

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ МОЧИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ нДСТ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

М.А. Нохсорова ✉, *Н.В. Борисова*, *А.М. Аммосова*

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,

г. Якутск, Российская Федерация

✉ mnokhsorova@mail.ru

Аннотация

Взаимосвязь между аминокислотами мочи и патофизиологическими механизмами формирования нДСТ у детей разных возрастов все еще остается актуальным для ранней диагностики. Цель исследования – выявить этапы формирования недифференцированной формы ДСТ у детей раннего школьного (7–10 лет) и подросткового (11–15 лет) возраста путем определения аминокислотного состава мочи. Проведено сравнительное исследование аминокислотного профиля мочи детей младшего школьного (7–10 лет) и подросткового возраста (11–16 лет) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ). Все дети проживают в Республике Саха (Якутия). У детей младшего школьного возраста по мере усугубления нарушений соединительной ткани (СТ) (от 1 степени ко 2-3 степени нДСТ) было выявлено повышенное содержание не только биомаркеров нарушений СТ, таких как 5-оксипролин и гидроксипролин, но и аминокислот, таких как глицин, пролин, серин и треонин, принимающих участие в реакциях гидроксирования и синтеза белков межклеточного матрикса, что может свидетельствовать о раннем нарушении аминокислотного обмена, лежащего в основе нарушений, связанных с соединительной тканью. Установлены группы аминокислот, которые подверглись наибольшим изменениям у детей разного возраста с нДСТ: аминокислоты, связанные с метаболизмом коллагена (глицин, пролин, гидроксипролин и 5-оксипролин), разветвленные аминокислоты (валин, лейцин, изолейцин), кислые аминокислоты (аспартат, глутамат) и аминокислоты ароматического ряда (фенилаланин, тирозин). Результаты исследования вносят определенный вклад в развитие современных представлений об особенностях формирования адаптивных реакций организма, проживающего в экстремальных условиях среды обитания.

Ключевые слова: соединительная ткань, аминокислотный профиль, моча, дети, дисплазия соединительной ткани, оксипролин.

Для цитирования: Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Сравнительное исследование аминокислотного профиля мочи при формировании нДСТ у детей младшего школьного и подросткового возраста. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences». 2025;(4):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2025-4-96-105>

A COMPARATIVE STUDY OF THE AMINO ACID PROFILE OF URINE DURING THE DEVELOPMENT OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA (UCTD) IN PRIMARY SCHOOL-AGED AND ADOLESCENT CHILDREN

Maria A. Nokhsorova✉, *Natalia V. Borisova*, *Aelita M. Ammosova*

M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,

Yakutsk, Russian Federation

✉ mnokhsorova@mail.ru

Abstract

The relationship between urinary amino acids and the pathophysiological mechanisms of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) development in children of different ages remains relevant for early diagnosis. The aim of the study was to identify the stages of development of undifferentiated CTD in early school-age children (7–10 years) and adolescents (11–15 years) by determining the amino acid composition of urine. A comparative study of the urine amino acid profile was conducted in children with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) of primary school age (7–10 years) and adolescents (11–16 years) living in the Sakha Republic (Yakutia). In primary school-aged children, as connective tissue (CT) disorders worsened (from grade 1 to grades 2-3 uCTD), elevated levels of not only CT disorder biomarkers such as 5-hydroxyproline and hydroxyproline were detected, but also amino acids such as glycine, proline, as well as serine and threonine, which participate in hydroxylation reactions and the synthesis of extracellular matrix proteins. This may indicate an early disturbance of amino acid metabolism underlying connective tissue disorders. The following groups of amino acids were identified that underwent the greatest changes in children of different ages with uCTD: amino acids associated with collagen metabolism (glycine, proline, hydroxyproline, and 5-hydroxyproline), branched-chain amino acids (valine, leucine, isoleucine), acidic amino acids (aspartate, glutamate), and aromatic amino acids (phenylalanine, tyrosine). The results of the study make a definite contribution to the development of modern ideas about the peculiarities of the formation of adaptive reactions of an organism living in extreme environmental conditions.

Keywords: connective tissue, amino acid profile, urine, children, connective tissue dysplasia, hydroxyproline

For citation: Nokhsorova M.A., Borisova N.V., Ammosova A.M. A comparative study of the amino acid profile of urine during the development of undifferentiated connective tissue dysplasia in primary school children and adolescents. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2025;(4):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2025-4-96-105>

Введение

Экстремальность климатогеографических условий в Республике Саха (Якутия), зона вечной мерзлоты, недостаточная инсоляция оказывают специфическое воздействие как на темпы формирования подрастающего организма, так и на его гармоничность. Любое нарушение нормального хода развития организма может привести к возникновению патологических изменений в работе отдельных органов или систем. Одним из таких нарушений выступают патологические состояния соединительной ткани (СТ), являющейся одной из самых распространенных в организме, составляя до 60–90 % массы многих органов, и выполняющей структурообразующую, защитную и трофические функции [1].

Фенотипическое разнообразие нарушений СТ, обусловленное многофакторностью патогенетических механизмов (дефекты матричных белков или ферментов, их посттрансляционные модификации, срывы сигнальных путей, дисбаланс деградации/неогенеза матрикса, окислительные стрессы и митохондриальная дисфункция, нарушения метаболизма аминокислот), в значительной степени затрудняет диагностический поиск [2, 3].

Несмотря на возросший интерес к качественному и количественному составу аминокислот у детей с нарушениями СТ и у здоровых, результаты ранее опубликованных исследований

остаются до сих пор спорными. В большинстве предыдущих исследований основное внимание обращалось на биомаркер нарушениях СТ-5-оксипролина (гидроксипролин), тогда как другим аминокислотам не было уделено должного внимания, также не оценивали корреляционные связи между данными метаболитами (аминокислоты) плазмы или мочи и клинико-фенотипическими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) [4, 5, 6]. В литературе отсутствуют сравнительные исследования аминокислотного профиля мочи при формировании нДСТ у детей младшего школьного и подросткового возраста.

В мировой и отечественной литературе взаимосвязь между аминокислотами мочи и патофизиологическими механизмами формирования нДСТ у детей разных возрастов все еще остается недостаточно изученной, и обоснование использования современных физико-химических методов для ранней диагностики нДСТ является актуальным на современном этапе развития персонализированной медицины.

Цель исследования: выявить этапы формирования недифференцированной формы ДСТ у детей раннего школьного (7–10 лет) и подросткового (11–15 лет) возраста путем определения аминокислотного состава мочи.

Материалы и методы исследования

Проведение исследования было согласовано с принципами надлежащей клинической (ГОСТ Р 52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики и утверждено на заседании НТС Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Критериями включения в исследование явились: дети младшего школьного возраста (7–10 лет) ($n=71$) и подросткового школьного возраста (11–16 лет) ($n=72$), имеющие недифференцированную форму дисплазии соединительной ткани (всего $n=143$); критериями невключения явились дети с дифференцированной формой дисплазии соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса – Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез), дети с тяжелыми нарушениями ритма сердца, с пороками сердца.

Количество свободного и связанного оксипролина (маркера нарушения коллагена) в моче определяли спектрофотометрическим методом Stegmann (1958) в модификации Шараева и др. [7]. Аминокислотный анализ мочи был проведен с помощью хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) для оценки метаболических нарушений. С целью исключения влияния алиментарного фактора на уровень содержания аминокислот за 3 дня до взятия анализа мочи из рациона исключали желатиносодержащую пищу, свеклу, морковь, чернику, голубику и другие продукты, способные изменять окраску мочи.

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: аланина (Ala), аспарагина (Asn), аспартата (Asp), глутамата (Glu), глицина (Gly), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Meth), орнитина (Orn), фенилаланина (Phe), пролина (Pro), серина (Ser), треонина (Thr), триптофана (Trp), валина (Val), 2-аминомалоновой кислоты, 5-оксипролина, гидроксипролина, L-5-гидроксириптофана, гидроксириптофана, тирозина, норлейцина, цистеина (Cys), орнитина (Orn) – определяли с помощью газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США).

Статистический анализ данных проведен с использованием статистического пакета статистического анализа в среде Microsoft Office Excel 2010 и SPSS, версия 22. Для анализа распределения количественных переменных использовался критерий Шапиро–Уилка. В случае нормальности распределения данные были представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Для сравнения двух независимых групп с хотя бы одной переменной, не подчиняющейся нормальному распределению, применялся U -критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость различий прини-

малась при уровне $p \leq 0,05$. При нормальном распределении переменных для оценки различий между средними использовали парный двухвыборочный t-критерий.

Результаты и обсуждение

Было проведено исследование биохимических показателей крови и мочи отобранных детей разного школьного возраста ($n=72$ младший школьный возраст и $n=71$ подростковый возраст). Практически у всех детей показатели железа, щелочной фосфатазы и общего билирубина находились в пределах референтных для возраста значений (железо 7-30 мкмоль на литр; щелочная фосфатаза 129-468 Ед/л; общий билирубин 3,5–25 мкмоль/л), кроме показателя общего кальция (референтное значение общего кальция 2,15–2,5 ммоль/л). Между группами сравнения были достоверные различия (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели биохимического анализа крови и содержание свободного и связанного оксипролина в моче у детей младшего школьного возраста (7-10 лет) с нДСТ (n=72)

Table 1

Blood biochemistry parameters and the content of free and bound hydroxyproline in urine in primary school-aged children (7–10 years) with uCTD (n=72)

Показатели	Младший школьный возраст, 7-10 лет (n=72)		
	I группа (n=24)	II группа	
		нДСТ 1 степени (n=26)	нДСТ 2-3 степени (n=22)
Кальций общий (мМ)	2,34±0,05 ^a	1,32±0,09 ^b	1,43±0,04 ^b
Железо (нмоль/л)	19,79±1,31 ^a	13,89±2,57 ^b	7,32±1,33 ^c
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	250,4±24,76 ^a	195,7±10,95 ^b	214,8±12,21 ^{ab}
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,17±1,97 ^b	14,90±2,52 ^b	19,47±2,33 ^a
Свободный оксипролин (мкмоль/л)	47,75±3,45 ^b	63,57±5,67 ^a	66,25±5,72 ^a

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови и содержание свободного и связанного оксипролина в моче у детей подросткового школьного возраста (11-16 лет) с нДСТ (n=71)

Table 2

Blood biochemistry parameters and the content of free and bound hydroxyproline in urine in school-age adolescents (11–16 years) with uCTD (n=71)

Показатели	Подростковый школьный возраст, 11-16 лет (n=71)		
	I группа (n=27)	II группа	
		нДСТ 1 степени (n=21)	нДСТ 2-3 степени (n=23)
Кальций общий (мМ)	2,40±0,11 ^a	1,12±0,12 ^b	1,01±0,04 ^b
Железо (нмоль/л)	26,13±5,01 ^a	15,60±2,23 ^b	6,04±0,62 ^c
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	319,2±90,01 ^a	201,4±14,03 ^b	180,1±7,96 ^{bc}
Общий билирубин (мкмоль/л)	22,02±1,03 ^a	6,36±1,04 ^b	4,56±0,94 ^b
Свободный оксипролин (мкмоль/л)	39,12±1,89 ^c	80,22±2,88 ^b	95,01±5,04 ^a

У подростков снижение кальция более выражено, что может быть обусловлено повышенными потребностями кальция в период пубертата при недостаточном его поступлении и

нарушении метаболизма у больных нДСТ. В обеих возрастных группах отмечается тенденция к снижению железа, однако у подростков уровень железа при тяжёлых формах нДСТ минимален, что может способствовать развитию анемического синдрома. Активность щелочной фосфатазы ниже у подростков с тяжёлой нДСТ, что свидетельствует о торможении костного обмена по мере взросления. Билирубин: тенденции противоположны в младшей и старшей группах, что, вероятно, связано с возрастными особенностями детоксикационной функции печени. Свободный оксипролин: отмечается резкий возрастной градиент. Так, у подростков с нДСТ 2-3 степени он почти в 1,5 раза выше, чем у младших школьников, что указывает на прогрессирующее усиление распада коллагеновых волокон с возрастом.

Биохимические показатели крови и уровень оксипролина в моче изменяются при нДСТ у детей всех возрастов. Основные тенденции включают снижение кальция, железа и активности щелочной фосфатазы, а также повышение уровня свободного оксипролина – маркера катаболизма коллагена. С возрастом выраженность нарушений усиливается, особенно по показателям кальция и оксипролина. Эти данные подтверждают наличие прогрессирующих метаболических изменений при нДСТ и могут рассматриваться как биохимические маркеры тяжести соединительнотканной дисплазии.

Анализ распределения показателей мочи показал следующие результаты: в I группе обследованных детей содержание оксипролина в моче не превышало референтное значение нормы, но отмечались результаты, в которых содержание оксипролина было ниже референтного значения – 12,5 % (n=6) (рис. 1).

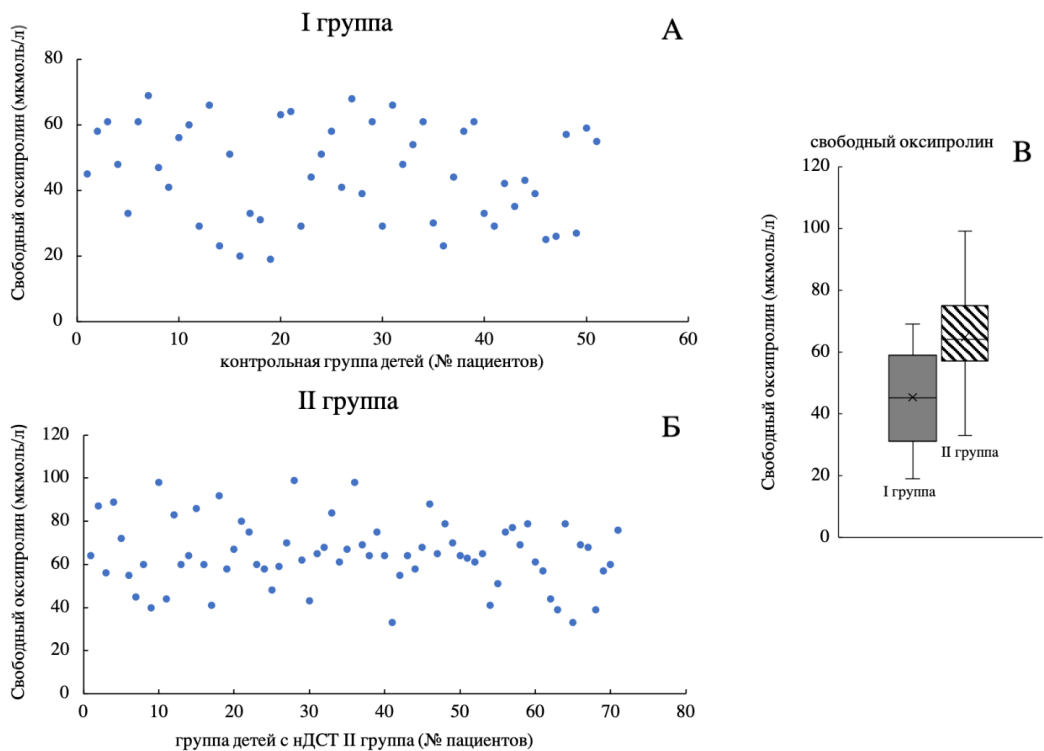


Рис. 1. Распределение уровня содержания свободного оксипролина в моче у обследованных детей I (А) и II групп (Б) разных возрастов и среднее содержание свободного оксипролина в моче, $\mu\text{моль/л} \pm \text{SD}$ (Б)

Fig. 1. Distribution of the level of free hydroxyproline in urine in examined children of groups I (A) and II (B) of different ages and the average content of free hydroxyproline in urine, $\mu\text{mol/l} \pm \text{SD}$ (B)

У детей младшей возрастной группы выявлено повышение содержания свободных аминокислот в моче по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Суммарное содержание свободных аминокислот увеличивалось с $2,96 \pm 0,30$ мкг/мл в контроле до $4,15 \pm 0,42$ мкг/мл при нДСТ 1 степени и $7,08 \pm 0,71$ мкг/мл при нДСТ 2–3 степени (повышение в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой детей). Наиболее выражено возрастали уровни 5-оксипролина (с 0,05 до 3,22 мкг/мл), гидроксипролина (появление в моче только у больных детей) и серина, что отражает активацию катаболизма коллагеновых волокон.

Содержание аланина, треонина и изолейцина также увеличивалось, что может свидетельствовать об усилении аминоразложения и вовлечении мышечного белка в энергетические реакции. Одновременно наблюдалось снижение аспарагина и 2-аминомалоновой кислоты, указывающее на нарушения трансминирования и аминокислотного баланса.

Таблица 3

**Содержание свободных аминокислот в моче (мкг/мл)
у детей младшего школьного возраста (7–10 лет)**

Table 3

Free amino acid levels in urine (µg/ml) in primary school children (7–10 years)

Аминокислоты	младший школьный возраст (7–10 лет) (n=72)		
	I группа, (n=24), контроль	II группа (n=48)	
		нДСТ 1 степени (n=26)	нДСТ 2-3 степени (n=22)
Аланин	$0,37 \pm 0,04^b$	$0,42 \pm 0,06^a$	$0,49 \pm 0,08^a$
Глицин	$0,20 \pm 0,02^a$	$0,16 \pm 0,03^b$	$0,19 \pm 0,03^a$
Валин	$0,10 \pm 0,01^c$	$0,15 \pm 0,02^b$	$0,18 \pm 0,03^a$
Лейцин	$0,13 \pm 0,02^a$	$0,05 \pm 0,01^b$	$0,04 \pm 0,01^b$
Изолейцин	$0,09 \pm 0,02^c$	$0,14 \pm 0,02^b$	$0,33 \pm 0,05^a$
Серин	$0,98 \pm 0,01^c$	$1,26 \pm 0,13^b$	$1,67 \pm 0,17^a$
Треонин	$0,19 \pm 0,02^c$	$0,32 \pm 0,04^b$	$0,41 \pm 0,05^a$
2-аминомалоновая кислота	$0,65 \pm 0,06^a$	$0,41 \pm 0,05^b$	$0,33 \pm 0,04^c$
5-оксипролин	$0,05 \pm 0,01^c$	$1,08 \pm 0,11^b$	$3,22 \pm 0,32^a$
Аспарагин	$0,21 \pm 0,02^a$	$0,18 \pm 0,02^a$	$0,18 \pm 0,02^a$
Гидроксипролин	отсут. ^c	$0,01 \pm 0,003^b$	$0,04 \pm 0,008^a$
Сумма	$2,96 \pm 0,30^c$	$4,15 \pm 0,42^b$	$7,08 \pm 0,71^a$
Аминокислоты, связанные с метаболизмом коллагена	$0,25 \pm 0,03^c$	$1,25 \pm 0,13^b$	$3,45 \pm 0,35^a$
Разветвлённые аминокислоты	$0,32 \pm 0,03^b$	$0,34 \pm 0,04^b$	$0,55 \pm 0,06^a$

У подростков спектр аминокислотных изменений был сходным, однако имел более выраженный количественный характер (табл. 4). Суммарное содержание свободных аминокислот увеличилось с $3,33 \pm 0,29$ мкг/мл у здоровых до $6,98 \pm 0,70$ мкг/мл при нДСТ 1 степени и $15,71 \pm 1,59$ мкг/мл при нДСТ 2-3 степени (повышение почти в 5 раз по сравнению с контрольной группой детей).

Особенно заметно возрастали концентрации 5-оксипролина (с 0,1 до 7,24 мкг/мл), глицина (в 13 раз) и серина (в 5 раз). Выраженное увеличение этих аминокислот является отражением коллагенопатии, сопровождающегося повышением выведения метаболитов СТ. В то же время аспарагин и 2-аминомалоновая кислота снижались, что подтверждает нарушение процессов биосинтеза белков матрикса.

Таблица 4

Содержание свободных аминокислот в моче (мкг/мл)
у детей подросткового школьного возраста (11–16 лет)

Table 4

Free amino acid levels in urine (µg/ml) in school-aged children (11–16 years)

Аминокислоты	подростковый школьный возраст (11–16 лет) (n=71)		
	I группа (n=27), контроль	II группа (n=44)	
		нДСТ 1 степени (n=21)	нДСТ 2-3 степени (n=23)
Аланин	0,43 ± 0,04 ^c	0,67 ± 0,07 ^b	1,29 ± 0,13 ^a
Глицин	0,11 ± 0,02 ^c	0,33 ± 0,04 ^b	1,49 ± 0,15 ^a
Валин	0,19 ± 0,02 ^c	0,27 ± 0,03 ^b	0,59 ± 0,06 ^a
Лейцин	0,26 ± 0,02 ^a	0,08 ± 0,01 ^b	0,09 ± 0,01 ^b
Изолейцин	0,15 ± 0,02 ^b	0,19 ± 0,02 ^b	0,71 ± 0,07 ^a
Серин	0,74 ± 0,07 ^c	2,22 ± 0,22 ^b	3,75 ± 0,38 ^a
Треонин	0,22 ± 0,02 ^b	0,42 ± 0,04 ^a	0,2 ± 0,02 ^b
2-аминомалоновая кислота	0,79 ± 0,08 ^a	0,53 ± 0,05 ^b	0,19 ± 0,02 ^c
5-оксипролин	0,1 ± 0,01 ^c	2,01 ± 0,20 ^b	7,24 ± 0,69 ^a
Аспарагин	0,4 ± 0,04 ^a	0,23 ± 0,03 ^b	0,14 ± 0,02 ^c
Гидроксипролин	отсут. ^c	0,03 ± 0,006 ^a	0,02 ± 0,004 ^b
Сумма	3,33 ± 0,29 ^c	6,98 ± 0,70 ^b	15,71 ± 1,59 ^a
Аминокислоты, связанные с метаболизмом коллагена	0,21 ± 0,02 ^c	2,37 ± 0,24 ^b	8,75 ± 0,88 ^a
Разветвлённые аминокислоты	0,54 ± 0,05 ^b	0,54 ± 0,06 ^b	1,39 ± 0,15 ^a

При сравнении возрастных подгрупп установлено, что у подростков метаболические нарушения выражены более резко, чем у младших школьников. Это связано с физиологическим усилением обменных процессов в пубертатном периоде, когда дефекты синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани проявляются наиболее ярко. Так, концентрации 5-оксипролина и глицина у подростков с нДСТ 2-3 степени были в 2-3 раза выше, чем у младших школьников аналогичной группы. Это подтверждает возраст-зависимую активацию деградации коллагена и накопление продуктов его распада. У младших детей более выражены колебания по серину и треонину, что может отражать ранние сдвиги в гидроксировании пролина и лизина, предшествующие клиническим проявлениям дисплазии.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что у детей с нДСТ происходит комплексное нарушение аминокислотного обмена, преимущественно затрагивающее аминокислоты коллагенового цикла. Динамика концентраций этих соединений в моче отражает степень тяжести структурно-функциональных нарушений соединительной ткани.

С возрастом (при переходе к пубертатному периоду) биохимические отклонения усиливаются, что подтверждает системный характер диспластического процесса. Выявленные изменения состава свободных и связанных аминокислот могут быть использованы для метаболического мониторинга и ранней диагностики дисплазии соединительной ткани у детей.

Ранее сообщалось, что у детей с нДСТ гипермобильность суставов ассоциируется со снижением содержания кальция, кремния и повышением содержания алюминия в тканях; гиперрастяжимость кожи чаще наблюдается у детей с дефицитом кремния, селена, железа и повышением уровня алюминия; геморрагический синдром – с дефицитом магния в сыворотке крови,

серы и хрома в волосах [8, 9]. В настоящей работе в показателях биохимического состава крови у обследованных детей разного возраста было выявлено достоверно низкое содержание железа у детей с нДСТ как младшего школьного возраста, так и подросткового, по сравнению со здоровыми детьми, что указывает на гиперэластичность кожи у детей с синдромом нДСТ. Железо является кофактором для множества ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот и энергетическом обмене [10]. Его дефицит приводит к нарушению образования энергии и ослаблению активного транспорта аминокислот из первичной мочи обратно в кровь, и, как следствие, к их повышенной экскреции. Блокировка цикла Кребса потенциально приводит к накоплению его промежуточных метаболитов, включая аспарагин. Хронический железodefицит может повышать чувствительность клеток к оксидативному стрессу, нарушая целостность их мембран и функцию транспортеров. Подавление синтеза гема при железodefицитной анемии, может вести к накоплению его предшественников, включая глицин, а повышенная концентрация глицина в плазме может превышать почечный порог реабсорбции, способствуя его выведению с мочой. Нарушение работы пролиноксидазы всегда сопровождается нарушением синтеза коллагена.

Таким образом, аминокислотный спектр в моче отражает не только уровень метаболических нарушений, но и патогенетические механизмы дисплазии соединительной ткани, что делает его перспективным инструментом для ранней диагностики, стратификации риска и мониторинга состояния детей.

Литература

1. Antunes M.C., Scirè A., Talarico R., Alexander T., Avcin T., Belocchi C., Doria A., Franceschini F., Galetti I., Govoni M., Hachulla E., Launay D., Lepri G., Macieira C., Matucci-Cerinic M., Montecucco C. M., Moraes-Fontes M. F., Mouthon L., Paolino S., Ramoni V., Tani C., Tas S. W., Tincani A., Van Vollenhoven R., Zen M., Fonseca J., Bombardieri S., Fonseca J. E., Schneider M., Smith V., Cutolo M., Mosca M., Beretta L. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4:000786. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000786
2. Vargason T., Kruger U., McGuinness D.L., Adams J.B., Geis E., Gehn E., Hahn J. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2018;50:60-72. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.03.004>
3. Srivastava A.K., Khare P., Nagar H.K., Raghuvanshi N., Srivastava R. Hydroxyproline: A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Different Diseases. *Current protein & peptide science*. 2016;17(6):596-602. <https://doi.org/10.2174/1389203717666151201192247>
4. Albaugh V.L., Mukherjee K., Barbul A. Proline Precursors and Collagen Synthesis: Biochemical Challenges of Nutrient Supplementation and Wound Healing. *The Journal of nutrition*. 2017;147(11):2011-2017. <https://doi.org/10.3945/jn.117.256404>
5. Askerova T.A., Iusifova N.A., Gasanova G.T., Kerimova A.R. Laboratornaia diagnostika. *Klinicheskaia*. 2009;9:15-17.
6. Canalis E. The fate of circulating osteoblasts. *N. Engl. J. Med.* 2005;352: 2014.
7. Шараев П.Н., Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р. Соединительная ткань в детском возрасте. Ижевск.2005:152.
8. Иванова М.Ю., Цомартова Д.А., Карташкина Н.Л., Черешнева Е.В., Бондаренко Н.Н., Кузнецов С.Л. Компенсаторные реакции костной ткани позвоночника у детей с дисплазией соединительных тканей. *Морфология*. 2016.149(3): 92-93.
9. Кадурин Т.И., and Л.Н. Аббакумова. «Элементный статус и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей.» Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Росс. сб. научн. трудов с междунар. уч 2.2011: 39-46.
10. McCully K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):211-219.

References

1. Antunes M.C., Scirè A., Talarico R., et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4:000786. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000786.
2. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.03.004>.
3. Srivastava A.K., Khare P., Nagar H.K., et al. A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Various Diseases. *Current protein & peptide science*. 2016;17(6):596–602. <https://doi.org/10.2174/1389203717666151201192247>.
4. Albaugh V.L., Mukherjee K., Barbul A. Proline Precursors and Collagen Synthesis: Biochemical Challenges of Nutrient Supplementation and Wound Healing. *The Journal of nutrition*. 2017;147(11):2011–2017. <https://doi.org/10.3945/jn.117.256404>.
5. Askerova T.A., Iusifova N.A., Gasanova G.T., Kerimova A.R. Laboratory Diagnostics. *Klinicheskaja*. 2009;9:15–17.
6. Canalis E. The fate of circulating osteoblasts. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:2014.
7. Sharaev P.N., Strelkov N.S., Kildiyarova R.R. *Connective tissue in childhood*. Izhevsk; 2005:152 (in Russian).
8. Ivanova M.Yu., Tsomartova D.A., Kartashkina N.L., et al. Compensatory reactions of the bone tissue of the spine in children with connective tissue dysplasia. *Morphology*. 2016;149(3):92–93 (in Russian).
9. Kadurina, T.I., Abbakumova L.N. Elemental status and features of the course of connective tissue dysplasia in children. In: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects: Russian collection of scientific papers from international conferences*. 2011:39–46 (in Russian).
10. McCully K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015;8(2):211–219.

Об авторах

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

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

АММОСОВА Аэлита Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней медицинского института СВФУ. Адрес: Россия, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. aemma@yandex.ru, тел: +7-914-103-99-44.

About the authors

NOKHSOROVA Maria Artemovna, Senior lecturer, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, e-mail: mnokhsorova@mail.ru.

BORISOVA Natalia Vladimirovna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, e-mail: borinat@yandex.ru.

AMMOSOVA Aelita Mikhailovna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, e-mail: aemma@yandex.ru.

Вклад авторов

Нохсорова М.А. – разработка концепции, проведение исследования, проведение статистического анализа.

Борисова Н.В. – методология, редактирование рукописи, руководство исследованием.

Аммосова А.М. – разработка концепции, проведение исследования, соуправление исследованием.

Authors' contribution

Nokhsorova M.A. – concept development, study implementation, statistical analysis.

Borisova N.V. – methodology, manuscript editing, study supervision.

Ammosova A.M. – concept development, study implementation, study co-supervision.

Информация о конфликте интересов

Борисова Наталья Владимировна – является членом редакционного совета журнала «Вестник СВФУ им. М.К. Аммосова».

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

Natalia Vladimirovna Borisova, Dr. Sci. (Medicine), Chief Researcher, is a member of the editorial board of “Vestnik of North-Eastern Federal University”.

Competing interests. The authors declare that they have no obvious and potential competing interests arising from the publication of the article.

Поступила в редакцию / Submitted 5.12.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2025

Принята к публикации / Accepted 11.12.2025