

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

ОЦЕНКА МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ У ДЕТЕЙ С САРКОПЕНИЕЙ НА ФОНЕ БЕЛКОВО- ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Новикова В.П.¹,
Завьялова А.Н.¹,
Яковлева М.Н.¹,
Струков Е.Л.¹,
Кукес И.В.²,
Лунегов Т.Д.³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава
России (194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2, Россия)

² «Международная ассоциация
клинических фармакологов
и фармацевтов» (109240, г. Москва,
ул. Яузская д. 11 корп. 10, Россия)

³ ООО «ХромсистемсЛаб» (117246,
Москва, Научный проезд, д.20, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Завьялова Анна Никитична,
e-mail: anzavjalova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Гериатрическая проблема саркопении актуальна как для терапевтов, так и для педиатров. Вторичная саркопения диагностируется в любом возрасте при тяжелых заболеваниях, а также утрате мышц и их силы вследствие белково-энергетической недостаточности (БЭН) или при морбидном ожирении. Критерии диагностики разработаны для взрослой категории и не утверждены для детей. Для мобильных пациентов доступны скрининговые тестовые упражнения, что невозможно выполнить для маломобильных. Необходим поиск неинвазивных маркеров саркопении.

Цель. Разработать способ лабораторной диагностики саркопении на основе оценки масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопенией на фоне белково-энергетической недостаточности.

Материалы и методы. Проведено одномоментное когортное одноцентровое исследование у 18 пациентов (от 9 до 18 лет, средний возраст $11 \pm 2,11$ лет) с БЭН на фоне детского церебрального паралича. Всем проведена антропометрия, биоимпедансометрия (Диамант Аист), лабораторная диагностика и определение органических кислот в моче методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием, пламенно-ионизационным детектированием. Саркопения диагностирована методом биоимпеданса у 10 детей, группу сравнения составили 8 пациентов. StatTech v. 3.1.8. использовали для анализа данных.

Результаты и обсуждение. При саркопении отмечаются более низкие уровни гомогентизиновой, пировиноградной (пируват), 3-Гидроксимасляной кислот и соотношения ТМА / ТМАО в моче, чем только при БЭН, что объясняется выраженным клеточным энергодефицитом. Выявлена корреляционная зависимость между процентом жировой массы в компонентном составе тела и уровнями гомогентизиновой, пировиноградной (пируват), 3-Гидроксимасляной кислот, соотношением ТМА / ТМАО в моче а также между процентом активной клеточной массы в компонентном составе тела и уровнями гомогентизиновой, пировиноградной (пируват), 3-Гидроксимасляной кислот, соотношением ТМА / ТМАО в моче. В результате РОК-анализа можно диагностировать саркопению при БЭН при уровне пирувата менее 30,5255 ммоль в моче и 3-Гидроксимасляной кислоты менее 3,0715 ммоль.

Выводы. Масс-спектрометрия перспективна для дифференциальной диагностики БЭН и саркопении при БЭН, а также контроля нутритивной поддержки.

Ключевые слова: дети, саркопения, белково-энергетическая недостаточность, масс-спектрометрия, ТМА / ТМАО, гомогентизиновая, пировиноградная (пируват), 3-Гидроксимасляная кислота

Статья поступила: 28.08.2024
Статья принята: 21.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Новикова В.П., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Струков Е.Л., Кукес И.В., Лунегов Т.Д. Оценка масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопенией на фоне белково-энергетической недостаточности. Пилотное исследование. Acta biomedica scientifica. 2025; 10(2): 119-129. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.12

ASSESSMENT OF MASS SPECTROMETRIC INDICATORS OF ORGANIC ACIDS METABOLISM IN CHILDREN WITH SARCOPENIA ON THE BACKGROUND OF PROTEIN-ENERGY INSUFFICIENCY. PILOT STUDY

Novikova V.P.¹,
Zavyalova A.N.¹,
Yakovleva M.N.¹,
Strukov E.L.¹,
Kukes I.V.²,
Lunegov T.D.³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University (194100, St. Petersburg, st. Litovskaya, 2, Russian Federation)

² «International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists» (109240, Moscow, st. Yauzskaya, 11 bldg. 10, Russian Federation)

³ ChromesystemsLab, Ltd., Co (117246, Moscow, Nauchny proezd, 20, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna N. Zavyalova,
e-mail: anzavjalova@mail.ru

RESUME

Introduction. The geriatric problem of sarcopenia is relevant for both therapists and pediatricians. Secondary sarcopenia is diagnosed at any age in severe diseases, as well as muscle loss and muscle strength due to protein-energy malnutrition (PEM) or morbid obesity. Diagnostic criteria have been developed for the adult category and are not approved for children.

The aim. To develop a method for laboratory diagnostics of sarcopenia based on the assessment of mass spectrometric indices of organic acid metabolism in children with sarcopenia against the background of protein-energy malnutrition.

Materials and methods. A single-center cohort study conducted in 18 patients (from 9 to 18 years, average age 11 ± 2.11 years) with PEM and cerebral palsy. All subjects underwent anthropometry, bioimpedancemetry (Diamant Aist), laboratory diagnostics and determination of organic acids in urine using gas chromatography in combination with mass spectrometric detection and flame ionization detection. Sarcopenia was diagnosed using the bioimpedance method in 10 children; the comparison group consisted of 8 patients. Statistical analysis was carried out using the StatTech v program. 3.1.8.

Results and discussion. In sarcopenia, lower levels of homogentisic, pyruvic (pyruvate), 3-hydroxybutyric acids and the TMA/TMAO ratio in urine are observed than in PEM alone, which is explained by a pronounced cellular energy deficit. A correlation was found between the percentage of fat mass in the component composition of the body and the levels of homogentisic, pyruvic (pyruvate), 3-Hydroxybutyric acids, the TMA / TMAO ratio in urine, as well as between the percentage of active cell mass in the component composition of the body and the levels of homogentisic, pyruvic (pyruvate), 3-Hydroxybutyric acids, the TMA / TMAO ratio in urine.

The result of the ROC analysis, sarcopenia can be diagnosed in children with protein-energy malnutrition if the level of pyruvic acid in urine is less than 30.5255 mmol and 3-Hydroxybutyric acid is less than 3.0715 mmol.

Conclusions. Mass spectrometry is promising for the differential diagnosis of protein-energy malnutrition and sarcopenia in protein-energy malnutrition, as well as monitoring nutritional support.

Keywords: children, sarcopenia, protein-energy malnutrition, mass spectrometry, TMA / TMAO, homogentisic acid, pyruvic acid (pyruvate), 3-Hydroxybutyric acid

Received: 28.08.2024
Accepted: 21.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Novikova V.P., Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Strukov E.L., Kukes I.V., Lunegov T.D. Assessment of mass spectrometric indicators of organic acids metabolism in children with sarcopenia on the background of protein-energy insufficiency. Pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 119-129. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.12

Интерес к проблеме детской саркопении при белково-энергетической недостаточности (БЭН) в последние годы возрастает в геометрической прогрессии [1]. В ряде работ описывается саркопения у детей с детским церебральным параличом (ДЦП), с хроническими заболеваниями печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, у онкологических пациентов и у реципиентов, перенесших трансплантацию органов [2, 3]. Клинические последствия саркопии у детей с БЭН крайне серьезные; наличие саркопии увеличивает у них вероятность летальных исходов [3]. Раннее выявление саркопии имеет решающее значение для проведения целенаправленного лечения и снижения смертности у детей с тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися БЭН [3].

В отличие от саркопии у взрослых, для которой разработаны согласительные документы диагностики [4], в педиатрии отсутствует консенсус в отношении методологических подходов к диагностике саркопии, измерению состава тела и соответствующих возрасту тестов функции мышц [5]. Прежде всего, в педиатрической литературе мало данных, относящихся к оценке мышечной функции и мышечной силы – ключевых особенностей определений саркопии у взрослых [6]. Запатентован метод биоимпедансометрии для диагностики саркопии, согласно которому повышение доли жировой массы (%ЖМ) выше 30,5 % на фоне снижения доли активной клеточной массы (%АКМ) ниже 43,5 % позволяет диагностировать саркопию у детей [7]. Однако оценка мышечной массы с помощью биоимпедансометрии либо может быть неточной, либо недостаточно стандартизированной для использования в качестве диагностической процедуры. Разработка и валидация биомаркеров мышечной массы, которые могут быть измерены в биологических жидкостях и использоваться экономически эффективным способом для выявления и мониторинга саркопии, ознаменовали бы существенный шаг вперед в лечении этого состояния [8]. Предлагаемые маркеры для взрослых — это биохимические тесты (общий или частичный уровень калия в организме, уровень креатинина в сыворотке и моче, метод разведения дейтерированного креатина) [8]. В детской популяции диагностическим лабораторным маркером саркопии является снижение уровня преальбумина менее 0,15 г/л [9].

При саркопии деградация мышечного белка преобладает над его синтезом [6]. Метаболический баланс мышц регулируется рядом молекулярных факторов, которые действуют через внутриклеточные сигнальные пути [10]. Другими клеточными процессами, которые могут способствовать развитию саркопии, являются окислительный стресс, повреждение митохондрий, изменение кровотока, измененные нервно-мышечные соединения, повышение уровня воспалительных цитокинов, снижение гормонального фона и гормонорезистентность, на которые могут влиять как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [10, 11]. Нарушения обмена могут быть выявлены в различных биологических жидкостях. Изменение

уровня органических кислот в моче, как правило, характерно для ряда наследственных болезней обмена [12, 13]. Однако, учитывая патогенетические механизмы саркопии, мы предположили, что данная методика может быть полезна и для лабораторной диагностики саркопии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать способ лабораторной диагностики саркопии на основе оценки масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопией на фоне белково-энергетической недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментном когортном одноцентровом исследовании группы пациентов с белково-энергетической недостаточностью на фоне детского церебрального паралича обследованы 18 пациентов в возрасте от 9 до 18 лет (средний возраст $11 \pm 2,11$ лет), имеющих белково-энергетическую недостаточность, установленную согласно международным критериям [14] и подтвержденный неврологом диагнозом церебральный паралич [15]. Антропометрия включала сегментарное измерение длины тела, метод тарирования массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). Антропометрические показатели оценивали с помощью специализированных центильных таблиц в соответствии с моторной активностью (система классификации больших моторных функций при церебральном параличе – GMFCS) [16]. У всех изучен компонентный состав тела методом биоимпедансометрии аппаратом Диамант Аист мини (Санкт-Петербург). Саркопию диагностировали запатентованным ранее методом: при преобладании доли жировой массы (%ЖМ) более 30,5 % над долей активной клеточной массы (%АКМ), равной или менее 43,5 % [7]. На втором этапе исследования дети были рандомизированы на 2 группы: первая включала 10 пациентов, имеющих саркопию на фоне БЭН и ДЦП, и вторая – 8 пациентов без саркопии, только с БЭН на фоне ДЦП. Не выявлено статистически значимых различий среди детей обеих групп по возрасту ($11,3 \pm 1,25$ (95% ДИ 10,4–12,2) и $11,9 \pm 2,03$ (95% ДИ 10,2–13,6); $p = 0,470$, полу (девочки в первой группе составляли 90 %, во второй – 60 %, $p = 0,118$), ИМТ ($11,2 \pm 2,03$ (95% ДИ 9,7–12,6) и $11,5 \pm 1,47$ (95% ДИ 10,3–12,8), $p = 0,658$ и выраженности дефицита массы тела в % ($28,8 \pm 12,9$ (95% ДИ 19,6–38,0) и $30,2 \pm 8,5$ (95% ДИ 23,1–37,2), $p = 0,804$). Определение органических кислот в моче этих 18 пациентов проводили методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием, пламенно-ионизационным детектированием. Порцию разовой мочи объемом не менее 5 мл собирали в пластиковый контейнер с крышкой и для хранения помещали в морозильную камеру с температурой -20°C .

Пробоподготовка состояла из прогрева биоматериала до 36,6 градусов, экстракции, упаривания в вакууме и последующей дериватизации. Исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7820A с одноквадрупольным масс-спектрометром 5975, на газовом хроматографе Thermo Trace 1310 с пламенно-ионизационным детектором. Хроматографию определяемых веществ проводили на колонках HP-5MS (15 м×0,32 мм×2,5 мкм; Agilent, США), HP-5MS (30 м×0,32 мм×2,5 мкм; Agilent, США). Использовались оборудование и реактивы: стандарты органических кислот, метоксиламин, этилацетат, пиридин (Acros Organics, Бельгия), сульфат натрия (Химмед, Россия), соляная кислота (Химмед, Россия), дериватизирующий реагент N, N-трет-Бутилдиметилсилил-N-метилтрифторацетамид с 1 % бутилдиметилхлосилоном (TBDMA), (Sigma Aldrich, Германия) водяная баня (Mettler, Германия), концентратор (Eppendorf, Германия), мультипланшетный шейкер (bioSan, Латвия), центрифуга (Eppendorf, Германия), термостат электрический суховоздушный (Binder, Германия). Расчет полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения MassHunter (Agilent, США), Thermo Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, США). Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (2003), одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 35/04 от 17.01.2024 г.). Законные представители педиатрических пациентов давали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проведена в рамках диссертационного исследования на тему «Особенности диагностики и лечения саркопении у детей» в 2024 году на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и на его клинической базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного стационарного учреждения социального обслуживания «Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии № 4».

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95%

ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Также использовался ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее содержание органических кислот в моче детей с саркопенией на фоне БЭН и детей с БЭН и без саркопении представлено в таблице 1.

Как следует из таблицы, по большинству показателей различий в изучаемых группах не наблюдалось. В то же время, такие показатели, как соотношение ТМА/ТМАО, гомогентизиновая кислота, пировиноградная кислота (пируват) и 3-Гидроксимасляная кислота были значимо меньше при саркопении и БЭН, чем только при БЭН. Эти же показатели имели корреляционную зависимость с процентом жировой (%ЖМ) и активной клеточной массы (%АКМ). Данные представлены в таблице 2.

Учитывая полученные данные, для выяснения критических показателей уровней этих органических кислот, характерных для саркопении, мы провели рок-анализ. Данные представлены на рис.1.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня пировиноградной кислоты и саркопении, составила $0,800 \pm 0,116$ (95% ДИ 0,572–1,000). При уровне пировиноградной кислоты в моче меньшем 30,5255 прогнозировался высокий риск саркопении ($p = 0.033$). Чувствительность и специфичность метода составили 75,0 % и 90,0 % соответственно. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня 3-Гидроксимасляной кислоты и саркопении, составила $0,825 \pm 0,102$ (95% ДИ 0,625–1,000). При уровне в моче 3-гидроксимасляной кислоты меньше 3,0715 прогнозировался высокий риск саркопении ($p = 0.021$). Чувствительность и специфичность метода составили 70,0 % и 87,5 % соответственно. Таким образом, у детей с БЭН можно диагностировать саркопению при уровне пировиноградной кислоты менее 30,5255 ммоль/моль креатинина и 3-Гидроксимасляной кислоты – менее 3,0715 ммоль/моль креатинина.

ТАБЛИЦА 1

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ
В МОЧЕ ДЕТЕЙ С САРКОПЕНИЕЙ НА ФОНЕ БЭН
И ДЕТЕЙ С БЭН, В ММОЛЬ

TABLE 1

AVERAGE CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN THE URINE
OF CHILDREN WITH SARCOPENIA DUE TO PEM
AND CHILDREN WITH PEM, IN MMOL

Показатель	Норма (мальчики/ девочки)	Саркопения + БЭН	БЭН	p
Объем выборки (число пациентов)		10	8	
Триметиламин, (мкмоль/л)	< 2,540	0,54 [0,31; 1,50]	0,56 [0,38; 87,79]	0,328
Триметиламин-N-оксид (ТМАО), (мкмоль/л)	< 240	61,66 [44,58; 157,58]	37,23 [27,73; 61,49]	0,248
Соотношение ТМА/ТМАО	0,002–0,008	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 1,79]	0,049*
Креатинин		2,60 (1,08)	3,10 (2,99)	0,634
Трикарбаллиловая кислота (1,2,3-пропантрикабоксилловая кислота) ¹	0,076–0,752	1,29 [0,58; 1,56]	2,26 [0,96; 3,42]	0,131
Кофейная кислота (3,4-дигидроксикоричная кислота, 3,4-дигидроксibenzenакриловая кислота) ¹	0,0648–0,3107	0,23 [0,11; 0,34]	0,11 [0,07; 0,12]	0,131
Щавелевая кислота (этандиовая кислота, оксалоовая кислота) ¹	М-2,810–36,860 Д-2,310–22,160	15,89 [12,45; 19,25]	13,32 [9,94; 8,16]	0,594
Яблочная кислота (малат, оксиянтарная кислота, E296) ¹	0,156–1,702	3,82 [2,26; 4,57]	3,64 [1,28; 32,24]	1,000
2-Кетонизовалериановая кислота ¹	0,166–1,308	0,57 [0,38; 0,75]	0,86 [0,52; 2,41]	0,183
3-Метил-2-оксвалериановая кислота (3-метил-2-оксопентановая кислота) ¹	0,398–3,810	1,40 (0,70)	2,69 (1,78)	0,051
4-Метил-2-оксвалериановая кислота (2-кетонизокапроовая кислота) ¹	0,142–1,830	0,93 [0,71; 1,27]	1,10 [0,60; 5,18]	0,859
Формиминоглутаминовая кислота ¹	М-0,107–0,951 Д-0,116–1,207	2,31 (1,05)	4,33 (3,00)	0,063
Изовалерилглицин (N-изопентаноилглицин) ¹	0,111–2,551	3,56 [1,38; 4,17]	3,40 [2,06; 7,85]	0,307
Фенилглиоксиловая кислота (бензоилмуравьиная кислота) ¹	< 1,3830	0,52 [0,26; 0,83]	0,45 [0,34; 1,93]	0,790
пара-Гидроксифенилпировиноградная кислота ¹	М-0,304–4,688 Д-0,223–4,703	3,27 [2,33; 6,08]	2,02 [0,80; 13,47]	0,534
Гомогентизиновая кислота (2,5-дигидроксифенилуксусная кислота, мелановая кислота) ¹	М-0,030–1,460 Д-0,034–1,671	0,37 [0,25; 0,68]	0,95 [0,46; 1,52]	0,05*
Миндальная кислота (фенилгликолевая кислота) (ммоль/л)	0,000–2,360	0,001 [0,001; 0,001]	0,001 [0,001; 0,002]	0,922
Молочная кислота (лактат, E270) ¹	4,529–30,030	42,03 [22,75; 55,87]	48,42 [40,39; 214,94]	0,374
2-Кетоглутаровая кислота (2-оксоглутаровая кислота) ¹	М-0,633–6,308 Д-0,872–6,092	6,82 [3,81; 13,15]	8,17 [5,78; 19,08]	0,594
Гликолевая кислота (гидроксиуксусная кислота) ¹	7,880–42,470	17,97 [16,53; 28,40]	25,91 [24,28; 61,79]	0,091
3-Гидроксизовалериановая кислота (3-гидроксиз-3-метилбутановая кислота) ¹	3,114–15,740	17,09 [5,90; 21,47]	28,37 [16,47; 52,82]	0,131
Пировиноградная кислота (пируват) ¹	4,019–24,000	22,45 [14,72; 23,39]	46,53 [33,88; 85,27]	0,033*
Изолимонная кислота (изоцитрат) ¹	15,360–69,530	57,64 [53,20; 23,19]	46,88 [34,21; 274,86]	0,477
Адипиновая кислота (гександиовая кислота, E355 ¹)	0,835–4,751	12,46 [6,03; 23,53]	14,10 [7,30; 172,48]	0,722
Ксантуреновая кислота (8-гидроксикинуреновая кислота) ¹	0,1775–1,7895	0,68 [0,40; 0,99]	0,78 [0,62; 1,76]	0,594
Лимонная кислота (цитрат, E330) ¹	М-26,610–281,760 Д-30,550–345,960	405,36 [165,22; 511,46]	267,37 [135,47; 616,09]	0,790

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Гиппуровая кислота (N-бензоилглицин) ¹	M-63,420–449,110 Д-88,900–728,150	170,61 [114,84; 389,36]	181,97 [159,61; 978,86]	0,477
Малоновая кислота (пропандиовая кислота) ¹	M-0,170–1,052 Д-0,189–1,122	0,84 [0,56; 1,40]	0,65 [0,54; 1,19]	0,722
3-Гидроксимасляная кислота ¹	M-0,403–30,664 Д-0,528–19,659	2,77 [2,36; 6,73]	21,93 [4,03; 288,43]	0,021*
3-Гидрокси-3-метилглутаровая кислота (меглутол) ¹	3,536–11,338	11,50 [7,70; 16,02]	12,26 [7,55; 27,79]	0,929
Фумаровая кислота (болетовая кислота, E297) ¹	M-0,084–0,708 Д-0,140–1,259	1,01 [0,58; 1,72]	0,60 [0,26; 15,42]	0,859
цис-Аконитовая кислота (пропилентрикарбоновая кислота) ¹	13,740–49,160	54,04 [50,21; 86,40]	54,84 [47,80; 616,35]	0,790
Метилмалоновая кислота ¹	0,419–2,884	3,50 [1,84; 4,50]	4,20 [3,42; 12,99]	0,155
Этилмалоновая кислота (2-карбоксимасляная кислота) ¹	1,940–13,720	8,40 [4,88; 16,31]	9,09 [6,68; 34,90]	0,477
3-Метилглутаровая кислота (3-метилпентандиовая кислота) ¹	M-0,282–1,515 Д-0,374–1,428	0,98 (0,59)	1,26 (0,72)	0,379
Субериновая кислота (пробковая кислота, октандиовая кислота) ¹	0,552–2,916	7,21 [2,18; 8,27]	3,75 [3,09; 136,92]	1,000
Себациновая кислота (декандиовая кислота) ¹	0,013–0,169	3,18 [0,51; 13,56]	0,53 [0,30; 893,13]	0,790
Янтарная кислота (сукциновая кислота, сукцинат, E363) ¹	M-1,293–11,295 Д-1,780–15,180	47,39 (32,55)	40,70 (25,11)	0,639
N-Ацетил-L-аспартиковая кислота (N-ацетил-L-аспартат) ¹	1,031–9,850	20,25 [12,82; 21,28]	15,34 [11,63; 30,71]	0,790
2-Гидроксимасляная кислота (2-гидроксипропановая кислота) ¹	0,123–0,770	0,84 [0,65; 1,14]	1,35 [0,64; 6,22]	0,328
Квинолиновая кислота (хинолиновая кислота, 2,3-пиридиндикарбоновая кислота) ¹	M-0,991–3,543 Д-0,883–3,123	5,12 [2,64; 7,35]	3,95 [3,00; 8,12]	1,000
Кинуреновая кислота ¹	0,647–3,119	2,43 [1,29; 3,49]	2,20 [1,12; 5,38]	0,657
орто-Метилгиппуровая кислота ¹	0,016–0,202	0,13 [0,11; 0,18]	0,14 [0,11; 1,02]	0,563
мета-Метилгиппуровая кислота ¹	M-0,016–0,236 Д-0,022–0,198	0,18 [0,07; 0,32]	0,22 [0,07; 0,57]	0,824
пара-Метилгиппуровая кислота ¹	M-0,024–0,267 Д-0,026–0,250	0,18 [0,10; 0,32]	0,16 [0,10; 0,48]	0,824
пара-Гидроксибензилмолочная кислота ¹	0,000–0,870	0,48 [0,43; 0,68]	0,63 [0,41; 1,58]	0,450
Пиколиновая кислота ¹	0,298–1,843	1,69 [1,15; 2,54]	1,66 [1,03; 3,20]	0,929
Пироглутаминовая кислота (5-оксипролин) ¹	5,810–31,040	21,55 [17,04; 25,56]	24,64 [15,35; 32,86]	0,722
пара-Гидроксибензойная кислота (пара-карбоксифенол) ¹	0,486–8,137	4,62 [3,38; 7,08]	3,72 [3,34; 5,24]	0,657
Бензойная кислота (драциловая кислота, E210) ¹	0,113–1,178	1,80 (0,95)	3,77 (3,09)	0,119
Оротовая кислота (пиримидин-4-карбоновая кислота) ¹	M-0,182–0,945 Д-0,103–1,028	1,34 [0,88; 2,75]	1,62 [0,20; 5,13]	0,790
3-Индолилуксусная кислота (гетероауксин) ¹	1,272–5,490	11,11 [8,68; 20,74]	13,10 [6,80; 24,50]	0,929
3-Метилкротонилглицин ¹	M-0,361–3,794 Д-0,213–3,822	2,21 (1,23)	2,36 (0,81)	0,767
2-Гидрокси-2-метилбутандиовая кислота (лимонно-яблочная кислота) ¹	M-0,903–8,060 Д-1,220–9,360	3,19 (1,20)	6,69 (4,66)	0,074
Винная кислота (дигидроксиянтарная кислота, тартаровая кислота, E334) ¹	0,524–8,680	39,68 [0,58; 109,32]	16,74 [0,73; 129,64]	0,594
Метилантарная кислота (пиротартаровая кислота) ¹	0,817–3,723	3,27 [2,09; 5,11]	2,62 [2,42; 5,34]	0,790

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

орто-Гидроксифенилуксусная кислота ¹	0,441–3,844	0,37 [0,23; 1,18]	1,09 [0,51; 1,34]	0,534
Ацетоуксусная кислота (3-кетомасляная кислота, ацетоацетат) (отн.ед./моль креатинина)	М-0,0024–0,0482 Д-0,0019–0,0491	0,01 [0,01; 0,02]	0,03 [0,01; 0,06]	0,155
3-Фенилмолочная кислота (2-гидрокси-3-фенилпропионовая кислота) ¹	М-0,018–0,126 Д-0,017–0,214	0,13 [0,10; 0,21]	0,46 [0,09; 1,32]	0,328
Глутаровая кислота (пентандиовая кислота) ¹	0,110–0,980	1,92 [1,18; 3,15]	2,13 [1,19; 5,14]	0,929
2-Гидрокси-3-метилбутановая кислота (2-гидроксиизовалериановая кислота) ¹	0,063–0,557	0,22 [0,20; 0,36]	0,40 [0,20; 0,99]	0,477
Глицериновая кислота (2,3-дигидроксипропановая кислота) ¹	1,222–6,159	9,23 [5,38; 13,95]	5,94 [5,28; 24,64]	0,722
2-Метилглутаровая кислота (2-метилпентандиовая кислота) ¹	М-0,284–1,499 Д-0,403–1,356	0,57 [0,43; 0,61]	0,42 [0,33; 1,60]	0,859
Гиппуровая кислота (N-бензоилглицин) (ммоль/л)	М-0,472–3,975 Д-0,698–6,900	0,42 [0,34; 0,63]	0,56 [0,48; 0,67]	0,424
Миндальная кислота (фенилгликолевая кислота) ¹	0,109–0,350	0,43 (0,15)	0,50 (0,18)	0,381
Метилгиппуровые кислоты, сум. ¹	0,000–1,100	0,53 [0,42; 0,64]	0,48 [0,30; 2,09]	0,929
Фенилглиоксиловая кислота (бензоилмуравьиная кислота) (ммоль/л)	< 0,018	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,962
Соотношение квинолиновая /ксантуреновая кислоты	0,712–10,678	5,98 [5,18; 8,04]	5,07 [3,92; 5,70]	0,214
2-Метилглутаровая кислота (2-метилпентандиовая кислота) ¹	0,712–10,678	0,57 [0,43; 0,61]	0,42 [0,33; 1,60]	0,859

Примечания. * за исключением иных обозначенных единиц измерений, 1 – единица измерения креатинина (ммоль/моль).

ТАБЛИЦА 2

TABLE 2

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИТОВ С ПРОЦЕНТОМ ЖИРОВОЙ (%ЖМ) И АКТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ МАССЫ (%АКМ)

CORRELATION OF SOME METABOLITES WITH THE PERCENTAGE OF FAT (%FM) AND ACTIVE CELL MASS (%ACM)

Метаболит	<i>p</i>	%ЖМ	<i>p</i>	%АКМ
Соотношение ТМА/ТМАО	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.509 0.031	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	0.563 0.015
Пировиноградная кислота	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.477 0.045	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	0.508 0.031
3-Гидроксимасляная кислота	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.533 0.023	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	0.510 0.030
Гомогентизиновая кислота	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.518 0.028	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у детей с БЭН имеются корреляционные взаимосвязи между показателями компонентного состава тела и такими масс-спектрометрическими данными, как соотношение ТМА/ТМАО; пировиноградная кислота; 3-Гидроксимасляная кислота и гомогентизиновая кислота.

Триметиламин (ТМА) – это органическое вещество, которое содержится в продуктах питания, богатых холином, бетаином, L-карнитином и лецитином. Низкомолекулярное соединение триметиламин-N-оксид (ТМАО)

относится к классу оксидов аминов и образуется в толстой кишке в процессе окисления ТМА печеночными флавиномоноксигеназами (FMO1 и FMO3) из питательных субстратов в результате метаболизма фосфатидилхолина/холина, карнитина, бетаина, диметилглицина и эрготионеина кишечной микрофлорой. Его уровень определяется многими факторами, такими как возраст, пол, рацион питания, состав микрофлоры кишечника, функция почек, а также активность флавиномоноксигеназы печени [17]. Повышение соотношения ТМА/ТМАО в организме пациента может отражать избыточный бактериальный рост, провоцировать процессы воспаления

слизистой кишечника, нарушать естественные процессы метаболизма пищевых продуктов, в том числе за счет сниженной активности комменциальной флоры, участвующей в ее расщеплении [18]. Снижение показателя соотношения ТМА/ТМАО у детей с саркопенией на фоне БЭН может быть связано как с неполноценной диетой этих пациентов, так и со значительными изменениями состава и истощением кишечного микробиома на фоне голодания [19, 20].

Интегральным метаболитом углеводно-белкового и липидного обменов, аэробного и анаэробного путей окисления является пируват, который участвует в процессе гликолиза в клетке, а также при трансаминировании аланина аминотрансферазой [21, 22]. В аэробных условиях пируват может включаться в пируватдегидрогеназную реакцию с образованием ацетил-КоА, центрального метаболита цитратного цикла; может восстанавливаться в лактат в лактатдегидрогеназной реакции (анаэробные условия); потребляться в процессе глюконеогенеза (при гипогликемии) или участвовать в обратимой трансаминазной реакции для биосинтеза аланина [21, 22]. Уровень пировиноградной кислоты в крови напрямую коррелирует с уровнями инсулина. Нарушения в активности пирувата могут быть связаны с дефицитами ко-факторов – витаминов В1, В3, В5, липоевой кислоты [21].

В недавнем исследовании метаболизма детей первого года жизни при БЭН отмечено повышение уровня пирувата в крови, который коррелировал со степенью тяжести БЭН [23]. Данный факт авторы связывали с его усиленным образованием из аланина мышечных белков при выраженной БЭН на фоне отсутствия различий в значениях лактата и активности ЛДГ [23]. В другом исследовании у недоношенных детей при БЭН на фоне нормальных уровней общего белка, альбумина, гемоглобина, трансферрина выявлено значительное снижение уровня пирувата, объясняя его активным использованием для поддержания фонда заменимых аминокислот [24]. Можно предположить, что и при саркопении, при достижении критических значений состояния мышечной массы, обратимая трансаминазная реакция образования пирувата из аланина мышечных белков, типичная для БЭН, меняет свою направленность на использование пирувата для биосинтеза аланина.

3-Гидроксимасляная кислота (или β -гидроксibuтират) является кетоном, то есть продуктом распада жирных кислот. Она синтезируется в печени и представляет собой незаменимый переносчик энергии от печени к периферическим тканям, когда поступление глюкозы слишком мало для энергетических потребностей организма, например, в периоды длительных физических упражнений, голодания или отсутствия углеводов в пище. В этих случаях жир используется в качестве источника энергии и преобразуется в кетоны в печени посредством кетогенеза. Свободные жирные кислоты высвобождаются и превращаются в ацетил-КоА посредством бета-окисления в митохондриях печени. Две из этих молекул ацетил-КоА затем объединяются,

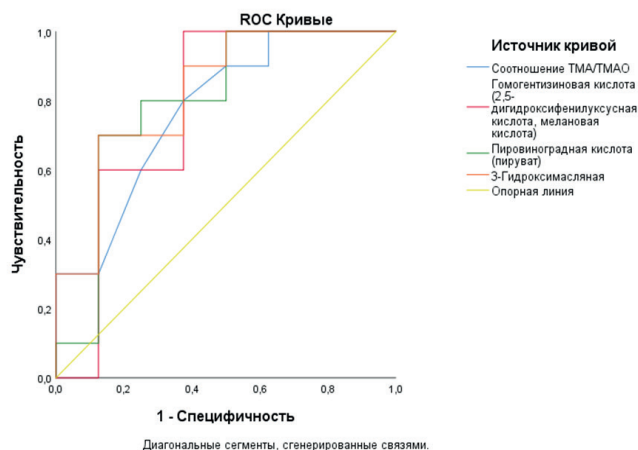


РИС. 1.

ROC-кривые показателей взаимосвязи органических кислот и саркопении

FIG. 1.

ROC curves of the relationship between organic acids and sarcopenia

образуя кетоновые тела, а затем покидают печень и через кровоток попадают во внепеченочные ткани. Во время усиленного кетогенеза образуется больше кетонов, и превращение в ацетил-КоА не поспевает за выработкой кетонов. Это связано с тем, что кетонов вырабатывается больше, чем энергии, необходимой организму, поэтому кетоны будут накапливаться и выводиться с мочой, что приводит к увеличению содержания ацетоуксусной кислоты и 3-гидроксимасляной кислоты. Таким образом, при БЭН можно предположить повышение уровня 3-гидроксимасляной кислоты в крови и моче [25].

В то же время, в нашем исследовании уровень 3-гидроксимасляной кислоты в моче у пациентов при наличии БЭН и саркопении оказался снижен, по сравнению с пациентами только с БЭН. Известно, что низкий уровень 3-гидроксимасляной кислоты может наблюдаться при низком уровне субстратов-предшественников (жиров, аминокислот), при подавлении активности ряда пищевых ферментов (в т.ч. при генетически связанных полиморфизмах, связанных с низкой активностью ферментов, в качестве кофакторов которых рассматривается витамин В3 и фосфатидилхолин.). Однако при саркопении снижение активности β -гидроксibuтирата, предположительно может быть объяснено нарушениями процесса кетогенеза, в котором может играть роль дефицит витамина В12, выступающего в качестве важного кофактора данного процесса, а также резистентность к инсулину [25]. Негативное влияние снижения уровня β -гидроксibuтирата на здоровье может быть связано еще и с тем, что в дополнение к своей активности в качестве энергетического метаболита, β -гидроксibuтират все больше понимается как обладающий клеточными сигнальными функциями. Эти сигнальные функции β -гидроксibuтирата в целом связывают внешнюю среду с эпигенетической регуляцией генов и клеточной функцией, и их действие может иметь отношение к различным заболеваниям человека, а также к старению [25].

Гомогентизиновая кислота (ГГК) является промежуточным продуктом распада или катаболизма тирозина и фенилаланина. Кроме того, известно, тирозин участвует в метаболизме глюкозы и жирных кислот, а также ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа [26].

В нашем исследовании оказалось, что у пациентов с саркопенией и БЭН, концентрация ГГК ниже, чем только при БЭН. Известно, что накопление избытка ГГК в пути разложения тирозина связывается обычно с наличием алкаптонурии [27]. Соответственно, выявленная тенденция, на первый взгляд, может трактоваться как отражение парадоксального феномена-отсутствия у пациентов с сочетанием саркопении и БЭН нарушений в уровне ГГК, и наличия таких нарушений в группе детей с БЭН, при более легкой нозологии. По нашему мнению, полученные результаты возможно трактовать в этих двух группах иным образом. У пациентов с БЭН, обратимым функциональным состоянием, наблюдается относительно высокая экскреция ГГК, что метаболически запускает нарушения структуры соединительной ткани, биохимически сходной с выявляемой при алкаптонурии. Формирование же саркопении приводит к стойким нарушениям в клеточной соединительнотканной структуре, подобной наблюдаемой при алкаптонурии, в связи с чем, экскреция ГГТ при сформированной саркопении снижается из-за формирования порочного круга на внутриклеточно-тканевом уровне. Полученные данные позволяют рассматривать БЭН как начальный функциональный вариант нарушения деградации тирозина по пути образования ГГТ, возможно, что онтогенетические – саркопении и генетические – нарушения экскреции ГГТ дефекты регулируются и эпигеномными механизмами [28, 29].

Нарушения энергетического обмена до сих пор остаются не полностью контролируемой проблемой даже в современной медицинской практике. Тяжесть течения заболевания и его прогрессирование повышает актуальность поиска как новых маркеров для правильной дифференцировки данных нарушений, так и объяснения патогенетических нарушений у пациентов.

Проведенное исследование наглядно иллюстрирует проблему белково-энергетической недостаточности как общую патологию для нескольких коморбидных состояний, в частности нарушений энергетического обмена, избыточной микробной активности в кишечнике и эндокринных нарушений.

Выявленные маркеры – гомогентизиновая кислота, пировиноградная кислота и 3-Гидроксимасляная кислота, – определяют нарушения в биохимических процессах вокруг метаболизма углеводов и жирных кислот. Сами же метаболиты могут иметь связь как с генетически-ассоциированными факторами, так и с уровнями ко-факторов процессов, где они участвуют.

Это создает предпосылки для разработки нового алгоритма диагностики патогенетических причин развития белково-энергетической недостаточности, в том числе сочетанной со саркопенией. Разработка такого алгоритма имеет важнейшую клиническую и практическую ценность, поскольку дает возможность индивидуализированной коррекции нутритивного статуса пациентов.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного пилотного исследования выявлена корреляция между такими показателями обмена веществ, как соотношение ТМА/ТМАО, гомогентизиновая кислота, пировиноградная кислота (пируват) и 3-Гидроксимасляная кислота и с компонентным составом тела: с процентом жировой (%ЖМ) и активной клеточной массы (%АКМ). Кроме того, нами показано, что у детей с БЭН можно диагностировать саркопению при уровне пировиноградной кислоты менее 30,5255 ммоль/моль креатинина и 3-гидроксимасляной кислоты менее 3,0715 ммоль/моль креатинина.

Полученные нами данные с достаточной методологической уверенностью позволяют выделить группу пациентов с саркопенией при БЭН.

Проведенное пилотное исследование позволило рассмотреть возможность масс-спектрометрических исследований в дальнейшем в качестве инструмента для дифференциальной диагностики белково-энергетической недостаточности, индивидуализированной нутритивной поддержки пациентов, а также предупреждения прогрессирования коморбидных заболеваний.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Саркопения у детей: лекция. *Медицинский совет*. 2024; (1): 245–253. [Zavyalova AN, Novikova VP, Yakovleva MN. Sarcopenia in children: lecture. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; (1): 245–253. (In Russ.).] doi: 10.21518/ms2023-470
2. Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(2): 34–42. [Zavyalova AN, Khavkin AI, Novikova VP. Causes and prevention options for sarcopenia in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67(2): 34–42. (In Russ.).] doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42
3. Mager DR, Hager A, Gilmore S. Challenges and physiological consequences of sarcopenia in children and youth in the context of health and disease. *Current opinion on clinical nutrition and metabolic care*. 2023; 26(6): 528–533. doi: 10.1097/MCO.0000000000000969
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended

Group for EWGSOP2. *Age Ageing*. 2019; 48(1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169

5. Ooi PH, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, Gilmour SM, Mager DR. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44(3): 407-418. doi: 10.1002/jpen.1681

6. Gilligan LA, Towbin AJ, Dillman JR, Somasundaram E, Trout AT. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. *Pediatr Radiol*. 2020; 50(4): 455-464. doi: 10.1007/s00247-019-04562-7

7. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А., Гавшук М.В., Лисовский О.В. Способ диагностики саркопении. Евразийский патент на изобретение № 044862 № 202290643; Заявлено 28.02.2022. Опубликовано 06.10.2023. [Zavyalova AN, Novikova VP, Klikunova KS, Gavshuk MV, Lisovskii OV. Method for diagnosing sarcopenia. Eurasian invention patent. № 044862, 06.10.2023(In Russ.)]. URL: <https://old.eapo.org/ru/patents/reestr/patent.php?id=44862>. [date of access: July 7, 2024].

8. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(1): 19-27. doi: 10.1007/s40520-016-0717-0

9. Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Новикова В.П., Прудникова М.Д., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В. и др. Лабораторные маркеры саркопении у детей с ДЦП. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2024; 2(91): 30-37. [Zavyalova AN, Yakovleva MN, Novikova VP, Prudnikova MD, Lisitsa IA, Kuznetsova YuV, et al. Laboratory Markers of Sarcopenia in Children with Cerebral Palsy. *Preventive and clinical medicine*. 2024; 2 (91): 30-37 (in Russ.)]. doi: 10.47843/2074-9120_2024_2_30

10. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33(3): 305-314. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.003

11. Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(2): 781-794. doi: 10.1002/jcsm.12901

12. Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., Савина М.И., Николаева Е.А. Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей. *Рос вестн перинатологии и педиатрии*. 2019, 64(1): 61-67. [Mamedov IS, Sukhorukov VS, Zolkina IV, Savina MI, Nikolaeva EA. Evaluation of mass spectrometric indicators for the differential diagnosis of inherited disorders of organic acid metabolism in children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64(1): 61-67. (in Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-61-67

13. Pawar C, Rao P, Lewis L, Moorkoth S. Development of a GC-MS bio-analytical method to detect organic acidemia in neonatal/paediatric urine sample. *Int J Pharmacy Technol*. 2016; (2): 13110-13124.

14. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Строева В.П., Никитина Е.Д. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция). *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021; 85(2): 40-51. [Rovda Yul, Minyailova NN, Stroeve VP, Nikitina ED. Protein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture). *Mother and Child in Kuzbass*. 2021; 85(2): 40-51 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10021

tein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture). *Mother and Child in Kuzbass*. 2021; 85(2): 40-51 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10021

15. Иванов Д.О., Гречаный С.В., Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. Детский церебральный паралич. Руководство по педиатрии. В 11 томах. - Санкт-Петербург, 2021; 14-20. [Ivanov DO, Grechany SV, Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV. Cerebral palsy. In the book: Guide to Pediatrics. In 11 volumes. - St. Petersburg, 2021; 14-20. (In Russ.)].

16. Иванов Д.О., Строкова Т.В., Камалова А.А., Александрович Ю.С., Таран Н.Н., Завьялова А.Н. и др. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. Санкт-Петербург. Сер. Библиотека педиатрического университета; 2020; 100. [Ivanov DO, Strokov TV, Kamalova AA, Aleksandrovich YuS, Taran NN, Zavyalova AN, et al. Diagnosis and correction of nutritional status in children with cerebral palsy. Sankt-Peterburg. Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta; 2020; 100. (In Russ.)].

17. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021; 20: 301-319. doi: 10.17179/excli2020-3239

18. Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(6): 3014. [Kochetkov AI, Klepikova MV, Ostroumova OD. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(6): 3014. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-301

19. Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus KE, et al. Afribiota Investigators. Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(36): E8489-E8498. doi: 10.1073/pnas.1806573115

20. Iddrisu I, Monteagudo-Mera A, Poveda C, Pyle S, Shahzad M, Andrews S, et al. Malnutrition and Gut Microbiota in Children. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2727. doi: 10.3390/nu13082727

21. Нельсон Д, Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Биоэнергетика и метаболизм. Бином. *Лаборатория знаний*. М., 2014. [Nelson D, Cox M. Lehninger's Fundamentals of Biochemistry. Bioenergetics and metabolism. Binomial. *Knowledge Laboratory*. М., 2014. (In Russ.)].

22. Колотьева НА, Гильмиярова ФН. Роль малых молекул в регуляции обмена веществ (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(12): 716-722. [Kolotyeva NA, Gilmiyarova FN. The role of small molecules in the regulation of metabolism (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2019; 64(12): 716-722. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-716722

23. Горбачева И.В., Кузнецова О.Ю., Гильмиярова Ф.Н., Печкуров Д.В. Оценка степени тяжести белково-энергетической недостаточности у детей: пируват как биохимический индикатор дефицита мышечной массы. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18(4): 20-26. [Gorbacheva IV, Kuznetsova OYu, Gilmiyarova FN, Pechukov DV. Evaluation of the severity of protein-energy malnutrition in children: pyruvate as a biochemical indicator of muscle mass deficiency. *Questions of practical pediatrics*. 2023; 18(4): 20-26. (In Russ.)].

Pechkurov DV. Assessment of protein-energy malnutrition severity in infants: pyruvate as a biochemical marker of low muscle mass. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(4): 20–26. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-20-26

24. Горбачева И.В., Кузнецова О.Ю., Гильмиярова Ф.Н., Печкуров Д.В., Виноградова Л.Н. Характеристики метаболического статуса детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от гестационного возраста при рождении. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(7): 405–410. [Gorbacheva IV, Kuznetsova OYu, Gilmiyarova FN, Pechkurov DV, Vinogradova LN. Characteristics of the metabolic status of children in the first year of life with protein-energy deficiency depending on gestational age at birth. *Clinical laboratory diagnostics*. 2020; 65(7): 405–410. (In Russ.).] doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-7-405-410

25. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr*. 2017; 37: 51–76. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064916

26. Li J, Cao YF, Sun XY, Han L, Li SN, Gu WQ, et al. Plasma tyrosine and its interaction with low high-density lipo-

protein cholesterol and the risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(2): 491–498. doi: 10.1111/jdi.12898

27. Norman BP, Davison AS, Hughes JH, Sutherland H, Wilson PJ, Berry NG, et al. Metabolomic studies in the inborn error of metabolism alkaptonuria reveal new biotransformations in tyrosine metabolism. *Genes Dis*. 2021; 9(4): 1129–1142. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.007

28. Раденска-Лоповок С.Г., Тимакова А.А., Кузин А.В., Мурылев В.Ю. Алкаптонурия — морфологические изменения тканей суставов. Обзор литературы и собственные наблюдения. *Архив патологии*. 2020; 82(4): 41–46. [Radenska-Lopovok SG, Timakova AA, Kuzin AV, Murylev VYu. Alkaptonuria — morphological lesions of articular tissues. Literature review and case report. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2020; 82(4): 41–46. (In Russ.).] doi: 10.17116/patol20208204141

29. Peter J, Wilson M, Sutherland H, Judd Sh, Hughes AT, Milan AM, et al. Dietary restriction of tyrosine and phenylalanine lowers tyrosinemia associated with nitisinone therapy of alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2): 259–268. doi: 10.1002/jimd.12172

Сведения об авторах

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: novikova-vp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Завьялова Анна Никитична – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: anzavjalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Яковлева Милена Николаевна – аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: milena-yakovleva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>

Струков Евгений Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей медицинской практики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: elstrukov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9059-732X>

Кукес Илья Владимирович – кандидат медицинских наук, лауреат гранта Президента РФ, врач-клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»; e-mail: ilyakukes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Лунегов Тимофей Дмитриевич – химик-аналитик ООО «ХромсистемсЛаб»; e-mail: tlunegov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7020-9446>

Information about the authors

Valeriya P. Novikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases Propaedeutics with a Course of General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: novikova-vp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Anna N. Zavjalova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Childhood Diseases Propaedeutics with a Course of General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: anzavjalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Milena N. Yakovleva – postgraduate student, the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: milena-yakovleva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>

Evgeniy L. Strukov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: elstrukov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9059-732X>

Ilya V. Kukes – Cand. Sc. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; e-mail: ilyakukes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Timofey D. Lunegov – analytical chemist, LLC «ChromsystemsLab»; e-mail: tlunegov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7020-9446>

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией