

— МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ —

УДК 616-092.11

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-88-98

*Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М.***НАРУШЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)**

Аннотация. Представлены результаты аминокислотного состава мочи у детей с нарушениями соединительной (синдромом недифференцированная дисплазия соединительной ткани- нДСТ), проживающих в Республике Саха (Якутия). Нарушения соединительной ткани связывают со сложными метаболическими изменениями, включая метаболизм аминокислот у детей. Однако имеющиеся в настоящее время данные противоречивы. Целью данного исследования явилось комплексная оценка нарушений соединительной ткани, а также сравнительный анализ уровня содержания аминокислот в моче у здоровых детей и у детей с нДСТ. Материалы и методы. В настоящее исследование были включены 524 детей, которые входили в контрольную группу и 1266 детей с синдромом недифференцированной ДСТ, включенные в экспериментальную группу. Оценка уровня аминокислот в моче у 105 детей проводили с помощью газовой хроматографии. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS, версия 22. Результаты и обсуждения. Установлено, что показатели уровня аминокислот в моче у детей позволяет получить информацию об имеющемся дисбалансе, что свидетельствует, в том числе о пищевых и метаболических нарушениях, лежащих в основе большого числа заболеваний, в том числе нарушений, связанных с соединительной тканью. Делается вывод о том, что повышенное выделение различных аминокислот с мочой у детей с синдромом недифференцированной ДСТ может быть следствием нарушения синтеза белков в результате отсутствия (или недостатка) каких-либо аминокислот в рационе питания.

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

*Nokhsorova M.A., Borisova N.V., Ammosova A.M.***CONNECTIVE TISSUE DISORDERS
AND METABOLIC CHANGES IN CHILDREN LIVING
IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**

Abstract. The article presents the results of the amino acid composition of urine in children with connective tissue disorders (undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome – uCTD) living in the Republic of Sakha (Yakutia). Connective tissue disorders are associated with complex metabolic changes, including amino acid metabolism in children. However, currently available data are contradictory. The aim of this study was a comprehensive assessment of connective tissue disorders, as well as a comparative analysis of the amino acid levels in the urine of healthy children and children with uCTD. Materials and methods. The present study included 524 children who were part of the control group and 1266 children with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome included in the experimental group. The level of amino acids in the urine of 105 children was assessed using gas chromatography. Statistical analysis was performed using the SPSS program, version 22. Results and discussion. It has been established that the levels of amino acids in the urine of children provide information on the existing imbalance, which indicates, among other things, nutritional and metabolic disorders underlying a large number of diseases, including disorders associated with connective tissue. It is concluded that increased excretion of various amino acids in the urine of children with undifferentiated CTD

syndrome may be a consequence of impaired protein synthesis due to the absence (or deficiency) of any amino acids in the diet.

Keywords: connective tissue, amino acids, urine, children, undifferentiated form of connective tissue dysplasia syndrome, nutrition, vitamin deficiency, GC-MS.

Введение. Республика Саха (Якутия) относится к регионам, где здоровье населения, в том числе детей, имеет крайне неблагоприятные показатели. Среда обитания человека здесь неразрывно связана с вечной мерзлотой и отличается своими географическими, климатическими и метеорологическими факторами [1]. Воздействие среды обитания и социальных факторов не может не вызывать значительного напряжения адаптивных механизмов организма человека, снижая его функциональную и иммунологическую реактивность [2]. Все это отражается и на темпах формирования подрастающего организма детей, и на его гармоничности. Так, уже было установлено, что более 50 % населения, проживающего в России, испытывают недостаток витамина D [3]. Это же состояние широко распространено и у детей, проживающих в Якутии, вследствие малой продолжительности светового дня и продолжительности холодного времени года, что делает практически невозможным длительное пребывание детей на свежем воздухе.

Проблемы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) широко изучаются в настоящее время, уже доказано, что ее основу составляет наследственная коллагенопатия [4]. К нарушению соединительной ткани у детей в большинстве случаев приводит прогрессирование патологического состояния разных органов и систем. Однако, в последние годы проблема дисплазии соединительной ткани обретает все большую актуальность в связи с широкой распространенностью в практике врачей-педиатров и других специалистов, прогредиентным течением, влиянием на формирование соматической патологии, приводит к снижению качества жизни детей.

В педиатрической практике принято считать, что в развитии детей любое отклонение от нормы может сопровождаться прогрессированием патологического состояния со стороны различных органов и систем. Нарушение соединительной ткани у детей является одним из таких отклонений. Так, малые аномалии сердца (МАРС) являются одними из главных висцеральных фенотипических проявлений ДСТ [5, 6, 7, 8]. Особого внимания заслуживает сочетание различных симптомов. Сколиоз позвоночника, деформация грудной клетки, т.е. проявления со стороны скелета, поражают плотную соединительную ткань [9]. У детей с ДСТ отмечается значительная выраженность снижения минеральной плотности костной ткани. В патологический процесс при ДСТ обязательно вовлекается также желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Выявлена высокая частота эзофагитов, гастродуоденитов, заболеваний кишечника при дисплазии соединительной ткани [10]. Нефроптозы и дистопии почек чаще всего проявляют изменения со стороны мочевыделительной системы у детей с ДСТ [11].

Метаболические нарушения соединительной ткани, особенно нарушенный синтез коллагена приобретают все большую актуальность в последние десятилетия [12,13]. О состоянии обмена коллагена на практике судят по уровню содержания аминокислот, таких как оксипролин и гидроксипролин в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость).

В процессе гидроксирования пролина и лизина в клетке образуются производные аминокислот – гидроксипролин и гидроксизин, играющие важную роль в состоянии и функционировании основных внеклеточных белков соединительной ткани. При ДСТ динамическое равновесие аминокислот нарушается, и изменение содержания отдельных аминокислот является специфичным для данного патологического состояния.

В связи с этим, целью настоящей работы явилось определение содержания уровня свободных и связанных аминокислот в моче у детей с различными проявлениями нарушений соединительной ткани, проживающих в Якутии.

Материалы и методы

Таблица 1 – Дизайн исследования

Этапы исследований	Материалы и методы	Общий объем исследования
I этап. Осмотр и выявление нарушений СТ у детей	Определение фенотипических нарушений. Оценка гипермобильности суставов и антропометрические исследования.	524 детей без нДСТ; 1266 детей с нДСТ
II этап. Формирование групп исследования. Клинико-инструментальные, функциональные, исследования детей с нДСТ	ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ сердца, УЗИ брюшной полости и почек, рентген.	895 детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет.
	Спектрофотометрия и газовая хроматография с масс-спектрометрией. Биохимический анализ крови, сравнительный анализ свободного и связанного оксипролина в моче у детей, а также анализ аминокислотного профиля мочи для оценки метаболических нарушений	105 детей.

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией (1969 г.) и ее более поздними поправками (2013 г.). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия, протокол № 7 от 12.05.2022). Перед включением в исследование было получено информированное согласие родителей (или законных представителей). Всего на первом этапе исследования было обследовано 1790 детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет. Исследование проводилось в муниципальных общеобразовательных бюджетных учреждениях города Якутска. Было проведено определение фенотипических нарушений у детей с нДСТ при различных степенях тяжести по общепринятым методам Т. Милковска-Димитровой и в модификации Аббакумовой Т.Н. (2006) и критериям Г. Бейтона для оценки гипермобильности суставов. Определение степени нДСТ проводилось у каждого пациента по сумме баллов, полученных при оценке фенотипа. При первой (легкой) степени дисплазии сумма баллов составляет 0-12, при второй (средней) – 13-23 балла, при третьей степени дисплазии соединительной ткани (выраженной) сумма баллов равна 24 и более. По результатам масштабного исследования были сформированы группы детей и подростков с нДСТ и без ДСТ для последующего углубленного обследования в соответствии с критериями отбора. Всем детям проводились антропометрические исследования с оценкой физического развития.

Состояние здоровья подростков оценивали по данным медицинской карты (форма 026). *Отбор проб у пациентов с нДСТ*

Для аминокислотного анализа отбиралась утренняя, средняя порция мочи исследованных пациентов. Для сбора мочи использовали стерильные вакуумные пробирки без наполнителя МиниМед 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), триптофана (Trp), валина (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) [15].

Статистическая обработка. В таблицах представлены средние данные из трех аналитических повторов и их стандартные отклонения ($\pm$ SD). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета статистического анализа в среде Microsoft Office Excel 2017. Для сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при уровне ($p < 0.05$). Факторный и корреляционный анализ количественного материала с определением коэффициента Пирсона (r) проводили с помощью пакета программ SPSS, версия 22. Статистическую обработку профилей аминокислот (тепловая карта), а также методом главных компонент и кластерный иерархический анализ корреляционной связи была проведена с помощью ресурса MetaboAnalyst (www.metaboanalyst.ca) (по состоянию на 8 июля 2024 г.).

Результаты и обсуждения

В результате комплексного исследования фенотипических нарушений соединительной ткани у детей был выявлен высокий уровень распространённости нДСТ. Нарушения выражались фенотипическими признаками легкой и средней тяжести и сопровождалась нарушением функциональной деятельности различных органов и систем организма. Проведенный факторный анализ выявил, что среди 1266 обследованных детей с нДСТ наиболее выраженные фенотипические нарушения были в виде кифоза и сколиоза. Было установлена выраженная статистическая взаимосвязь между некоторыми фенотипическими нарушениями и повышенным содержанием отдельных аминокислот в моче.

Наиболее распространенными фенотипическими признаками обследованных групп детей с нДСТ являются костно-суставные проявления: плоскостопие (54.3 %), гипермобильность суставов (44.6 %) и сандалевидная щель (40.2 %). Выявлена закономерность: чем выраженнее степень нарушения СТ у детей (2-3 степень нДСТ), тем чаще выявляются сколиоз (на 10.9 % чаще, чем у детей с 1 степенью нДСТ) и астенический тип телосложения (на 25.5 % чаще, чем у детей с 1 степенью нДСТ) и зубочелюстные нарушения. Полученные результаты, хорошо согласуются с результатами, полученными Ушницким и др., отметивших, что частыми фенотипическими признаками ДСТ, проявляющимися в зубочелюстной системе, являются дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, аномалии положения зубов и прикрепления уздечек языка и губ, зубочелюстные аномалии [16].

В результате осмотра дети были разделены на группы: I – вошли практически здоровые дети (29.27 %) и II – дети с нарушениями СТ разной степени (70.72 %). Среди детей II группы выделены дети с нДСТ с легкой степенью выраженности – 50 % детей (1 степень), и дети со средней и тяжелой степенью выраженности нДСТ (2-3 степень) – 20.72 % (от суммы осмотренных всех детей $n=1790$). Нужно отметить, что внутри II группы легкая степень выраженности нДСТ (1 степень) была диагностирована у большинства детей (70.69 %), чем 2-3 степень выраженности нДСТ (29.30 %). Результаты показывают, что 1 степень выраженности нДСТ характерна для мальчиков (59 %), более выраженные нарушения СТ (2-3 степень нДСТ) были характерны для девочек (52 %). На основании проведенных исследований, был определен средний балл ДСТ, так у I группы детей средний балл ДСТ не превышал 7.3 баллов, а у детей из II группы с 1-ой степенью выраженности нДСТ средний балл ДСТ составил 20.6 ± 2.1 , со 2-3 степенью выраженности нДСТ этот показатель был самым высоким среди всех обследуемых групп и составил 28.6 ± 2.4 . При оценке роста и веса у детей, мы обнаружили, что у детей II группы отмечался более высокий рост, чем у I группы. Так, у II группы детей (2-3 степень выраженности нДСТ) средний рост составил 159.6 ± 10.9 , что практически на 10 см выше, чем у детей I группы. При оценке веса обследованных детей, тенденция противоположная, у I группы детей средний вес был достоверно выше, чем у детей из II группы.

В результате проведенного ЭКГ у обследованных групп детей выявлено, что синусовая аритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и синдром ранней реполяризации желудочков являются доминирующими отклонениями в функционировании сердца у детей с нарушениями СТ.

В результате проведенных функциональных исследований детей с нарушениями СТ выявлен ряд характерных особенностей: у детей с легкой степенью нДСТ (1 степень) в патологический процесс в большинстве (78.8 %) случаев была вовлечена одна система (сердечно-сосудистая система). У большинства детей (67.8 %) с выраженным нарушением СТ (2-3 степень нДСТ) зарегистрированы хронические заболевания с вовлечением 3-х и более систем (сердечно-сосудистая, центрально-нервная, желудочно-кишечная и костно-суставная системы). Необходимо отметить, что использование большего количества признаков, связанных с особенностями строения и функционирования внутренних органов и систем, позволило более точно и полно провести диагностику нДСТ у обследованных детей, что потребовало больших временных затрат и охвата большой выборки детей.

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. В частности, среди аминокислот, содержащихся в свободной форме в моче у детей экспериментальной группы достоверно выше были содержания Ser, Thr и 5-оксипролина ($p < 0.05$). Гидроксипролин в моче у здоровых детей отсутствовал. В работе Рахматуллиной З.А. [10] установлено значительное повышение в сыворотке крови содержания оксипролина у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы на фоне синдрома нарушения СТ в период выраженных проявлений диспластикозависимой патологии внутренних органов. При этом суточная экскреция оксипролина с мочой повышалась, а уровень кератансульфатов в моче резко снижался независимо от того, в какой системе организма преобладали изменения [10]. По данным Т.И. Кадуриной [17], повышение количества оксипролина в суточной моче коррелирует с тяжестью дисплазии соединительной ткани и повышенным содержанием других аминокислот в крови – гидроксипролина, лизина, пролина. В нашем исследовании повышенная экскреция с мочой свободного оксипролина прямо коррелирует с повышенным содержанием серина и треонина в моче ($r = 0.72$; $p < 0.05$).

Другой, не менее важный, биологический маркер нарушения соединительной ткани является гидроксипролин, составляющий небольшую часть (12-14 %) аминокислотных остатков коллагена. При его определении следует учитывать, что он также входит в состав C1-субкомпонента комплемента, пропептида проколлагена (5 % от общего состава аминокислот), в меньшем количестве содержится в эластине и ацетилхолинэстеразе, что, в известной степени, может искажать получаемые результаты. Тем не менее, при обострении гастроуденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей наблюдается значительный рост уровня фракций гидроксипролина в моче, причем наибольший – при язвенной болезни [10]. В нашем исследовании анализ фракций данной аминокислоты показал наличие в моче свободного гидроксипролина в экспериментальной группе детей, также данная аминокислота обнаруживалась в белках мочи – 0.2 мкг/мл. 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 экспериментальной группы принадлежит изменениям со стороны желчного пузыря. В рамках проведенного исследования, было выявлено, что у большинства (84 %) детей экспериментальной группы обнаружена дискинезия желчевыводящих путей, у большинства детей данной группы присутствовала деформация желчного пузыря, уплотнение стенок желчного пузыря было у 9 детей, что составляет 23.7 %, у троих детей желчный пузырь S-образной формы.

Повышении уровня гидроксипролина у детей с ДСТ в настоящем исследовании, соответствуют и вполне согласуются с более ранним данным Vargason et al. (2018) [18]. Кроме того, другое исследование также выявило повышенный уровень гидроксипролина в моче у детей с ДСТ по сравнению с обычно развивающейся контрольной группой [19]. Учитывая связь между уровнем гидроксипролина и повреждением коллагена, можно предположить нарушение метаболизма коллагена у экспериментальной группы детей с ДСТ.

ГХ-МС анализ аминокислотного состава в белках мочи выявил присутствие 23 индивидуальных компонентов у детей из контрольной группы и 24 компонентов – экспериментальной. Абсолютное содержание связанных аминокислот было в 2.7 раза выше у детей экспериментальной 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 экспериментальной 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 достоверно выше ($p < 0.05$), чем в группе сравнения, что еще раз подчеркивает о перенасыщении мочи различными субстанциями и, как следствие, наличие данной патологии.

Нами также был проведен анализ пищевого рациона исследуемых групп. Большинство (80 %) детей экспериментальной 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 принимавших 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 [20].

Некоторые исследования подтверждают, что при недостатке изолейцина в организме ребенка теряется мышечная масса, нарушаются функции почек и щитовидной железы. С помощью инструментального исследования органов мочевыделительной системы у 26 % детей экспериментальной группы было выявлено уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы и у троих детей поставлен диагноз дисметаболическая нефропатия, в тоже время содержание изолейцина в моче в 4.3 раза превышало аналогичные показатели в контрольной группе детей ($p < 0.05$).

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 экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$). В составе свободных аминокислот в моче данное соединение (Gly) достоверно не различалось между двумя исследуемыми группами.

В работе Москалюк с соавт. при исследовании метаболизма аминокислот в крови и моче у 81 детей с ДСТ было выявлено, что у 73 детей (90.1 ± 3.3 %) изменения содержания пролина, который также, как и гидроксипролин входит в состав коллагена и эластина [21]. В нашем исследовании, содержание пролина достоверно было выше у экспериментальной группы детей с ДСТ по сравнению с контрольной группой, что отражает нарушение их 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. Следует 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 в организме и для уточнения диагноза нДСТ у детей.

Полученный набор данных был обработан методом анализа главных компонент (РСА). Выявлено, что полученные данные по степени нарушений нДСТ кластеризовались таким образом, что контрольная группа детей и дети с легкой степенью нДСТ (1-ой степенью) сгруппировались вместе и отдельно кластеризовались дети со средней и тяжелой степенью нДСТ (2-3 степень нДСТ). Необходимо отметить, что при исследовании свободных аминокислот в моче и связанных аминокислот в белках мочи сгруппировались в разные области графика щитов, это свидетельствует о существенных различиях в профиле аминокислот в зависимости от степени нарушений СТ между исследованными группами детей. В целом, метод главных компонент показал, что чем выше степень нарушения СТ у детей, тем они будут на графике щитов дальше группироваться от контрольной группы и ближе со средней степенью нДСТ, что указывает на существенные отличия в этих группах.

Проведенный корреляционный анализ по Пирсону выявил наличие взаимосвязи между средней и тяжелой степенью нДСТ (2-3 степень) с нарушениями та-кими как кифоз ($r=0.73$), сколиоз ($r=0.79$), с заболеваниями ССС ($r=0.72$), 5-оксипролин ($r=0.63$), гидроксипролин ($r=0.81$), гипермобильность суставов ($r=0.56$), открытое овальное окно ($r=0.61$), килевидная грудная клетка ($r=0.59$). Мы полагаем, что все это свидетельствует о системной характере поражений различных органов и систем при врожденной коллагенопатии.

Заключение.

Изучение повышенного выделения различных аминокислот с мочой у детей с синдромом недифференцированная ДСТ может внести вклад в понимание механизмов нарушения синтеза 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.

Литература

1. Timofeev L. F. Morbidity in the Central Economic Zone of the Sakha Republic (Yakutia). / L. F. Timofeev, P. G. Petrova, N. V. Borisova, L. K. Turkebaeva, A. L. Timofeev // Yakut medical journal. 2019; (65):58-60. [Timofeev L. F. Morbidity in the Central Economic Zone of the Sakha Republic (Yakutia). / L. F. Timofeev, P. G. Petrova, N. V. Borisova, L. K. Turkebaeva, A. L. Timofeev // Yakut medical journal. 2019; (65):58-60. (In Russ)]
2. Гудков А. Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: Обзор литературы / А. Б. Гудков, О. Н. Попова, Н. Б. Лукманова // Экология человека. 2012; (1):12-17 [Gudkov A. B. Ekologo-fiziologicheskaya harakteristika klimaticheskikh faktorov Severa: Obzor literatury / A. B. Gudkov, O. N. Popova, N. B. Lukmanova // Ekologiya cheloveka. 2012; (1):12-17. (In Russ)].
3. Kozlov A. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and «modernized» way of life / A. Kozlov, Y. Khabarova, G. Vershubsky, Y. Ateeva, V. Ryzhaenkov // International journal of circumpolar health. 2014;(73): 26038. <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038> [Kozlov A. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and “modernized” way of life / A. Kozlov, Y. Khabarova, G. Vershubsky, Y. Ateeva, V. Ryzhaenkov // International journal of circumpolar health. 2014;(73): 26038. <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038> (In Russ)]

4. Земцовский Э. В. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Реева, Е. Б. Лунёва, Н. Н. Парфенова, А. С. Рудой, Е. Л. Беляева, М. Ю. Лобанов // Трансляционная медицина. 2015;(2):73-82. [Zemcovskij E. V. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani / E. V. Zemcovskij, E. G. Malev, S. V. Reeva, E. B. Lunyova, N. N. Parfenova, A. S. Rudoj, E. L. Belyaeva, M. YU. Lobanov // Translyacionnaya medicina. 2015;(2):73-82. (In Russ)]
5. Lazzzerini P. E. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview / P. E. Lazzzerini, P. L. Capecchi, F. Guideri, M. Acampa, M. Galeazzi, F. Laghi Pasini // Autoimmunity reviews. 2006;(5):306-313. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.002> [Lazzzerini P. E. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview / P. E. Lazzzerini, P. L. Capecchi, F. Guideri, M. Acampa, M. Galeazzi, F. Laghi Pasini // Autoimmunity reviews. 2006;(5):306-313. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.002>]
6. Janiec I. Quality of life of children with mitral valve prolapse / I. Janiec, B. Werner, J. Sieminska, U. Ravens-Sieberer // Quality of life research. 2011;(20):537-541. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9780-8> [Janiec I. Quality of life of children with mitral valve prolapse / I. Janiec, B. Werner, J. Sieminska, U. Ravens-Sieberer // Quality of life research. 2011;(20):537-541. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9780-8>]
7. Liu K. Connective tissue disease as a challenge in heart failure: Three case reports / K. Liu, X. Li, D. Li // Medicine. 2024;(103):e36885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036885> [Liu K. Connective tissue disease as a challenge in heart failure: Three case reports / K. Liu, X. Li, D. Li // Medicine. 2024;(103):e36885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036885>]
8. Plastiras S. C. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders / S. C. Plastiras, H. M. Moutsopoulos // Arrhythmia & electrophysiology review. 2021;(10):17-25. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.43> [Plastiras S. C. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders / S. C. Plastiras, H. M. Moutsopoulos // Arrhythmia & electrophysiology review. 2021;(10):17-25. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.43>]
9. Nikolenko V. N. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders / V. N. Nikolenko, M. V. Oganessian, A. D. Vovkogan, Yu Cao, A. A. Churganova, M. A. Zolo-tareva, E. E. Achkasov, M. V. Sankova, N. A. Rizaeva, M. Y. Sinelnikov // BMC Musculoskelet Disord. 2020;(21):660. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0 [Nikolenko V. N. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders / V. N. Nikolenko, M. V. Oganessian, A. D. Vovkogan, Yu Cao, A. A. Churganova, M. A. Zolo-tareva, E. E. Achkasov, M. V. Sankova, N. A. Rizaeva, M. Y. Sinelnikov // BMC Musculoskelet Disord. 2020;(21):660. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0 (In Russ)]
10. 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. [Rahmatullina Z.A. Soedinitel'notkannnye displazii u detej s hronicheskimi zabolevanijami zheludочно-kishechnogo trakta i organov mochevoj sistemy. avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M. 2009:24. (In Russ)]
11. Dousa K. M. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis / K.M. Dousa, K. Khan, B. Alencherry, L. Deng, R. A. Salata // Clin Case Rep.2018;(6):1478-1480. DOI: 10.1002/ccr3.1639. [Dousa K. M. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis / K.M. Dousa, K. Khan, B. Alencherry, L. Deng, R. A. Salata // Clin Case Rep.2018;(6):1478-1480. DOI: 10.1002/ccr3.1639.]
12. Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / O. Boyarchuk // Reumatologia. 2020;(58):21-25. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.93509> [Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / O. Boyarchuk // Reumatologia. 2020;(58):21-25. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.93509>]
13. Lisevick A. Nutrition and connective tissue disease / A. Lisevick, J. Hooper, N. Shahriari, J. Lu // Clinics in dermatology. 2022;(40):166-172. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.010> [Lisevick A. Nutrition and connective tissue disease / A. Lisevick, J. Hooper, N. Shahriari, J. Lu // Clinics in dermatology. 2022;(40):166-172. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.010>]

14. Нохсорова М.А. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), по результатам лабораторно-инструментальных исследований / М.А. Нохсорова, Н.В. Борисова, А.М. Аммосова // Современные проблемы науки и образования. 2021;(3):154. DOI 10.17513/spno.30896. – EDN ZDPMBK [Nohsorova M.A. Proyavleniya nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani u detej, prozhivayushchih v Respublike Saha (Yakutiya), po rezul'tatam laboratorno-instrumental'nyh issledovaniy / M.A. Nohsorova, N.V. Borisova, A.M. Ammosova // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021;(3):154. DOI 10.17513/spno.30896. – EDN ZDPMBK (In Russ)]

15. Leeuwenburgh C. Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo // C. Leeuwenburgh, P.A. Hansen, J.O. Holloszy, J.W. Heinecke // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1999;(276):128-135. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128> [Leeuwenburgh C. Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo // C. Leeuwenburgh, P.A. Hansen, J.O. Holloszy, J.W. Heinecke // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1999;(276):128-135. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128>]

16. Ушницкий И. Д. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / И. Д. Ушницкий, Е. Ю. Никифорова, А. М. Аммосова, А. С. Черемкина, Е. Ю. Агафонова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. 2015;(12):124-128. [Ushnickij I. D. Stomatologicheskij status detej s displaziej soeditel'noj tkani, prozhivayushchih v Respublike Saha (Yakutiya) / I. D. Ushnickij, E. YU. Nikiforova, A. M. Ammosova, A. S. Chermkina, E. YU. Agafonova // Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova. 2015;(12):124-128. (In Russ)]

17. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. С. Петербург: Элби. 2009:704 с. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displaziya soedinitel'noj tkani: Rukovodstvo dlya vrachej. S. Peterburg: Elbi. 2009:704 s. (In Russ)]

18. Vargason T. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers // T. Vargason, U. Kruger, D.L. McGuinness, J.B. Adams, E. Geis, E. Gehn, J. Hahn // Research in Autism Spectrum Disorders. 2018;(50): 60-72. [Vargason T. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers // T. Vargason, U. Kruger, D.L. McGuinness, J.B. Adams, E. Geis, E. Gehn, J. Hahn // Research in Autism Spectrum Disorders. 2018;(50): 60-72.]

19. Liu A. Altered urinary amino acids in children with autism spectrum disorders / A. Liu, W. Zhou, L. Qu, F. He, H. Wang, Y. Wang, M. Wang. // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2019;(13):7. doi: 10.3389/fncel.2019.00007. [Liu A. Altered urinary amino acids in children with autism spectrum disorders / A. Liu, W. Zhou, L. Qu, F. He, H. Wang, Y. Wang, M. Wang. // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2019;(13):7. doi: 10.3389/fncel.2019.00007.]

20. Мазанова Н.Н. Оценка состояния аминокислотного спектра мочи у детей и подростков под влиянием молочного продукта «Формула Роста Стандарт» / Н.Н. Мазанова, Ю.Ж. Горелова, М.И. Баканов, Е.М. Васильева, Т.А. Летучая // Российский медицинский журнал. 2018;(24):242-248. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-242-248> [Mazanov N.N. Ocenka sostoyaniya aminokislotnogo spektra mochi u detej i podrostkov pod vliyaniem molochnogo produkta «Formula Rosta Standart» / N.N. Mazanova, YU.ZH. Gorelova, M.I. Bakanov, E.M. Vasil'eva, T.A. Letuchaya // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2018;(24):242-248. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-242-248> (In Russ)]

21. Москалюк О.Н. Особенности метаболизма аминокислот у детей с дисплазией соединительной ткани / О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая, А.В. Налетов // Медико-социальные проблемы семьи. 2020;(4):27-30. – EDN RAKNLH. [Moskalyuk O.N. Osobennosti metabolizma aminokislot u detej s displaziej soedinitel'noj tkani / O.N. Moskalyuk, L.F. Chalaya, A.V. Naletov // Mediko-social'nye problemy sem'i. 2020;(4):27-30. – EDN RAKNLH. (In Russ)]

References

1. Timofeev L. F., Petrova P.G., Borisova N.V. et al. Morbidity in the Central Economic Zone of the Sakha Republic (Yakutia). *Yakut medical journal*, 2019; 65:58–60.
2. Gudkov A. B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological and physiological characteristics of climatic factors of the North: Literature review. *Human ecology*, 2012; 1:12–17. (In Russian)
3. Kozlov A., Khabarova Y., Vershubsky G. et al. Vita-min D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and “mod-ernized” way of life. *International journal of circumpolar health*, 2014; 73:26038. <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038>.
4. Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Reeva S.V. et al. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders. *Translational medicine*, 2015; 2:73–82. (In Russian)
5. Lazzarini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. et al. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. *Autoimmunity reviews*, 2006; 5:306–313. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.002>
6. Janiec I., Werner B., Siemi J. et al. Quality of life of children with mitral valve prolapse. *Quality of life research*, 2011; 20; 537–541. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9780-8>.
7. Liu K. Connective tissue disease as a challenge in heart failure: Three case reports. *Medicine*, 2024; 103: e36885. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036885>.
8. Plastiras S.C., Moutsopoulos H.M. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 2021; 10:17–25. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.43>.
9. Nikolenko V.N., Oganesyanyan M.V., Vovkogan A.D. et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020; 21: 660. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0.
10. Rakhmatullina Z.A. Connective tissue dysplasia in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract and urinary system. author’s abstract. diss. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2009. 24 p. (In Russian)
11. Dousa K.M., Khan K., Alencherry B. et al. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis. *Clin Case Rep*, 2018; 6: 1478–1480. DOI: 10.1002/ccr3.1639.
12. Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Reumatologia*. 2020; 58:21–25. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.93509>
13. Lisevick A., Hooper J., Shahriari N. et al. Nutrition and connective tissue disease. *Clinics in dermatology*, 2022; 40:166–172. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.010>
14. Nokhsorova M.A., Borisova N.V., Ammosova A.M. Manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in children living in the Republic of Sakha (Yakutia), according to the results of laboratory and instrumental studies. *Modern problems of science and education*, 2021; 3: 154. DOI 10.17513/spno.30896. (In Russian)
15. Leeuwenburgh C., Hansen P.A., Holloszy J.O. et al. Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1999; 276(1): 128–135. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128>.
16. Ushnitsky I. D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M. et al. Dental status of children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik of the North-Eastern Federal University*, 2015; 12(2): 124–128. (In Russian)
17. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia: A guide for doctors. St. Petersburg: Elbi, 2009: 704. (In Russian)
18. Vargason T., Kruger U., McGuinness D.L. et al. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2018; 50: 60–72.
19. Liu A., Zhou W., Qu L. et al. Altered urinary amino acids in children with autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019; 3(7). doi: 10.3389/fncel.2019.00007.
20. Mazanova, N.N., Gorelova Yu.Zh., Bakanov M.I. et al. Assessment of the state of the amino acid spectrum of urine in children and adolescents under the influence of the dairy product “Formula Growth Standard”. *Russian*

Medical Journal, 2018; 24(5): 242–248. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-242-248> (In Russian)

21. Moskalyuk O.N., Chalay L.F., Naletov A.V. Features of amino acid metabolism in children with connective tissue dysplasia. Medico-social problems of the family, 2020; 4:27–30. (In Russian)

Сведения об авторах

НОХСОРОВА Мария Артемовна – mnokhsorova@mail.ru, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел: +7-924-663-09-55, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института СВФУ

БОРИСОВА Наталья Владимировна – borinat@yandex.ru, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел: +7-924-166-96-83, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского института СВФУ

АММОСОВА Аэлита Михайловна – aelmma@yandex.ru, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел: +7-914-103-99-44, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней медицинского института СВФУ

Author information

NOKHSOROVA Maria Artemovna – mnokhsorova@mail.ru, Russia, Yakutsk, st. Oyunskogo 27, tel: +7-924-663-09-55, Assistant Lecturer, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

BORISOVA Natalia Vladimirovna – borinat@yandex.ru, Russia, Yakutsk, st. Oyunskogo 27, tel: +7-924-166-96-83, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University
AMMOSOVA Aelita Mikhailovna, aelmma@yandex.ru, Russia, Yakutsk, st. Oyunskogo 27, tel.: +7-914-103-99-44, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University