

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МОЧИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЯКУТИИ

Мария Артемовна Нохсорова^{1✉}, Наталья Владимировна Борисова²,
Аэлита Михайловна Аммосова³

^{1,2,3}Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия

¹mnokhsorova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3542-4052>

²borinat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9583-3424>

³aelmma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2469-2342>

Аннотация. **Цель** – изучение уровня аминокислот в моче у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материалы и методы.** В исследование были включены 105 детей: 57 основной группы детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и 48 детей контрольной группы. Оценка уровня аминокислот в моче проводили с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором Agilent GC 7820/MSD 5975. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS, версия 22. **Результаты.** В результате проведенного исследования у детей с разной выраженностью синдрома дисплазии соединительной ткани было выявлено повышенное содержание оксипролина в составе свободных аминокислот и в составе связанных аминокислот в белках мочи, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях.

Ключевые слова: соединительная ткань, аминокислоты, моча, дети, недифференцированная форма синдрома дисплазии соединительной ткани, питание, нехватка витаминов

Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Нохсорова М. А., Борисова Н. В., Аммосова А. М. Аминокислотный состав мочи у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проживающих в Якутии // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 75–80. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-75-80.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особую актуальность приобретают исследования, связанные с метаболическими нарушениями соединительной ткани (СТ), в частности у детей. Наибольшее количество СТ в организме человека содержат кости, сухожилия, связки и хрящи, которые выполняют главным образом опорно-двигательную функцию. Мезенхимальное происхождение в человеческом организме имеют кровь, кровеносные сосуды, гладкие мышцы и различные компоненты структур органов, а клетки и межклеточные вещества составляют СТ, что придает прочность и эластичность [1].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводящая к снижению прочности соединительной ткани органов и систем [2]. ДСТ – это полигенно наследуемая аномалия обмена веществ, суть которой заключается в нарушении формирования и созревания структур СТ организма вследствие генетически обусловленного дефекта ферментных систем [3], что приводит к развитию диспластических изменений тканей, возникновению заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1].

Формы ДСТ принято разделять на дифференцированные и недифференцированные. К дифференциро-

ванной форме ДСТ относят синдромы Марфана, Элерса – Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез и др. При дифференцированной ДСТ имеется определенный генный дефект синтеза коллагена. Именно коллагеновые волокна придают СТ прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения [1]. Установлено, что чаще всего у детей встречаются недифференцированные формы ДСТ, более того, гипермобильность суставов чаще всего встречается в детском возрасте, причем на школьный возраст приходится от 8 до 39 %, а в целом в популяции – у 20 % и более детей [4]. Распространенность недифференцированной формы ДСТ также зависит от возраста, пола и этнической принадлежности и снижается с возрастом. Девочки, как правило, более гипермобильны, чем мальчики, а дети азиатского происхождения более гипермобильны, чем дети европеоидной расы [5]. ДСТ имеет полигенную мультифакторную природу [2].

У многих больных с синдромом недифференцированной ДСТ, в том числе у детей с данной патологией, очень часто обнаруживается нарушенный синтез важнейшего гликопротеина-коллагена, который является составляющей основой СТ организма человека. Наруше-

ние синтеза коллагена приводит к изменению содержания таких аминокислот, как оксипролин и гидроксипролин в различных биологических жидкостях (сыворотке крови, моче, желудочном соке, синовиальной жидкости).

В процессе гидроксирования пролина и лизина в клетке образуются производные аминокислот – гидроксипролин и гидроксизин, которые играют существенную роль в функциональном состоянии основных внеклеточных белков СТ. При ДСТ динамическое равновесие аминокислот нарушается, и изменение содержания отдельных аминокислот является специфичным для данного патологического состояния.

Цель – исследование содержания свободных аминокислот в моче и связанных аминокислот в белках мочи с помощью хромато-масс-спектрометрии у детей якутской этнической группы с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проживающих в экстремальных климатических условиях многолетней мерзлоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии со всеми этическими стандартами и нормами (Хельсинкская декларация, 1969 г., 2013 г.). Локальным биомедицинским этическим комитетом ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» (г. Якутск, Россия) одобрен протокол исследования от 18.10.2017 № 11 [6]. Перед включением детей в исследование было получено информированное согласие родителей (или законных представителей). Всего для исследования были отобраны 105 детей якутской этнической группы, из которых 48 детей составили контрольную группу, 57 детей с синдромом недифференцированной ДСТ – основную группу. Возраст детей на момент исследования составлял от 10 до 17 лет (средний возраст – 13,75

года (12,05; 15,45) с разной степенью выраженности ДСТ. Верификация синдрома ДСТ проводилась при помощи оценочных таблиц, включающих фенотипические признаки [7]. Состояние здоровья подростков оценивали по данным медицинской карты (форма 026). Для аминокислотного анализа отбиралась утренняя, средняя порция мочи пациентов. Для сбора мочи использовали стерильные вакуумные пробирки без наполнителя объемом 9 мл (МиниМед, Россия). Полученные образцы мочи перед анализом пропускали через бумажный фильтр. Анализ аминокислот мочи: аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспартат (Asp), глутамат (Glu), глицин (Gly), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Meth), орнитин (Orn), фенилаланин (Phe), пролин (Pro), серин (Ser), треонин (Thr), триптофан (Trp), валин (Val), 2-аминомалоновая кислота, 5-оксипролин, гидроксипролин, L-5-гидрокситриптофан, гидрокситриптофан, тирозин, норлейцин, цистеин (Cys), орнитин (Orn) определяли с помощью газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США).

Определение содержания связанных аминокислот в белках мочи. 1,5 мл пробы помещали в пробирку Eppendorf вместимостью 2 мл, добавляли 0,5 мл 40 %-го раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и помещали на шейкер на 10 мин. Для отделения белков, выпадающих при этом в осадок, пробирки помещали в микроцентрифугу Eppendorf MiniSpin и подвергали центрифугированию при 13 600 об/мин в течение 5 мин. Супернатант аккуратно сливали. Белковый осадок промывался от трихлоруксусной кислоты (ТХУ), для чего к нему добавляли 1 мл смеси метанола и диэтилового эфира (объемные пропорции 1:1), пробирка подвергалась встряхиванию в течение 1 мин, после чего ее центрифугировали с последующим аккурат-

Original article

URINE AMINO ACID PROFILING IN YAKUTIAN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Mariya A. Nokhsorova^{1✉}, Natalya V. Borisova², Aelita M. Ammosova³

^{1,2,3}North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia

¹mnokhsorova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3542-4052>

²borinat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9583-3424>

³aelmma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2469-2342>

Abstract. The study aims to analyze the urine amino acids level in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** The study included 105 children divided into two groups: the main group (57 children with undifferentiated connective tissue dysplasia) and the control group (48 children). The level of urine amino acids was assessed using a gas chromatography-mass spectrometric detector (Agilent GC 7820/MSD 5975). Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 22. **Results.** As a result of the study, increased hydroxyproline in free amino acids and bound acids in urine proteins was found in children with undifferentiated connective tissue dysplasia, which may indicate nutritional and metabolic disorders.

Keywords: connective tissue, amino acids, urine, children, undifferentiated connective tissue dysplasia, nutrition, vitamins deficiency

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Nokhsorova M. A., Borisova N. V., Ammosova A. M. Urine Amino Acid Profiling in Yakutian Children with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 75–80. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-75-80.

ным сливанием супернатанта. Операция повторялась трижды. Для гидролиза белков к осадку добавляли 1 мл 6 М раствора соляной кислоты. Смесь выдерживали 4 ч при 100 °С, после чего подвергали лиофильному осушению. Сухой остаток переносили с помощью добавления 1 мл метанола в стеклянные виалы для последующего силирования, проводившегося путем добавления 50 мкл пиридина (с трикозаном в качестве внутреннего стандарта) и 50 мкл бис-(триметилсилил)-трифторацетамида (BSTFA) и нагревания полученной смеси в закрытой виале при 100 °С в течение 15 мин. Затем виалы помещали в хромато-масс-спектрометр GX-МС Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США) для анализа.

Определение содержания свободных аминокислот в моче. Для определения содержания свободных аминокислот в такой сложной матрице, которую представляет моча, был использован с некоторыми модификациями метод твердофазной экстракции [8].

Подготовка твердофазных концентрирующих патронов. Для твердофазной экстракции использовались концентрирующие обращенно-фазные патроны Диапак C16. Этап подготовки твердой фазы заключался в следующем: через патрон пропускали 1 мл метанола, затем 2 мл смешанного раствора Na₂HPO₄ концентрацией 50 ммоль/л и 0,1 ммоль/л ЭДТА, далее через патрон пропускали 2 мл 0,1 %-го раствора трифторуксусной кислоты (ТФУ).

1 мл пробы помещали в пробирку Eppendorf вместимостью 2 мл. Для осаждения белков добавляли 0,25 мл 40 %-го раствора ТХУ. Смесь помещали на шейкер на 10 мин. Для отделения белков, выпадающих при этом в осадок, пробирки помещали в микроцентрифугу Eppendorf MiniSpin и подвергали центрифугированию при 13 600 об/мин в течение 5 мин. Отбирали 0,8 мл супернатанта, переносили в другую пробирку, в которую также добавляли 0,2 мл 40 %-го раствора ТХУ и тщательно перемешивали. В подготовленный концентрирующий патрон вводили 50 мкл полученной смеси. Промывание патрона производили путём пропускания через него 2 мл 0,1 % раствора ТФУ. Извлечение аминокислот выполнялось путём пропускания через патрон 2 мл 10 %-го раствора метанола. Раствор, содержащий извлечённые аминокислоты, подвергали лиофильному осушению, а полученный сухой остаток переносили с помощью добавления 1 мл метанола в стеклянные виалы для последующего силирования, проводившегося путем добавления 50 мкл пиридина (с трикозаном в качестве внутреннего стандарта) и 50 мкл бис-(триметилсилил)-трифторацетамида (BSTFA) и нагревания полученной смеси в закрытой виале при 100 °С в течение 15 мин. Затем, виалы помещали в хромато-масс-спектрометр GX-МС Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США) для анализа.

Статистическая обработка. В таблицах представлены средние данные (Me) с планками погрешностей [Q1; Q3] из трех аналитических повторов. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета статистического анализа в среде Microsoft Office Excel 2017 и с помощью программы SPSS, версия 22. Для сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Ранговая корреляция проводилась по методу Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что дети с недифференцированной ДСТ характеризуются существенно отличающимся аминокислотным спектром в моче по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы (табл. 1). В частности, среди аминокислот, содержащихся в свободной форме в моче у детей основной группы статистически значимо выше были содержания Ser, Thr и 5-оксипролина ($p < 0,05$). Гидроксипролин в моче у здоровых детей отсутствовал. В сыворотке крови у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также мочеполовой системы было выявлено повышенное содержание оксипролина. Повышение содержания оксипролина в крови выявлялось в период выраженных проявлений диспластикозависимой патологии внутренних органов [9]. Нужно отметить, что когда суточная экскреция оксипролина повышалась в моче, уровень содержания кератансульфатов резко падал, независимо от того, в какой системе организма преобладали изменения [9]. По данным Т. И. Кадуриной [4], увеличение концентрации гидроксипролина, лизина и пролина в крови сопровождается повышением содержания оксипролина в суточной моче, и данные изменения коррелируют с тяжестью нарушения СТ. В нашем исследовании повышенная экскреция с мочой свободного оксипролина прямо коррелирует с повышенным содержанием серина и треонина в моче ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Другим, не менее важным биологическим маркером нарушения соединительной ткани является гидроксипролин (Hydroxyproline), который составляет 12–14 % аминокислотных остатков коллагена. Гидроксипролин может входить также в состав C1-субкомпонента комплемента, пропептида проколлагена (5 % от общего состава аминокислот). Наименьшее количество данной аминокислоты были обнаружены в эластине и ацетилхолинэстеразе, что может исказить получаемые результаты в исследованиях, связанных с нарушением обмена веществ. Наибольшее повышение уровня гидроксипролина в моче было обнаружено при язвенной болезни, менее выраженное повышение – при обострении гастроудоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей [9]. В нашем исследовании анализ фракций данной аминокислоты показал наличие в моче свободного гидроксипролина в основной группе детей (табл. 1), также данная аминокислота обнаруживалась в белках мочи – 0,2 мкг/мл (табл. 2). Наличие в суточной моче гидроксипролина свидетельствует о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В нашем исследовании лидирующее место в структуре нарушений пищеварительного тракта у детей основной группы принадлежит изменениям со стороны желчного пузыря. В рамках проведенного исследования установлено: у 84 % детей основной группы обнаружены дискинезия желчевыводящих путей, деформация желчного пузыря; у 9 (23,7 %) – уплотнение стенок желчного пузыря, у троих – желчный пузырь S-образной формы.

Повышение уровня гидроксипролина у детей с ДСТ в настоящем исследовании соответствует и вполне согласуется с более ранними данными Т. Vargason и соавт. [10], а также исследования повышенного уровня гидроксипролина в моче у детей с ДСТ по сравнению с обычно развивающимися детьми [11]. Учитывая

Содержание свободных аминокислот в моче (мкг/мл) у детей контрольной группы и у детей основной группы с разной выраженностью дисплазии соединительной ткани

Аминокислоты	Контрольная группа (n = 48)		Основная группа (n = 57)	
	Me [Q1; Q3]	[мин. – макс.]	Me [Q1; Q3]	[мин. – макс.]
Ala	0,37 [0,29; 0,45]	0,01–0,39	0,42 [0,30; 0,54]	0,01–4,20
Gly	0,20 [0,11; 0,29]	0,01–1,01	0,25 [0,16; 0,34]	0,01–2,68
Val	0,19 [0,15; 0,23]	0,01–0,22	0,23 [0,15; 0,31]	0,01–2,20
Leu	0,13 [0,07; 0,19]	0,00–0,47	0,10 [0,05; 0,15]	0,00–1,09
Ile	0,29 [0,17; 0,41]	0,00–0,51	0,23 [0,14; 0,32]	0,01–2,02
Ser	0,98 [0,81; 1,07]	0,01–1,90	1,36 [1,26; 1,46]*	0,02–15,45
Thr	0,19 [0,12; 0,26]	0,00–1,95	0,34 [0,30; 0,34]*	0,01–3,45
2-аминомалоновая кислота	0,65 [0,57; 0,73]*	0,00–0,95	0,43 [0,40; 0,46]	0,01–4,28
5-оксипролин	0,05 [0,04; 0,06]	0,03–2,01	1,13 [1,08; 1,18]*	0,02–10,04
Asn	0,20 [0,13; 0,27]	0,00–1,01	0,22 [0,18; 0,26]	0,00–2,17
Гидроксипролин	отсут.	отсут.	0,01 [0,01; 0,01]	0,00–0,29
Сумма	3,25 [2,29; 4,11]	0,25	4,72 [3,52; 5,72]	0,57

Примечание: 1 mg/ml TMS-производных эквивалентно 1 mg/ml трикозана (внутренний стандарт). Состав аминокислот среднее абсолютное содержание (Me) с планками погрешностей [Q1; Q3], число проб 3. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

связь между уровнем гидроксипролина и повреждением коллагена, можно предположить нарушение метаболизма коллагена у детей с ДСТ в основной группе.

ГХ-МС анализ аминокислотного состава в белках мочи выявил присутствие 23 индивидуальных компонентов у детей из контрольной группы и 24 компонентов – основной. Абсолютное содержание связанных аминокислот было в 2,7 раза выше у детей основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Наиболее высокими показателями были Ser, Asp, Gly и Leu, содержание которых в моче превышало 3 мкг/мл ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что у детей основной группы содержание в моче связанного Asp было выше в 3,3 раза ($p < 0,05$), Ser – в 3 раза ($p < 0,05$).

У детей с недифференцированной ДСТ в утренней порции мочи показатели экскреции анализируемых аминокислот были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, что еще раз подчеркивает о перенасыщении мочи различными субстанциями и, как следствие, наличии данной патологии.

Проведен анализ пищевого рациона исследуемых групп. Большинство (80 %) детей основной группы часто употребляли в пищу простые углеводы, тогда как дети контрольной группы часто принимали молочные продукты. Аминокислотный анализ мочи показал, что дети, у которых в рационе питания были молочные продукты, экскреция с мочой ряда аминокислот (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, Ala, Gly, Val, Leu, Ser, Thr) была относительно ниже таковой у детей, не употреблявших эти продукты. Возможно это связано с тем, что входящие в состав молочных продуктов различные микроэлементы и витамины улучшают процесс усвоения указанных аминокислот организмом.

Валин является аминокислотой, которая отвечает за энергию в клетках мышц, он влияет на уровень серотонина в организме. Недостаток валина в организме ведет к расстройству координации движений, гиперестезии [12].

Некоторые исследования подтверждают, что при недостатке изолейцина в организме ребенка теряется мышечная масса, нарушаются функции почек и щитовидной железы. С помощью инструментального исследования органов мочевого выделительной системы у 26 % детей основной группы было выявлено уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы, и у троих детей поставлен диагноз дисметаболическая нефропатия, в то же время содержание изолейцина в моче в 4,3 раза превышало аналогичные показатели в контрольной группе ($p < 0,05$).

Глицин наряду с участием во многих метаболических процессах играет заметную роль при образовании СТ, и его дефицит может быть причиной нарушения структуры СТ. Известно, что он положительно влияет на деятельность нервной системы. При недостатке глицина появляется раздражительность, необоснованная тревога, повышенная возбудимость. Содержание данной аминокислоты в составе связанных аминокислот в белках мочи превышала в 3,6 раза у детей основной группы по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,05$). В составе свободных аминокислот в моче данное соединение (Gly) статистически значимо не различалось между двумя исследуемыми группами.

В работе О. Н. Москалюк и соавт. [13] при исследовании у 81 ребенка с ДСТ метаболизма аминокислот в крови и моче у 73 детей (90,1 [86,8; 93,4] %) было выявлено изменение содержания пролина, который так

Содержание связанных аминокислот в белках мочи (мкг/мл) у детей контрольной группы и у детей основной группы с разной выраженностью ДСТ

Аминокислоты	Контрольная группа (n = 48)		Основная группа (n = 57)	
	Me [Q1; Q3]	мин. – макс.	Me [Q1; Q3]	мин. – макс.
Val	0,88 [0,79; 0,97]	0,01–3,06	1,79 [1,60; 1,98]*	0,05–6,90
Ala	2,11 [1,13; 3,09]	0,01–6,36	4,81 [2,59; 7,03]	0,01–18,58
Gly	1,03 [0,19; 1,87]	0,09–3,26	3,75 [2,75; 4,75]*	0,46–15,19
Leu	1,01 [0,32; 1,70]	0,04–6,53	3,45 [1,85; 5,05]*	0,43–12,56
Pro	0,09 [0,08; 0,10]	0,00–2,04	1,10 [0,20; 2,00]*	0,00–5,08
Ser	2,89 [1,93; 3,85]	0,13–22,19	8,75 [5,15; 12,35]*	0,52–43,51
Iso	0,46 [0,41; 0,51]	0,00–5,74	1,98 [1,03; 2,93]*	0,00–8,79
Thr	1,04 [0,30; 1,78]	0,00–6,37	3,58 [1,69; 5,47]	0,00–11,88
Asp	2,02 [1,40; 2,64]	0,09–22,02	6,82 [4,48; 9,16]*	0,22–25,18
Glu	0,76 [0,67; 0,85]	0,03–3,09	1,94 [0,98; 2,90]*	0,09–10,84
2-аминомалоновая кислота	0,22 [0,21; 0,23]	0,02–0,65	0,38 [0,32; 0,44]*	0,07–1,23
Meth	0,35 [0,26; 0,44]	0,00–0,33	0,30 [0,18; 0,42]	0,00–1,89
5-оксипролин	1,05 [0,30; 1,80]	0,02–4,39	2,20 [2,11; 2,29]*	0,38–12,15
Гидроксипролин	0,06 [0,05; 0,07]	0,00–0,47	0,19 [0,12; 0,25]*	0,00–0,50
Phe	0,49 [0,40; 0,58]	0,00–3,75	1,59 [1,44; 1,74]*	0,00–4,99
L-5-гидрокситриптофан	0,09 [0,07; 1,01]	0,00–0,06	0,08 [0,07; 0,09]	0,00–0,46
Cys	0,06 [0,05; 0,07]	0,00–0,09	0,11 [0,02; 0,20]	0,00–1,81
Lys	0,95 [0,87; 1,03]	0,00–2,14	1,03 [0,98; 1,08]	0,00–6,62
Trp	0,14 [0,05; 0,23]	0,00–0,09	0,10 [0,05; 0,15]	0,00–1,29
Гидрокситритрофан	0,03 [0,00; 0,07]	0,00–0,85	0,07 [0,01; 0,13]	0,00–1,07
Orn	0,42 [0,31; 0,53]	0,00–5,02	0,67 [0,55; 0,79]*	0,00–16,87
Тирозин	0,93 [0,48; 1,38]	0,00–2,21	1,71 [1,33; 2,09]	0,00–11,74
Норлейцин	отсут.	отсут.	0,01 [0,01; 0,01]	0,00–0,24
Сумма	17,08 [12,05; 22,11]	19,31	46,43 [37,48; 55,38]*	41,86

Примечание: 1 mg/ml TMS-производных эквивалентно 1 mg/ml трикозана (внутренний стандарт. Состав аминокислот в белках мочи среднее абсолютное содержание (Me) с планками погрешностей [Q1; Q3], число проб 3. Статистически значимыми считались различия при уровне *p < 0,05.

же, как и гидроксипролин входит в состав коллагена и эластина. В нашем исследовании содержание пролина статистически значимо было выше у детей с ДСТ по сравнению с контрольной группой, что отражает нарушение у них метаболизма в структурных компонентах соединительной ткани, что приводило к нарушению ее строения и функций.

Анализ аминокислот в моче позволяет оценить их качественный и количественный состав, получить информацию об имеющемся дисбалансе, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях, лежащих в основе большого числа заболеваний, в том числе нарушений, связанных с СТ. Следу-

ет отметить, что в моче снижение количества той или иной аминокислоты происходит раньше, чем в плазме крови. Учитывая эти обстоятельства и доступность исходного биоматериала, определение аминокислот в моче может быть рекомендовано для оценки ранних изменений аминокислотного состава и уточнения диагноза недифференцированной ДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение повышенного выделения различных аминокислот с мочой у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани может внести вклад в понимание механизмов нарушения син-

теза белков в результате отсутствия (или недостатка) каких-либо аминокислот в рационе питания. С помощью физико-химического метода исследования (хромато-масс-спектрометрия) были выявлены значительные изменения в обмене веществ у детей якутской этнической группы. Показано, что изменения лабораторных показателей нередко выявляются на доклинических

стадиях развития ДСТ и могут служить маркерами для ранней диагностики патологических состояний детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Коваль Н. Ю. и др. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57, № 4–1. С. 103–111.
2. Золото Е. В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине // Университет. клиника. 2018. № 4 (29). С. 109–116.
3. Чемоданов В. В., Краснова Е. Е. Фибропластический диатез. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Рос. сб. науч. тр. Вып. 2. М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2011. 416 с.
4. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. СПб. : Элби, 2009. 704 с.
5. Remvig L., Jensen D. V., Ward R. C. Epidemiology of General Joint Hypermobility and Basis for the Proposed Criteria for Benign Joint Hypermobility Syndrome: Review of the Literature // J Rheumatol. 2007. Vol. 34, Is. 4. P. 804–809.
6. Скальный А. В., Коробейникова Т. В., Скальный А. А. и др. Особенности сыровоточной концентрации аминокислот у детей дошкольного возраста с расстройством аутистического спектра // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 2020. Т. 23, № 2. С. 24–30. DOI 10.29296/25877313-2020-02-04.
7. Нохсорова М. А., Борисова Н. В., Аммосова А. М. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), по результатам лабораторно-инструментальных исследований // Соврем. проблемы науки и образования. 2021. № 3. DOI 10.17513/spno.30896.
8. Leeuwenburgh C., Hansen P. A., Holloszy J. O., Heinecke J. W. Oxidized Amino Acids in the Urine of Aging Rats: Potential Markers for Assessing Oxidative Stress In Vivo // Am J Physiol. 1999. Vol. 276, No. 1. P. R128–R135. DOI 10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128.
9. Рахматуллина З. А. Соединительнотканые дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
10. Vargason T., Kruger U., McGuinness D. L. et al. Investigating Plasma Amino Acids for Differentiating Individuals with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Peers // Res Autism Spectr Disord. 2018. Vol. 50. P. 60–72.
11. Liu A., Zhou W., Qu L. et al. Altered Urinary Amino Acids in Children with Autism Spectrum Disorders // Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 7. DOI 10.3389/fncel.2019.00007.
12. Мазанова Н. Н., Горелова Ю. Ж., Баканов М. И. и др. Оценка состояния аминокислотного спектра мочи у детей и подростков под влиянием молочного продукта «Формула Роста Стандарт» // Рос. мед. журн. 2018. № 24 (5). С. 242–248.
13. Москалюк О. Н., Чалая Л. Ф., Налетов А. В. Особенности метаболизма аминокислот у детей с дисплазией соединительной ткани // Медико-социал. проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 4. С. 27–30.

REFERENCES

1. Ivanova I. I., Gnusaev S. F., Koval N. Yu. et al. Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children: Metabolic Aspects // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012. Vol. 57, No. 4–1. P. 103–111. (In Russian).
2. Zoloto E. V. Connective Tissue Dysplasia – A Problem in Modern Medicine // University Clinic. 2018. No. 4 (29). P. 109–116. (In Russian).
3. Chemodanov V. V., Krasnova E. E. Fibroplasticheskii diatez. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitelnoi tkani. Dostizheniia i perspektivy : Russian Collection of Scientific Works. Is. 2. Moscow ; Tver ; St. Petersburg : PRE100, 2011. 416 p. (In Russian).
4. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziia soedinitelnoi tkani : guidelines for medical officers. St. Petersburg : Elbi, 2009. 704 p. (In Russian).
5. Remvig L., Jensen D. V., Ward R. C. Epidemiology of General Joint Hypermobility and Basis for the Proposed Criteria for Benign Joint Hypermobility Syndrome: Review of the Literature // J Rheumatol. 2007. Vol. 34, Is. 4. P. 804–809.
6. Skalny A. V., Korobeynikova T. V., Skalny A. A. et al. Specific Features of Serum Amino Acid Concentration in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2020. Vol. 23, No. 2. P. 24–30. DOI 10.29296/25877313-2020-02-04. (In Russian).
7. Nokhsorova M. A., Borisova N. V., Ammosova A. M. Manifestations of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children Living in the Republic of Sakha (Yakutia) as Results of Laboratory Instrumental Studies // Modern Problems of Science and Education. 2021. No. 3. DOI 10.17513/spno.30896. (In Russian).
8. Leeuwenburgh C., Hansen P. A., Holloszy J. O., Heinecke J. W. Oxidized Amino Acids in the Urine of Aging Rats: Potential Markers for Assessing Oxidative Stress In Vivo // Am J Physiol. 1999. Vol. 276, No. 1. P. R128–R135. DOI 10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128.
9. Rakhmatullina Z. A. Soedinitelnotkannye displazii u detei s khronicheskimi zabolevaniami zheludочно-kishechnogo trakta i organov mochevoi sistemy : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2009. 24 p. (In Russian).
10. Vargason T., Kruger U., McGuinness D. L. et al. Investigating Plasma Amino Acids for Differentiating Individuals with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Peers // Res Autism Spectr Disord. 2018. Vol. 50. P. 60–72.
11. Liu A., Zhou W., Qu L. et al. Altered Urinary Amino Acids in Children with Autism Spectrum Disorders // Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 7. DOI 10.3389/fncel.2019.00007.
12. Mazanov N. N., Gorelova Yu. Zh., Bakanov M. I. et al. Changing the Amino Acid in the Urine of Children of Children and Adolescents under the Influence of Milk "Formula Rosta Standart" // Medical Journal of the Russian Federation. 2018. No. 24 (5). P. 242–248. (In Russian).
13. Moskalyuk O. N., Chalaya L. F., Naletov A. V. Features of Amino Acid Metabolism in Children with Connective Tissue Dysplasia // Medical and Social Problems of Family. 2020. Vol. 25, No. 4. P. 27–30. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

М. А. Нохсорова – ассистент.

Н. В. Борисова – доктор медицинских наук, профессор.

А. М. Аммосова – кандидат медицинских наук, доцент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

M. A. Nokhsorova – Assistant Professor.

N. V. Borisova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

A. M. Ammosova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.