

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

Обзор



Метаболомный скрининг как инструмент оценки патогенеза и течения псориаза

О.Ю. Олисова, В.Г. Кукес, И.В. Кукес, Д.В. Игнатъев, В.В. Рогачева

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Псориаз — хроническое, аутовоспалительное/аутоиммунное системное заболевание кожи. Этиология и патогенез заболевания до сих пор неясны. При псориазе наблюдаются активация Th17/IL-17 и аномалии в оси баланса Th17/Treg, однако этот патомеханизм не полностью объясняет частые метаболические нарушения. Именно поэтому необходимо искать лучшие биомаркеры в диагностике, прогнозе и мониторинге сопутствующих расстройств и терапевтических эффектов при псориазе.

Метаболомика — новая технология, позволяющая выявлять совокупность маломолекулярных химических веществ, участвующих в метаболизме. Этот метод традиционно используется в диагностике и прогнозировании заболевания. Метаболомный скрининг имеет важное значение для клинической диагностики, терапевтического мониторинга, прогнозирования эффективности лечения псориаза и дальнейшего открытия новых терапевтических мишеней на основе метаболизма.

Фармакометабомика направлена на прогнозирование индивидуальных различий в реакции на лечение и в развитии побочных эффектов, связанных с конкретными лекарственными препаратами.

В представленном обзоре суммируются исследования, которые показывают реакции на медикаментозное лечение на основе их метаболических профилей, полученных до, во время или после терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: псориаз; метаболомика; метаболомный скрининг; фармакометабомика.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Кукес В.Г., Кукес И.В., Игнатъев Д.В., Рогачева В.В. Метаболомный скрининг как инструмент оценки патогенеза и течения псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

Review

Metabolic screening as a tool for assessing the pathogenesis and course of psoriasis

Olga Yu. Olisova, Vladimir G. Kukes, Ilya V. Kukes, Dmitry V. Ignatiev, Veronika V. Rogacheva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, autoinflammatory/autoimmune systemic skin disease. The etiology and pathogenesis of the disease are still unclear. However, Th17/IL-17 activation and abnormalities in the Th17/Treg balance axis are observed in psoriasis, but this pathomechanism does not fully explain the frequent occurrence of metabolic disorders. Therefore, it is necessary to search for better biomarkers in the diagnosis, prognosis and monitoring of comorbid disorders and therapeutic effects in psoriasis.

Metabolomics is a new technology that allows to identify a set of small molecular chemicals involved in metabolism. This method has traditionally been studied with the aim of identifying biomarkers in the diagnosis and prognosis of the disease. Metabolic screening is essential for clinical diagnosis, therapeutic monitoring, predicting the efficacy of psoriasis treatment, and further discovery of new metabolic-based therapeutic targets.

Pharmacometabolomics is aimed at predicting individual differences in response to treatment and in the development of side effects associated with specific drugs.

This review summarizes studies that show responses to drug treatment based on their metabolic profiles obtained before, during, or after therapeutic intervention.

Keywords: psoriasis; metabolomics; metabolomic screening; pharmacometabolomics.

For citation:

Olisova OYu, Kukes VG, Kukes IV, Ignatiev DV, Rogacheva VV. Metabolic screening as a tool for assessing the pathogenesis and course of psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):201–209. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

Received: 10.05.2022

Accepted: 01.06.2022

Published: 24.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время псориаз считается хроническим аутовоспалительным/аутоиммунным системным заболеванием кожи. Многие исследования, посвящённые иммунному ответу воспалительного типа, были сосредоточены вокруг различных иммунных клеток и их медиаторов, в частности Т-лимфоцитов. Сегодня благодаря развитию метаболомики специалисты обнаружили связь между реакциями иммунной системы, клиническими проявлениями заболевания и нарушениями метаболических процессов на фоне применения биологических препаратов.

МЕТАБОЛОМИКА И ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКА: НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ НАУКИ

Метаболомика — новое клинически значимое направление науки, связанное с оценкой различных участников биохимических процессов в организме как здорового человека, так и пациентов с различными заболеваниями. Принципиальными отличиями данного направления от классических подходов к биохимическому скринингу пациентов являются следующие:

- определение более маленьких биохимических молекул, связанных с процессами жизнедеятельности клеток, а не тканей и органов;
- системная оценка процессов жизнедеятельности клетки в направлении энергообеспечения, включая обмен жиров, углеводов и белков, а также оценка различных систем детоксикации, предупреждающих нарушение функции клетки и её раннюю гибель;
- возможность использования метаболомного скрининга для прогнозирования последствий острой фазы воспалительного процесса за счёт оценки ключевых нарушений в процессах жизнедеятельности, включая возможность прогнозирования эффективности фармакотерапии и формирование отдельного прикладного клинического направления науки — фармакометаболомики.

Фармакометаболомика — это наука о влиянии лекарственных препаратов на изменения в обменных процессах при различных заболеваниях как с позиции оценки эффективности терапии, так и восстановления функции клеток и тканей организма на фоне проводимого лечения.

Анализ метаболомики основан на метаболическом профилировании (скрининге) с использованием различных, широко используемых в лабораторной диагностике и клинических исследованиях типов хроматографии-масс-спектрометрии, в частности газовой (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS).

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛОМНОГО СКРИНИНГА

Базисным подходом к метаболомному скринингу является определение уровня ключевых органических кислот и аминокислот, участвующих в цикле Кребса, метаболизме жиров, белков, углеводов, работе нейротрансмиттерных систем организма, антиоксидантной защиты, систем детоксикации и различных других процессах. Это позволяет получать полную картину о состоянии ключевых биохимических процессов в организме пациента, а также выявлять ранние отклонения в его здоровье. Так, в большинстве случаев именно аминокислотный баланс определяет оптимальные характеристики белкового обмена. Как в здоровом организме, так и при различных патологических воспалительных заболеваниях исходный уровень аминокислот и потребность в них различны.

В физиологических условиях именно из белков образуется значительная часть циркулирующих аминокислот, постепенно увеличивая свою концентрацию в организме. Их уровень в организме дополняют свободные аминокислоты, которые появляются вследствие постоянных процессов гидролитического расщепления белков, находящихся в тканях организма. Концентрация свободных аминокислот и структура аминокислотного пула при различных патологических состояниях претерпевает изменения. Например, в результате расщепления мышечных белков, содержащих аминокислоты с разветвлённой цепью, образуются глутамин и аланин, которые направляются в кровоток. Таким образом, степень активации воспалительного процесса можно оценивать исходя из уровня этих аминокислот в системном кровотоке относительно нормальных референтных значений здоровых людей. После поступления в клетки глутамин превращается в глутамат с помощью глутаминазы (glutaminase, GLS) или используется для биосинтеза нуклеотидов [1]. Следует отметить, что глутамат может быть обратимо преобразован в глутамин с помощью глутаминсинтетазы (glutamine synthetase, GS). Глутамат превращается в α -кетоглутонат (α -ketoglutarate, α -KG) с помощью глутаматдегидрогеназы (glutamate dehydrogenase, GDH) в митохондриях [2]. Сам α -кетоглутонат входит в цикл трикарбоновых кислот (tricarboxylic acid, TCA), и его ключевой функцией является обеспечение клетки энергией. Активированные Т-клетки селезёнки мыши демонстрируют более высокую активность GDH в сравнении с покоящимися Т-клетками [3]. Текущие исследования показали, что активация Т-клеток требует метаболизма глутамин. Снижение уровня глутамин всего на 50% от нормального уровня культуры (2 ммоль/л) приводит к нарушению пролиферации Т-клеток у мышей, а снижение до уровня ниже 10% от нормальной — к абсолютной блокаде пролиферации [3]. Таким образом, повышенные уровни

глутамин в острую фазу воспалительного процесса ассоциированы с активацией Т-клеток, их пролиферацией и выбросом цитокинов [3].

Особенно выделяется роль глутамин в дифференцировке клеток Th17/Treg (T helper 17 cells/regulatory T cells). При нормальном уровне глутамин или его недостаточности проявляется дефицит образования Th17 [4–6]. Таким образом, Th17 имеют более высокую зависимость от метаболизма глутамин в сравнении с клетками Treg. Кроме того, Th17-клетки имеют более высокую скорость потребления кислорода при высоких уровнях глутамин, что может иметь значение при тканевом дыхании клетки и связанном с этим изменении в уровнях α -кетоглутарата.

Выявлено также, что следствием значительного повышения содержания белка в рационе являются нарушения регуляторных механизмов, например на уровне центральной нервной системы (гипоталамус), которые характеризуются сбоями биосинтетических процессов, контролируемых концентрациями незаменимых аминокислот. Это приводит к выводу о существовании оптимальных параметров белкового обмена, осуществляющих наиболее эффективное функционирование иммунных механизмов. Например, анализ различных метаболомных показателей у пациентов с псориазом, а также пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, целиакия и язвенный колит, продемонстрировал более низкие уровни цитрата (органической кислоты из цикла Кребса), аланина и метилсукцината (аминокислоты) у пациентов с псориазом [7]. Сравнение результатов метаболомного скрининга пациентов с псориазом (у некоторых из них заболевание сочеталось с псориатическим артритом) показало отличие многих показателей от метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом, что может быть полезным для дифференциальной диагностики в будущем. Авторы отмечают также более высокий уровень α -кетоглутаровой кислоты, молочной кислоты, аспарагиновой кислоты и глутамата (обратимый предшественник глутамин) у пациентов с псориазом в сравнении с группой здоровых добровольцев [7]. Все эти кислоты могут быть мобилизованы в периферическую циркуляцию в организме из-за повышенных энергетических потребностей, связанных с быстрым синтезом белка и производством провоспалительных цитокинов при клеточной гиперпролиферации. Кроме того, α -кетоглутарат, который образуется при участии глутамин, в свою очередь участвует в синтезе пролина. Пролин же в последующих реакциях является одним из основных источников синтеза коллагена кожи. Коллагеновые пептиды характеризуются высоким содержанием специфических аминокислот глицина (glycine, Gly), гидроксипролина (hydroxyproline, Hyp), пролина (proline, Pro) и аланина (alanin, Ala). Таким

образом, нарушение процессов образования коллагена можно оценивать по исходным уровням данных кислот в плазме крови пациентов. Дефицит этих аминокислот может свидетельствовать о низкой активности процессов образования коллагена [8], при этом активация процесса синтеза коллагена при участии пролина может быть связана с повышением его концентрации в плазме крови. Сам пролин образуется при участии орнитина (ornithine), что в свою очередь может приводить к дефициту данной аминокислоты [9]. Орнитин является ключевым участником процесса детоксикации аммиака, а значит, его дефицит может приводить к нарушению этого процесса на фоне активации синтеза коллагена. Именно поэтому оценка активности процесса образования коллагена должна быть связана с контролем уровня орнитина с целью предотвращения его дефицита и возникновения интоксикации организма аммиаком.

Аминокислоты участвуют в пролиферации кератиноцитов, которые являются важнейшими структурными клетками кожи. Данный вид клеток активно взаимодействует с иммунными клетками, цитокинами, хемокинами и внеклеточными везикулами. В пролиферации кератиноцитов задействовано большое количество аминокислот, включая те, которые участвуют в процессе образования коллагена. Дополнительным маркером оценки активности пролиферации кератиноцитов является лактат, высокий уровень которого коррелирует с этим процессом.

Поскольку клиническое проявление псориаза связано с острым воспалительным процессом в коже [10], следует отдельно рассмотреть роль аминокислот в ассоциации с данным процессом.

Общая динамика выраженного окислительного стресса на фоне острого воспаления при псориазе связана с изменением уровня аспарагина, метаболизирующегося до аспартата. Это в свою очередь может объяснять нарушение толерантности организма пациентов с псориазом к глюкозе, развитие метаболического синдрома и повышение рисков развития или изменения течения сахарного диабета 2-го типа, так как аминокислоты с разветвленной цепью (branched-chain amino acids, BCAA) могут быть связаны с нарушением работы систем метаболизма инсулина.

У пациентов с псориазом отмечается более высокий уровень мочевины. Во время острой фазы течения псориаза, характеризующейся гиперпролиферацией кератиноцитов, повышенный спрос со стороны организма на полиамины может привести к высвобождению трёх промежуточных продуктов мочевины — аргинина, орнитина и цитруллина, а впоследствии — к их недостаточности. В свою очередь, такая недостаточность может в дальнейшем свидетельствовать о накоплении аммиака и его токсическом действии на центральную нервную систему, что сочетается с нарушением когнитивных функций и снижением качества жизни у пациентов

в острую фазу псориаза. Существует связь между псориазом и риском психических расстройств [11]. Таким образом, поддержание процессов образования коллагена и пролиферации кератиноцитов в дальнейшем могут быть связаны с негативным токсическим действием аммиака из-за нарушений в цикле мочевины (орнитинный цикл).

У пациентов с псориазом отмечаются изменения в уровнях фенилаланина — аминокислоты, участвующей в синтезе адреналина, тироксина и меланина в организме. Поскольку ускоренный метаболизм на фоне остро воспалительного процесса происходит не только в коже, но и во всём организме, считается, что повышенный уровень фенилаланина в плазме у пациентов с псориазом может быть связан с повышенной потребностью в нейромедиаторах и гормонах. В итоге у пациентов отмечается снижение когнитивных функций и развитие депрессивных состояний на фоне болезни. Данный тезис сочетается с метаболизмом другой аминокислоты — триптофана. Триптофан и фенилаланин являются незаменимыми аминокислотами, которые не могут быть синтезированы *in vivo* [7]. Производство и накопление провоспалительных цитокинов, таких как гамма-интерферон (interferon gamma, IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), в псориазных воспалительных поражениях могут стимулировать синтез тетрагидробиоптерина, который в качестве важного кофактора фенилаланина способствует синтезу нейромедиаторов [7]. Кроме того, путь фенилаланин–тирозин участвует в производстве меланина, что может объяснить локальное накопление фенилаланина в коже.

Ещё одним показателем, заслуживающим внимания у пациентов с псориазом, является гомоцистеин — фактор риска развития и осложнённого течения сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме у пациентов с псориазом связан с индуцированным окислительным стрессом и воспалением эндотелия сосудов. Гомоцистеин вызывает накопление асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA), который в свою очередь является мощным эндогенным ингибитором оксида азота синтазы (nitric oxide synthase, NOS). Ингибирующее действие ADMA в отношении NOS приводит к снижению оксида азота в тканях, тем самым способствуя гиперпролиферации кератиноцитов. Так, в сыворотке крови 42 больных хроническим бляшечным псориазом и 48 здоровых человек контрольной группы [12] были оценены уровни гомоцистеина, ADMA, L-монометил-L-аргинина (L-NMMA), симметричного диметиларгинина (symmetric dimethylarginine, SDMA) и L-аргинина, а также соотношение L-аргинин/ADMA. Тяжесть псориаза оценивали по площади распространённости псориаза на коже и индексу тяжести течения заболевания (Psoriasis Area and Severity Index, PASI).

В результате отмечено, что средние значения ADMA и гомоцистеина были значительно выше, а значения цитруллина и L-аргинина/ADMA значительно ниже у пациентов с псориазом в сравнении с контрольной группой. Таким образом, метаболиты пути L-аргинин-NO, особенно ADMA, могут играть важную роль в патогенезе псориаза. Кроме того, уровни ADMA в сыворотке пациентов с псориазом могут быть индикатором тяжести заболевания. Данные показатели могут указывать также на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с псориазом.

Важную роль в патофизиологии псориаза представляет провоспалительный цитокин TNF- α . На основании этого разработаны биологические препараты с анти-TNF- α действием, в частности этанерцепт, который продемонстрировал эффективность в разрешении острой фазы псориаза. В данном случае необходимо оценить как влияние препарата, так и динамику восстановления уровней аминокислот, изменённых в острую фазу псориаза, что может рассматриваться прогностическим инструментом для оценки эффективности проводимой фармакотерапии. Такой подход является ключевой составляющей современного направления клинической фармакологии — фармакометабономики.

В исследовании M. Kamleh и соавт. [13] проведён метаболомный скрининг пациентов с псориазом до начала лечения этанерцептом и спустя 12 нед (3 мес). В исследовании приняли участие 96 человек, из них 32 здоровых добровольца (контрольная группа), 32 пациента с лёгким и 32 с тяжёлым течением псориаза. Пациентам с псориазом был назначен этанерцепт в дозе 50 мг 1 раз/нед подкожно. В результате исследования показана корреляция изменений метаболомного профиля с тяжестью течения псориаза, а также разница в уровнях метаболомных показателей между пациентами с псориазом и контрольной группой. У пациентов с тяжёлым течением псориаза отмечались выраженные изменения уровней орнитина (увеличение на 215%) и цитруллина (увеличение на 90%) в сравнении с группой контроля. В группе испытуемых, получавших этанерцепт, отмечалось снижение роста 10 наименований аминокислот из 20, которые исходно были повышенными относительно группы контроля. Наиболее выраженное снижение уровней отмечено для треонина (снижение на 230%), орнитина (снижение на 233%) и метионина (снижение на 150%) относительно их исходных уровней на момент начала лечения препаратом. Сравнение пациентов группы тяжёлого течения псориаза, принимавших этанерцепт, с контрольной группой выявило по результатам лечения нормализацию 89% метаболитов, которые ранее были увеличены на фоне острой фазы заболевания.

Таким образом, выделены несколько ключевых метаболомных путей аминокислот, нарушенных на фоне течения острой формы псориаза, которые могут

рассматриваться как индикаторы воспалительного статуса в острую фазу заболевания:

- 1) цитидин, цистатионин, ацетилглюкозамин, гидроксипролин и таурин;
- 2) орнитин, аргинин, треонин, метионин, глутамин, глицин, цитруллин и пролин;
- 3) фенилаланин, цистин, глицин, серин, аспарат и глутамат.

При оценке изменений уровней пролина и глицина следует помнить, что они активно вовлечены в процесс синтеза коллагена IА, в то время как гидроксипролин является маркером деградации тканевого коллагена. В результате у пациентов, получавших этанерцепт, нарушения концентрации данных аминокислот были скорректированы в сторону нормализации их уровней.

Авторы отмечали также роль отдельных метаболитов, связанных с катаболическими процессами и процессами деградации тканей, например глутамин, ксантуреновой кислоты и этаноламина, образуемых, в свою очередь, при распаде триптофана и других аминокислот. Таким образом, объясняется снижение уровня триптофана у пациентов с более тяжёлым течением псориаза и, наоборот, более высоких уровней триптофана у пациентов с хорошим клиническим эффектом при фармакотерапии псориаза этанерцептом [13].

В аналогичное исследование [14] было включено 30 пациентов с псориазом и 30 здоровых добровольцев контрольной группы, у которых наблюдались различия в уровнях ряда аминокислот. В частности, в группе псориаза отмечались более низкие концентрации L-триптофана, L-тирозина, L-лизина, L-гистидина, L-метионина, L-аргинина, L-орнитина и L-глутамин в сравнении с контрольной группой. Эти результаты предложено рассматривать в качестве маркеров нарушения гликолиза, а также индикаторов гиперпролиферации кератиноцитов, а уровни L-лейцина, L-аланина, L-глутамин, L-глутамата и холина — маркерами прогноза дальнейшей тяжести течения псориаза у пациентов.

В целом такие выводы согласуются с позицией Н. Kang и соавт. [15]. В работе оценивался метаболомный профиль аминокислот и некоторых органических кислот, а также холестерина в сыворотке 14 пациентов с псориазом и 15 здоровых добровольцев. По результатам исследования, у пациентов с псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами показаны более высокие концентрации аспарагина, аспарагиновой кислоты, изолейцина, фенилаланина, орнитина, пролина, лактата и мочевины, пониженные — кротоновой кислоты, азе-лаиновой кислоты, этаноламина и холестерина.

В аналогичном исследовании R.K. Madsen и соавт. [16] сравнивали метаболомический профиль пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и данные здоровых добровольцев в контроле. Участников исследования ($n=89$) разделили на 2 когорты:

группу наблюдения составили 25 пациентов с ревматоидным артритом, 25 пациентов с псориатическим артритом и 10 здоровых добровольцев, группу сравнения (валидации) — 14 пациентов с ревматоидным артритом и 20 здоровых добровольцев. При оценке метаболомического профиля авторы выявили различия между пациентами с ревматоидным артритом и группой здоровых добровольцев: высокие уровни глицериновой кислоты, D-рибофуранозы и гипоксантина против сниженных уровней гистидина, треоновой кислоты, метионина, холестерина, аспарагина и треонина соответственно. В группе пациентов с ревматоидным артритом обнаружены более высокие уровни глутамин, гептановой кислоты, сукцината, псевдоуридина, инозина, гуанозина, арабитола, цистина, цистеина и фосфорной кислоты в сравнении с группой псориатического артрита.

В работе А. Ottas и соавт. [17] 146 участников исследования были разделены на 2 когорты (целевой и нецелевой анализ). В целевой анализ включено 40 человек, из них 20 с бляшечным псориазом и 20 здоровых добровольцев (контроль). Для нецелевого анализа отобрано 106 пациентов, в числе которых 55 больных псориазом и 51 здоровый доброволец. В целевом анализе авторы обнаружили различия в концентрации ацилкарнитина, в частности нонаноилкарнитина (С), додеcanoилкарнитина (С12), декадиеноилкарнитина (С10:2) и пиметилкарнитина (С7-DC), сниженных у пациентов с псориазом в сравнении с группой здорового контроля. Глутамат, орнитин, фенилаланин и метионинсульфоксид были значительно выше у пациентов с псориазом в сравнении с группой контроля. В нецелевом анализе обнаружены высокие уровни мочевины и таурин у пациентов с псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами. Повышенный уровень аминокислот у пациентов с псориазом может быть связан с более высоким спросом на аминокислоты за счёт гиперпролиферации эпидермиса, где синтез белков *de novo* усиливается, а скорость митоза в базальных кератиноцитах увеличивается в сравнении с непоражённой кожей.

М. Souto-Carneiro и соавт. [18] в своём исследовании ($n=122$) проводили поиск различий в метаболитах у пациентов с серонегативным ревматоидным ($n=49$) и псориатическим ($n=73$) артритом. Пациенты с псориатическим артритом отличались повышенными концентрациями аланина, треонина, лейцина, валина, лактата и сниженным уровнем фенилаланина. Уровни аланина и валина у пациентов с серонегативным ревматоидным артритом были связаны с повышением активности В-клеток в синовиальной жидкости, а уровни треонина, фенилаланина и лейцина коррелировали с высокими уровнями интерлейкинов (interleukin, IL) 1b и 8. Таким образом, пациенты с серонегативным ревматоидным и псориатическим артритом имеют разные уровни метаболомных показателей, что можно использовать в качестве биомаркеров дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и приближение к клинической практике различных «омиксных» технологий скрининга, включая метаболомику, геномику и протеомику, привело к получению новых знаний об иммуновоспалительных процессах, в частности при псориазе.

Сегодня, опираясь на результаты ряда исследований, можно утверждать о наличии тесной связи между метаболомными изменениями и патогенезом псориаза, исходом острой фазы заболевания и проводимой фармакотерапией.

Фармакометаболомический подход позволяет выявлять области коррекции изменений, обусловленные нарушениями образования коллагена и кератиноцитов, а также выявлять проблемы, связанные с нарушениями процессов детоксикации аммиака. Кроме того, данный подход можно рассматривать как ранний прогностический инструмент для оценки эффективности проводимой фармакотерапии псориаза биологическими препаратами, например анти-TNF- α , такими как этарнецепт.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang G., Xia Y., Ren W. Glutamine metabolism in Th17/Treg cell fate: applications in Th17 cell-associated diseases // *Science China Life Sci.* 2021. Vol. 64, N 2. P. 221–233. doi: 10.1007/s11427-020-1703-2
2. De Berardinis R.J., Mancuso A., Daikhin E., et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. Vol. 104, N 49. P. 19345–19350. doi: 10.1073/pnas.0709747104
3. Carr E.L., Kelman A., Wu G.S., et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation // *J Immunology.* 2010. Vol. 185, N 2. P. 1037–1044. doi: 10.4049/jimmunol.0903586
4. Johnson M.O., Wolf M.M., Madden M.Z., et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism // *Cell.* 2018. Vol. 175, N 7. P. 1780–1795. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.001
5. Klysz D., Tai X., Robert P.A., et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation // *Sci Signal.* 2015. Vol. 8, N 396. P. ra97. doi: 10.1126/scisignal.aab2610
6. Lian, G., Gnanaprakasam, J.R., Wang, T., et al. Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation // *Elife.* 2018. Vol. 7. P. e36158. doi: 10.7554/eLife.36158
7. Lian N., Shi L.Q., Hao Z.M., Chen M. Research progress and perspective in metabolism and metabolomics of psoriasis // *Chin Med J.* 2020. Vol. 133, N 24. P. 2976–2986. doi: 10.1097/CM9.0000000000001242
8. Gauza-Włodarczyk M., Kubisz L., Włodarczyk D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects // *Int J Biol Macromol.* 2017. Vol. 104, Pt A. P. 987–991. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.013
9. Smith R.J., Phang J.M. The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells // *J Cell Physiol.* 1979. Vol. 98, N 3. P. 475–481. doi: 10.1002/jcp.1040980306
10. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология.* 2006. № 1. С. 68–70.
11. Tashiro T., Sawada Y. Psoriasis and systemic inflammatory disorders // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 8. P. 4457. doi: 10.3390/ijms23084457

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.Ю. Олисова, В.Г. Кукес* — подготовка материала для обзора, выявление ключевой информации по тематике, финальная подготовка текста; *И.В. Кукес, В.В. Рогачева* — обзор литературы, подготовка заключения, оформление списка литературы; *Д.В. Игнатьев* — подготовка заключения, клиническая интерпретация результатов, указанных в материале.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *O.Y. Olishova, V.G. Kukes* — preparation of the material for the review, identification of key information on the subject, final preparation of the text; *I.V. Kukes, V.V. Rogacheva* — literature review, preparation of the conclusion, design of the list of references; *D.V. Ignatiev* — preparation of the conclusion, clinical interpretation of the results indicated in material.

12. Bilgiç Ö., Altınyazar H.C., Baran H., Ünlü A. Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis // *Arch Dermatol Res.* 2015. Vol. 307, N 5. P. 439–444. doi: 10.1007/s00403-015-1553-3
13. Kamleh M.A., Snowden S.G., Grapov D., et al. LC-MS metabolomics of psoriasis patients reveals disease severity-dependent increases in circulating amino acids that are ameliorated by anti-TNF α treatment // *J Proteome Res.* 2015. Vol. 14, N 1. P. 557–566. doi: 10.1021/pr500782g
14. Kapoor S.R., Filer A., Fitzpatrick M.A., et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, N 6. P. 1448–1456. doi: 10.1002/art.37921
15. Kang H., Li X., Zhou Q., et al. Exploration of candidate biomarkers for human psoriasis based on GC-MS serum

- metabolomics // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 176, N 3. P. 713–722. doi: 10.1111/bjd.15008
16. Madsen R.K., Lundstedt T., Gabrielsson J., et al. Diagnostic properties of metabolic perturbations in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* 2011. Vol. 13, N 1. P. R19. doi: 10.1186/ar3243
17. Ottas A., Fishman D., Okas T.L., et al. The metabolic analysis of psoriasis identifies the associated metabolites while providing computational models for the monitoring of the disease // *Arch Dermatol Res.* 2017. Vol. 309, N 7. P. 519–528. doi: 10.1007/s00403-017-1760-1
18. Souto-Carneiro M., Tóth L., Behnisch R., et al. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2020. Vol. 79, N 4. P. 499–506. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216374

REFERENCES

1. Yang G, Xia Y, Ren W. Glutamine metabolism in Th17/Treg cell fate: applications in Th17 cell-associated diseases. *Sci China Life Sci.* 2021;64(2):221–233. doi: 10.1007/s11427-020-1703-2
2. De Berardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(49):19345–19350. doi: 10.1073/pnas.0709747104
3. Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J Immunol.* 2010;185(2):1037–1044. doi: 10.4049/jimmunol.0903586
4. Johnson MO, Wolf MM, Madden MZ, et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell.* 2018;175(7):1780–1795.e19. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.001
5. Klysz D, Tai X, Robert PA, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal.* 2015;8(396):ra97. doi: 10.1126/scisignal.aab2610
6. Lian G, Gnanaprakasam JR, Wang T, et al. Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation. *Elife.* 2018;7:e36158. doi: 10.7554/eLife.36158
7. Lian N, Shi LQ, Hao ZM, Chen M. Research progress and perspective in metabolism and metabolomics of psoriasis. *Chin Med J.* 2020;133(24):2976–2986. doi: 10.1097/CM9.0000000000001242
8. Gauza-Włodarczyk M, Kubisz L, Włodarczyk D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects. *Int J Biol Macromol.* 2017;104(Pt A):987–991. doi: 10.1016/j.jbiomac.2017.07.013
9. Smith RJ, Phang JM. The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells. *J Cell Physiol.* 1979;98(3):475–481. doi: 10.1002/jcp.1040980306
10. Suskova VS, Pinson IY, Olisova OY. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Dermatology Venereology.* 2006;(1):68–70. (In Russ).
11. Tashiro T, Sawada Y. Psoriasis and systemic inflammatory disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4457. doi: 10.3390/ijms23084457
12. Bilgiç Ö, Altınyazar HC, Baran H, Ünlü A. Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(5):439–444. doi: 10.1007/s00403-015-1553-3
13. Kamleh M, Snowden S, Grapov D, et al. LC-MS metabolomics of psoriasis patients reveals disease severity-dependent increases in circulating amino acids that are ameliorated by anti-TNF α treatment. *J Proteome Res.* 2015;14(1):557–566. doi: 10.1021/pr500782g
14. Kapoor SR, Filer A, Fitzpatrick MA, et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1448–1456. doi: 10.1002/art.37921
15. Kang H, Li X, Zhou Q, et al. Exploration of candidate biomarkers for human psoriasis based on gc-ms serum metabolomics. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):713–722. doi: 10.1111/bjd.15008
16. Madsen RK, Lundstedt T, Gabrielsson J, et al. Diagnostic properties of metabolic perturbations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R19. doi: 10.1186/ar3243
17. Ottas A, Fishman D, Okas TL, et al. The metabolic analysis of psoriasis identifies the associated metabolites while providing computational models for the monitoring of the disease. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(7):519–528. doi: 10.1007/s00403-017-1760-1
18. Souto-Carneiro M, Tóth L, Behnisch R, et al. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):499–506. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216374

ОБ АВТОРАХ

* **Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубечная, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Кукес Владимир Григорьевич,
д.м.н., профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>;
eLibrary SPIN: 8498-3521;
e-mail: elmed@yandex.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569;
e-mail: ilyakukes@gmail.com

Игнатъев Дмитрий Владимирович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

Рогачева Вероника Валерьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-7887>;
eLibrary SPIN: 6164-1817;
e-mail: rogacheva-90@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Olga Yu. Olistova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Vladimir G. Kuker,
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>;
eLibrary SPIN: 8498-3521;
e-mail: elmed@yandex.ru

Ilya V. Kuker, MD, Cand. Sci. (Med.), Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569;
e-mail: ilyakukes@gmail.com

Dmitry V. Ignatiev, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

Veronika V. Rogacheva, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-7887>;
eLibrary SPIN: 6164-1817;
e-mail: rogacheva-90@mail.ru

* The author responsible for the correspondence