виде положительного влияния на течение и прогноз заболевания [29].

Поиск биомаркеров и терапевтических мишеней. Интеграция геномики и метаболомики открывает новые возможности для поиска надежных биомаркеров ХОБЛ. Например, комбинация генетического риска и метаболических показателей может дать более точную модель прогноза скорости снижения функции лёгких. Также есть попытки связать генетические варианты с определёнными метаболитами, чтобы понять, какие изменения являются непосредственным следствием генетических мутаций. В приведённом выше исследовании mQTL было выявлено несколько SNP в генах, например, *CYP2A6*, *UGT*, связанных с обработкой лекарств и токсинов, которые одновременно ассоциированы и с уровнем определённых метаболитов (включая ксенобиотики), и с показателями эмфиземы (процент эмфиземы на компьютерной томограмме грудной клетки) [26]. Таким образом, генетика детоксикации влияет на накопление определённых химических веществ в организме, что в итоге сказывается на состоянии лёгких. Такие находки делают возможным метаболический мониторинг генетически уязвимых пациентов.

Несмотря на то, что пока ни один отдельный метаболит или генетический маркер не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, совокупность маркеров (панели)

рассматривается в качестве перспективного инструмента. Например, предложены панели из 5–10 метаболитов (включая ацилкарнитины, несколько аминокислот и сфинголипид) для отличия ХОБЛ от бронхиальной астмы и здоровых лиц с довольно высокой точностью ($AUC > 0.8$) [30]. В сочетании с генетическими данными точность классификации может повыситься ещё больше.

В контексте лечения интегративные исследования позволили выявить потенциально «лекарственно-пригодные» гены. Так, анализ сочетания GWAS ХОБЛ с данными экспрессии изучаемых генов и метаболомики привёл к идентификации генов-кандидатов для репозиционирования лекарств [31]. Так, полиморфизмы гена *MMP9* (матриксная металлопротеиназа-9) слабее ассоциированы с ХОБЛ, чем *MMP12*, однако уровень *MMP-9* при ХОБЛ повышен, а ингибиторы *MMP-9* уже существуют и теоретически могут замедлять разрушение лёгочной ткани. Другой пример — *ADRB2*: ген GWAS не выявлялся, но косвенные метаболомные данные и результаты транскриптомики предполагают, что вариабельность сигнала β_2 -адренорецепторов влияет на фенотипы ХОБЛ, что поддерживает применение β_2 -агонистов. Таким образом, системная биология может подсказать новые нестандартные подходы к терапии.

Заключение

Проведённый анализ данных геномики и метаболомики демонстрирует, что патобиология ХОБЛ формируется на нескольких взаимосвязанных уровнях: от генетической предрасположенности до системных метаболических нарушений. В генетических исследованиях были обнаружены многочисленные генетические факторы, определяющие предрасположенность к ХОБЛ (от редких высокоэффективных мутаций, например, в *SERPINA1*, до множества распространённых полиморфизмов с малыми эффектами, затрагивающих биологические пути развития лёгких, воспаления, детоксикации и репарации ткани). Метаболомные исследования показали, что ХОБЛ сопровождается глубокими системными метаболическими нарушениями (энергетическим дефицитом, ускоренным катаболизмом белков и липидов, дисбалансом липидных медиаторов), которые не только отражают тяжесть заболевания, но и вносят вклад в его прогрессию (например, через поддержание хронического воспаления). Интеграция генетических и метаболомных данных в рамках системной биологии позволяет строить многоуровневые модели ХОБЛ. Уже сейчас такие подходы выявляют новые потенциальные биомар-

керы (комбинации метаболитов и генетических вариантов), помогают разделить пациентов на молекулярные подтипы и наметить перспективные мишени для терапии. Например, mQTL-анализ и МР показали конкретные метаболиты, потенциально влияющие на риск ХОБЛ, что даёт идеи для профилактических или лечебных вмешательств (диетических или фармакологических).

Следующие шаги — проведение крупных исследований с многократным мультиомиксным профилированием пациентов, что позволит отслеживать динамику молекулярных изменений по мере прогрессирования ХОБЛ и ответа на лечение. Это поможет отличить причину от следствий и выявить ранние предикторы быстрого ухудшения (например, специфические метаболомные паттерны у генетически уязвимых курильщиков задолго до клинических проявлений ХОБЛ). Кроме того, функциональные эксперименты *in vitro* и *in vivo* необходимы для подтверждения гипотез, возникших из корреляционных омиксных данных. К примеру, таргетирование (разработка специализированных лекарств) пути Hedgehog (например, агонистов ННПР или ингибиторов нижележащих компонентов пути, которые смогли бы восстановить нормальную регуляцию и замедлить развитие

эмфиземы) или сфинголипидного пути (снижение проапоптотических церамидов (например, С16:0, С18:0) в альвеолоцитах для предотвращения их гибели и разрушения альвеолярных перегородок) — привлекательные стратегии, но требующие понимания, будет ли такое вмешательство эффективным, не вызовет ли оно непредвиденных побочных эффектов и для каких именно подгрупп пациентов оно будет наиболее полезно».

Таким образом, объединяя силу геномики и метаболомики, исследователи все глубже проникают в суть ХОБЛ как системного, многофакторного заболевания. Ожидается, что такие интегративные подходы приведут к появлению персонализированных маркеров и точечных методов терапии, способных замедлить прогрессирование ХОБЛ и улучшить качество жизни пациентов. Уже сейчас становится понятным, что будущие успехи в борьбе с ХОБЛ будут связаны не только с отказом от курения, но и с учётом индивидуального молекулярного профиля каждого пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Werder RB, Zhou X, Cho MH, Wilson AA. Breathing new life into the study of COPD with genes identified from genome-wide association studies. *Eur Respir Rev.* 2024;33(172):240019. doi: 10.1183/16000617.0019-2024
2. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):485-496. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5
3. Буйкин С.В., Пузырев В.П. Альфа 1 антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2004;(1):92–98. Buikin S.V., Puzyrev V.P. Alpha1 antitrypsin deficiency. prospect screening. the first report. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2004;(1):92–98 (In Russ.). eLIBRARY ID: 9126426 EDN: HRSOHV
4. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet.* 2009;5(3):e1000421. doi: 10.1371/journal.pgen.1000421
5. *Генетика бронхолегочных заболеваний.* Под ред. Огородова Л.М., Пузырёв В.П. М.: Атмосфера. 2010. Ogorodova LM, Puzyryov VP, eds. *Genetika bronkholegочnykh zabolevaniy.* Moscow: Atmosfera. 2010 (In Russ.)
6. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, Ma SF, Dressen A, Paynton ML, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(5):564-574. doi: 10.1164/rccm.201905-1017OC
7. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(12):1498-1505. doi: 10.1164/rccm.201002-0151OC
8. Yuan C, Chang D, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1385-1393. doi: 10.2147/COPD.S134161
9. Wang S, Yue Y, Wang X, Tan Y, Zhang Q. SCARF2 is a target for chronic obstructive pulmonary disease: Evidence from multi-omics research and cohort validation. *Aging Cell.* 2024;23(10):e14266. doi: 10.1111/ace1.14266
10. Yang Q, Huang W, Yin D, Zhang L, Gao Y, Tong J, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2023;14:1128985. doi: 10.3389/fgene.2023.1128985
11. Gilowska I, Majorczyk E, Kasper Ł, Bogacz K, Szczegieliński J, Kasper M, et al. The role of MMP-12 gene polymorphism - 82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):19. doi: 10.1186/s12881-019-0751-9
12. Kam MLW, Chong ST, Chan SH, Swigris JJ, Chew EL, Tan YH, et al. First ever characterisation of the effects of short telomeres in a Singapore interstitial lung disease cohort. *Respir Invest.* 2024;62(3):348-355. doi: 10.1016/j.resinv.2024.02.004

13. Maremanda KP, Sundar IK, Li D, Rahman I. Age-Dependent Assessment of Genes Involved in Cellular Senescence, Telomere, and Mitochondrial Pathways in Human Lung Tissue of Smokers, COPD, and IPF: Associations With SARS-CoV-2 COVID-19 ACE2-TMPRSS2-Furin-DPP4 Axis. *Front Pharmacol.* 2020;11:584637. doi: 10.3389/fphar.2020.584637
14. Zhu Y, Meng Y, Zhang Y, Karlsson IK, Hägg S, Zhan Y. Genetically determined telomere length and its association with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in biobank Japan: A Mendelian randomization study. *Heliyon.* 2023;10(1):e23415. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23415
15. Córdoba-Lanús E, Montuenga LM, Domínguez-de-Barros A, Oliva A, Mayato D, Remírez-Sanz A, et al. Oxidative Damage and Telomere Length as Markers of Lung Cancer Development among Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Smokers. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(2):156. doi: 10.3390/antiox13020156
16. Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, García-Bello MA, Mayato D, Gonzalvo F, Ayra-Plasencia J, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res.* 2021;22(1):56. doi: 10.1186/s12931-021-01616-z
17. Tacheva T, Zienoldiny-Narui S, Dimov D, Vlaykova D, Miteva I, Vlaykova T. The Leucocyte Telomere Length, GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(8):3757-3769. doi: 10.3390/cimb44080257
18. Ruiz A, Flores-Gonzalez J, Buendia-Roldan I, Chavez-Galan L. Telomere Shortening and Its Association with Cell Dysfunction in Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):425. doi: 10.3390/ijms23010425
19. Cagsin H, Uzan A, Tosun O, Rasmussen F, Serakinci N. Tissue-Specific Ultra-Short Telomeres in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2751-2757. doi: 10.2147/COPD.S267799
20. Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, Hughes GJ, Siska C, Ory DS, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):275-284. doi: 10.1164/rccm.201410-1771OC
21. Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, Janowitz T, Jodrell D, Tal-Singer R, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD. *Mol Biosyst.* 2012;8(12):3125-3133. doi: 10.1039/c2mb25194a
22. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3341-3348. doi: 10.2147/COPD.S176122
23. Kanto N, Ohkawa Y, Kitano M, Maeda K, Shiida M, Ono T, et al. A highly specific antibody against the core fucose of the N-glycan in IgG identifies the pulmonary diseases and its regulation by CCL2. *J Biol Chem.* 2023;299(12):105365. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105365
24. Godbole S, Bowler RP. Metabolome Features of COPD: A Scoping Review. *Metabolites.* 2022;12(7):621. doi: 10.3390/metabo12070621
25. Ran N, Pang Z, Gu Y, Pan H, Zuo X, Guan X, et al. An Updated Overview of Metabolomic Profile Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Metabolites.* 2019;9(6):111. doi: 10.3390/metabo9060111
26. Gillenwater LA, Pratte KA, Hobbs BD, Cho MH, Zhuang Y, Halper-Stromberg E, et al. Plasma Metabolomic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Impact of Genetic Variants on Phenotype-Driven Modules. *Netw Syst Med.* 2020;3(1):159-181. doi: 10.1089/nsm.2020.0009
27. Naz S, Kolmert J, Yang M, Reinke SN, Kamleh MA, Snowden S, et al. Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolotypes of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1602322. doi: 10.1183/13993003.02322-2016
28. Zhang Y, Ma X, Wu F, Sun Y, Mou H, Liu X, et al. The relationship between genetic prediction of 486 blood metabolites and the risk of COPD: mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2025;15(1):7349. doi: 10.1038/s41598-025-92216-0
29. Gillenwater LA, Helmi S, Stene E, Pratte KA, Zhuang Y, Schuyler RP, et al. Multi-omics subtyping pipeline for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255337. doi: 10.1371/journal.pone.0255337
30. Liang Y, Gai XY, Chang C, Zhang X, Wang J, Li TT. Metabolomic Profiling Differences among Asthma, COPD, and Healthy Subjects: A LC-MS-based Metabolomic Analysis. *Biomed Environ Sci.* 2019;32(9):659-672. doi: 10.3967/bes2019.085
31. Johnson RK, Brunetti T, Quinn K, Doenges K, Campbell M, Arehart C, et al. Discovering metabolite quantitative trait loci in asthma using an isolated population. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1807-1811.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.002

Информация об авторах

Никитина Лидия Юрьевна, д.м.н., доцент, врач методист отдела анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Ппульмонология», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7722-5457>, nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru.

Буйкин Степан Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2648-3245>, buikin@mail2000.ru.

Вебер Виктор Робертович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней, научный руководитель Медицинского института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7854-0849>, Viktor.Veber@novsu.ru.

Information about the authors

Lidiya Yu. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Methodologist at the Department of Personnel Policy Analysis and Monitoring of Medical Care at the National Medical Research Center for Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7722-5457>, nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru.

Stepan V. Buikin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Novgorod State University n. a. Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2648-3245>, buikin@mail2000.ru.

Viktor R. Weber, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases, Scientific Director of the Medical Institute, Novgorod State University n. a. Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7854-0849>, Viktor.Veber@novsu.ru.

Mitkhat Z. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Deputy Director of the Medical Institute, Novgorod State University n. a. Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>, mitkhat.gasanov@novsu.ru.

Гасанов Митхат Зульфугарович, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, заместитель директора Медицинского института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>, mitkhat.gasanov@novsu.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru.

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, acad. RAS, Head of the Department of Pulmonology, Director of the Clinic of Pulmonology and Respiratory Medicine, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru.

Получено / Received: 23.10.2025

Принято к печати / Accepted: 19.11.2025