

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1546>

Обзорная статья



Исследование метаболома мочи в детской урологии. Обзор литературы

Г.И. Кузовлева^{1,2}, Е.Ю. Власенко¹, Л.Д. Мальцева¹, О.Л. Морозова¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Метаболомика — наука, которая изучает молекулы малого размера (от 50 до 5000 Да), образующиеся в результате реализации метаболических путей процессов в клетках и поддержания их жизнедеятельности. Исследование метаболома мочи — перспективное направление для диагностики ранних этапов повреждения различных клеток мочевыделительной системы в детской урологии, позволяющее исследовать группы биомаркеров или их спектр, что может улучшить выявление имеющихся нарушений, а многомерный анализ обеспечит большую точность при постановке диагноза. Цель исследования — обобщить известную на сегодняшний день информацию о метаболоме мочи и его изменении при врожденных пороках развития мочевой системы, сопровождающихся дисплазией почек и приводящих к острому почечному повреждению или хронической болезни почек. Проведен поиск литературных источников с использованием следующих баз данных: PubMed, Embase и Google Scholar. В обзоре представлены возможности метаболомного анализа для обеспечения качественно нового уровня диагностики и мониторинга повреждения структур органов и тканей мочевой системы, выявления предикторов прогрессирования патологии, а также для персонализированной тактики принятия врачебных решений. Приведены ограничения данного метода, связанные с дорогостоящим оборудованием, подготовкой высококвалифицированного персонала и сложностью интерпретации результатов. Исследование метаболома мочи очень перспективно в диагностике и выборе своевременной рациональной стратегии лечения детей с пороками развития мочевой системы.

Ключевые слова: метаболом мочи; масс-спектрометрия; повреждение почек; врожденная уродопатия; дети.

Как цитировать

Кузовлева Г.И., Власенко Е.Ю., Мальцева Л.Д., Морозова О.Л. Исследование метаболома мочи в детской урологии. Обзор литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 13, № 4. С. 551–563. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1546>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1546>

Review Article

Urine metabolome investigation in pediatric urology. Review

Galina I. Kuzovleva^{1,2}, Ekaterina Yu. Vlasenko¹, Larisa D. Maltseva¹, Olga L. Morozova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russia

ABSTRACT

Metabolomics is the science of studying small molecules (50–5,000 Da) formed because of the implementation of metabolic pathways in cells and the maintenance of their vital functions. The study of urine metabolome is a promising direction for diagnosing early stages of damage to various cells of the urinary system in pediatric urology, allowing the study of biomarkers or their spectrum, which can improve the identification of existing disorders, and multivariate analysis will provide greater accuracy in making a diagnosis. This study aimed to summarize existing information on urine metabolome and its changes in cases of congenital malformations of the urinary system, accompanied by renal dysplasia, leading to acute kidney injury or chronic kidney disease. A literature search and review was conducted using PubMed, Embase, and Google Scholar. The review presents the possibilities of metabolomic analysis to provide a qualitatively new level of diagnosis and monitoring of damage to the structures of organs and tissues of the urinary system, identifying predictors of pathology progression, and personalized techniques for making medical decisions. However, this method is limited by the high cost of the equipment, need for training of highly qualified personnel, and difficulty in interpreting the results. The study of urine metabolome is very promising for the diagnosis and selection of a timely, rational treatment strategy for children with malformations of the urinary system.

Keywords: urine metabolome; mass spectrometry; kidney damage; congenital uropathy; children.

To cite this article

Kuzovleva GI, Vlasenko EYu, Maltseva LD, Morozova OL. Urine metabolome investigation in pediatric urology. Review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(4):551–563. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1546>

Received: 14.08.2023

Accepted: 10.11.2023

Published: 25.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1546>

Review Article

儿科泌尿学中的尿代谢组研究。文献综述

Galina I. Kuzovleva^{1,2}, Ekaterina Yu. Vlasenko¹, Larisa D. Maltseva¹, Olga L. Morozova¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;² Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russia

摘要

代谢组学是一门研究小分子（50至5000Da）的科学，这些小分子是细胞内实现新陈代谢过程并维持其生命活动的结果。尿代谢组研究是小儿泌尿外科诊断泌尿系统各种细胞早期损伤的一个前景广阔的领域，可以对生物标志物组或其频谱进行研究，从而改进对现有疾病的检测，多维分析将提供更高的诊断准确性。这项研究旨在总结目前已知的尿液代谢组及其在先天性泌尿系统畸形伴有肾发育不良并导致急性肾损伤或慢性肾病时的变化情况。我们使用以下数据库进行了文献检索：PubMed、Embase 和 Google Scholar。这篇综述介绍了代谢组学分析为诊断和监测泌尿系统器官和组织结构的损伤、确定病理进展的预测因子以及个性化医疗决策策略提供新的质量水平的可能性。介绍了这种方法的局限性，包括设备昂贵、需要培训高素质人才以及难以解释结果。尿代谢组的研究在小儿泌尿系畸形的诊断和适时合理治疗策略的选择上是非常有前景的。

关键词：尿液代谢组；质谱；肾损伤；先天性尿病；儿童。

引用本文

Kuzovleva GI, Vlasenko EYu, Maltseva LD, Morozova OL. 儿科泌尿学中的尿代谢组研究。文献综述. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(4):551–563. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1546>

收到: 14.08.2023

接受: 10.11.2023

发布日期: 25.12.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболом — это совокупность малых молекул (от 50 до 5000 Да), вырабатываемых клетками в процессе их жизнедеятельности, которые помогают в определении клеточного фенотипа [1]. Его исследование дает уникальное представление о физиологических и патологических процессах, происходящих в клетках, так как объединяет генетическую и фенотипическую информацию [2].

В детской урологии диагностика состояния почечной паренхимы остается до сих пор актуальной проблемой. На сегодняшний день для оценки функции почек используют показатели креатинина мочи, однако его значения изменяются уже на поздних стадиях заболевания, что ведет к запоздалой диагностике.

Метаболические биомаркеры, включая летучие и нелетучие органические соединения, обычно применяются в виде панелей соединений, а не отдельных веществ, что повышает достоверность диагностики. Группа биомаркеров или спектр, по сравнению с отдельными метаболитами, может лучше выявлять имеющиеся нарушения, а многомерный анализ обеспечивает большую точность при ранней постановке диагноза [3].

Таким образом, существует необходимость поиска надежных диагностических, прогностически важных маркеров, которые бы расширили возможности ранней диагностики и мониторинга повреждения почек у детей, определения стратегии персонализированной терапии.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРОБОПОДГОТОВКИ

Исследования метаболома мочи характеризуются простотой и неинвазивностью сбора биологического материала, наличием большого количества уже известных оцениваемых метаболитов и способностью отражать дисбаланс всех биохимических процессов в почках и организме в целом. Эти свойства обеспечивают возможность мониторинга заболевания и анализа эффективности лечения, не причиняя при этом дискомфорт пациенту [4, 5]. Ряд авторов подчеркивает преимущества этой методики в связи с более высокой концентрацией метаболитов в моче по сравнению с плазмой крови и более богатой матрицей для анализа [4]. Их концентрация переменна и зависит от возраста, что позволяет более точно диагностировать заболевание, ориентируясь на особенности и специфику его течения у пациентов разных возрастных групп [6].

Необходимо строго стандартизировать методологию сбора и хранения образцов, избегать попадания загрязняющих веществ, что может повлиять на результат теста. Поэтому у младенцев и детей раннего возраста целесообразно применение мочесборников, которые приклеивают к коже промежности [7].

Вопрос хранения и консервирования мочи для анализа весьма актуален. Единичные исследования подтверждают, что использование борной кислоты помогает замедлить размножение бактерий, но вызывает деструкцию метаболитов, что ограничивает его применение для оценки метаболома. В настоящее время известно о применении тимола в качестве консерванта. Но имеющиеся данные свидетельствуют, что на устойчивость метаболических соединений главным образом влияет не наличие/отсутствие консерванта, а температура хранения образцов мочи [8]. Полученные для анализа пробы сохраняют при комнатной температуре в течение 24 ч, а при 4 °С — в течение 48 ч, поэтому возможно недлительное хранение без консервантов.

Важную роль в оценке метаболома играет промежуток времени между забором проб и их анализом. Чтобы получить точные результаты, анализ должен быть проведен в течение 2 ч после сбора [9], что в настоящее время трудно реализуемо. В связи с этим собранную мочу рекомендуют немедленно замораживать для исключения нежелательной микробной контаминации и деградации [10]. Исследование W.B. Dunn и соавт. [11] показало, что в образце мочи, хранящемся при 4 °С, метаболомный состав остается неизменным в течение 24 ч. Далее необходима глубокая заморозка, при температуре –80 °С образцы могут храниться длительное время [12].

МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛОМА МОЧИ

Для оценки метаболома используются различные по специфичности, чувствительности, доступности, простоте интерпретации результатов методики.

Нетаргетная масс-спектрометрия направлена на получение доступной метаболической информации, что позволяет выявить все метаболиты, присутствующие в биологическом образце, и является лидирующим по специфичности, чувствительности, доступности, простоте интерпретации результатов скрининговой методикой. Она дает возможность оценить работу определенного органа или системы, а также открыть новые, неизвестные ранее вещества [13, 14]. Информацию об известных и изученных метаболитах можно найти в таких базах данных, как HMDB [15] и Metlin [16], а о метаболитах мочи — в The Urine Metabolome Database [17].

Таргетные методики измеряют и количественно оценивают кластеры, классы и группы метаболических соединений, выбор которых зависит от экспериментальной задачи. Они применяются для мониторинга и выбора стратегии лечения.

В комплекс исследований для изучения метаболома входят различные виды спектроскопии: инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье (ИКФС), рамановская спектроскопия, спектроскопия ядерного

магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия). Они помогают быстро проанализировать метаболиты, в которых спектры поглощения при определенных длинах волн определяют структуру неизвестных метаболитов, а площадь под кривой спектров поглощения определяет их количество. Однако эти подходы не обладают достаточной чувствительностью и избирательностью. Кроме того, недостатком рамановской спектроскопии можно считать слабый сигнал комбинированного рассеивания, что делает процесс обнаружения метаболитов долгим [18].

Масс-спектрометрия (МС) может быть прямого ввода и с предварительной хроматографией, а также нетаргетной (без профилирования соединений, а определением всего спектра) и таргетной (с исследованием конкретных метаболитов) [18]. Для анализа летучих органических соединений мочи в МС прямого ввода успешно использовался времяпролетный масс-спектрометр «Рефлектрон» с лазерной ионизацией при атмосферном давлении без предварительной пробоподготовки [19]. Преимуществами данной методики являются сокращенное время анализа и большое количество каналов ионизации, что обеспечивает ионизацию соединений более широкого класса и минимальные потери при этом процессе. Однако технологические ограничения прибора связаны с низкой (5000 пиков) разрешающей способностью, что приводит к интерференции пиков и снижает объем различий между пробами. Тандемные приборы сочетают в себе сначала разделение веществ (хроматографию) различными методами (газовая, ГХ, или жидкостная, ЖХ), а затем — детекцию по соотношению масса/заряд. В исследовании метаболома мочи МС имеет наилучшую чувствительность, селективность и возможность идентификации для последующего анализа большинства мочевых метаболитов [4]. Однако данные МС тяжелее воспроизводить по сравнению с ЯМР-спектроскопией [18]. ЖХ-МС/МС и ГХ-МС наиболее чувствительны — нижние пределы обнаружения метаболитов в 10–100 раз выше по сравнению с другими методами [20]. Использование ЖХ-МС/МС способствует отделению метаболитов от компонентов матрицы, повышая чувствительность и уменьшая погрешности, а также улучшая специфичность за счет разделения изобарических соединений, которые невозможно различить только с помощью масс-спектрометра, но среди МС ЖХ-МС является наиболее дорогостоящей [18, 21].

Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) подходит, как для таргетного, так и для нетаргетного определения малых молекулярных метаболитов, включая небольшие кислоты, спирты, гидроксикислоты, аминокислоты, сахара, жирные кислоты, стеролы, катехоламины, лекарства и токсины. Важным преимуществом этой методики является возможность идентифицировать и полуколичественно определить более 200 показателей метаболома мочи [22]. К недостаткам данной методики относят то, что вещества для анализа должны быть летучими или улетающими путем дериватизации, очистка

источника метаболитов требует специальной вентиляционной системы. Кроме того, анализ метаболома с помощью ГХ-МС занимает много времени [18].

Помимо перечисленных разрабатываются новые технологии на основе инверсионной вольтамперометрии для изучения метаболома мочи. Одна из таких разработок — «электронный нос» (E-NOSE), который имитирует обоняние. E. Jokiniitty и соавт. [23] выявили различия в метаболоме мочи с помощью E-NOSE между пациентами с нарушенной и нормальной функцией почек [23]. Перспективной методикой считается и «электронный язык» (E-TONGUE). Она содержит перекрестно-реактивные сенсорные матрицы, которые позволяют улавливать различные метаболиты, что способствует выявлению соединений, обладающих уникальным запахом и вкусом, что поможет диагностировать наличие и степень снижения функции почек еще до применения известных в настоящее время лабораторных тестов [23, 24].

Актуальность и перспективы исследования метаболомного состава мочи, особенно у пациентов раннего возраста, очевидны в связи с минимальной инвазивностью и простотой сбора. Однако определенные сложности связаны с высокой стоимостью оборудования и реактивов для проведения анализа, необходимостью подготовки высококвалифицированных специалистов. Требуется дальнейшее изучение различных подходов и методов исследования метаболитов, которые можно будет использовать непосредственно в клиниках, независимо от лаборатории, в виде экспресс-тестов у постели больного.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНТЕРПРЕТАЦИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛОМА

Пол и возраст

Несмотря на то что исследование метаболома мочи обладает огромным потенциалом, у данного способа исследования есть свои недостатки, одним из которых является изменение концентрации большинства метаболитов с возрастом [25, 26], особенно на первом году жизни [6, 26]. Влияние оказывает множество факторов (время суток, характер вскармливания и др.), что требует дальнейших исследований с определением корреляции концентрации с возрастом ребенка. В первые пять лет жизни происходит основной рост и развитие организма, что также отражается на метаболических процессах. Например, при сравнении уровня триметиламина N-оксида (ТМАО) и бетаина в моче было обнаружено, что наибольшая их концентрация наблюдалась у здоровых детей в возрасте 6 мес., а концентрации глицина и глутамина в моче значительно снижались после полугода, вместе с компенсаторным увеличением содержания креатинина в моче. C.-Y. Chiu и соавт. [6] отмечают, что показатели концентрации аминокислот имеют значительные колебания

в промежутке 6–12 мес., тогда как максимальные изменения метаболизма углеводов максимально различны в возрасте 2–3 лет [6].

X. Liu и соавт. [27] выявили наибольший уровень экспрессии показателей метаболитов, связанных с энергетическим обменом (биосинтез пантотената и КоА, метаболизм бета-аланина) в возрасте 1–6 лет. В 7–12 лет преобладали метаболиты, участвующие в метаболизме липидов, глюкозы и аминокислот, а в 13–18 лет особенности метаболизма имели гендерные различия. Так, например, биосинтез спермидина и спермина и метаболизм рибофлавина показали высокую активность у мальчиков. Кроме того, у девочек в этом возрасте активны процессы окисления и биосинтеза жирных кислот [27]. Концентрации простых соединений у взрослых и детей отличаются, поэтому их сравнение у ребенка и взрослого с одними и теми же референсными значениями некорректно, а педиатрические показатели на данный момент недостаточно изучены, особенно, при наличии патологии органов мочевой системы.

Гендерная принадлежность также влияет на метаболом [28]. Однако X. Liu и соавт. [27] выяснили, что корреляция между метаболомом мочи и полом наблюдается больше у взрослых, чем у детей, что свидетельствует о необходимости исследовать и разрабатывать стандарты для оценки метаболома мочи для каждой группы пациентов.

Характер питания

Более высокий уровень ТМАО и бетаина в моче у детей в возрасте 6 мес. связан с преобладанием грудного молока в качестве основного источника питания [6]. Уровень ТМАО может повышаться при употреблении таких продуктов, как молоко и яйца, которые содержат лецитин [29], красное мясо [30], что нужно учитывать у детей более старшего возраста. Повышенный уровень ТМАО в плазме крови свидетельствует о патологии сердечно-сосудистой системы и/или нарушении функции почек [29, 31]. Соответственно, при исследовании метаболома мочи также будет наблюдаться повышение уровня ТМАО. Для того чтобы снизить влияние характера питания на метаболические маркеры X. Liu и соавт. [32] предлагают собирать мочу после 12-часового ночного голодания, обычно между 7 и 10 ч утра, при этом на анализ брать вторую утреннюю порцию. Желательно, чтобы в течение предыдущего дня пациент придерживался вегетарианской пищи и пил только воду. Именно данная методика является предпочтительной для получения наиболее точных результатов, но трудно осуществима в педиатрии [32].

Лекарственные препараты

Применение лекарственных средств может влиять на метаболомный состав мочи. Так, при обструктивных уропатиях часто хирургическое лечение дополнено назначением антибактериальных и бактериостатических

препаратов, что способствует изменению метаболома в биоматериалах человека. Например, в исследовании Z. Liu и соавт. [33] продемонстрировано, что метаболиты в моче изменяются при применении ванкомицина и ципрофлоксацина. Однако установлено, что пероральное применение ванкомицина существенно не изменяет метаболом мочи по сравнению с метаболомом кишечника [34]. Поэтому, несмотря на противоречивые данные, для точной диагностики заболевания необходимо собирать биопробы до старта антибиотикотерапии, до тех пор, пока не появятся новые исследования с большей выборкой, доказывающие влияние антибиотиков на изменение метаболома мочи у человека.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛОМА МОЧИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Врожденное повреждение паренхимы почек

Пороки развития мочевой системы, особенно обструктивные уропатии, наиболее часто сопровождаются повреждением паренхимы почек [35], сложность диагностики которой заключается в том, что она имеет минимум клинических и лабораторных проявлений до перехода в терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП). На сегодняшний день ультразвуковое исследование в пре- и постнатальном периодах является скрининговым способом оценки степени выраженности обструкции мочевых путей и развивающихся на этом фоне вторичных изменений в почечной паренхиме. Их ранняя диагностика крайне важна для своевременного начала лечения и долгосрочного прогноза.

S. Macioszek и соавт. [36] исследовали и выявили пониженный уровень метилгуанозина, 6-кето-деканойлкарнитина, додеканойлкарнитина, гидроксизовалерилкарнитина, гидроксидеканойлкарнитина, гиппуровой кислоты, нонаноилкарнитина, тиглилкарнитина, бутирилкарнитина, триметиламин N-оксида, диметиларгинина, ксантина, индоксил сульфата, пара-крезол сульфата, глутамина, аконитовой кислоты, в то время как концентрации лимонной кислоты, пироглизиновой кислоты, диметилгуанозина, бетаина, карнитина, мочевой кислоты, пальмитиновой кислоты, треоновой кислоты, глицериновой кислоты, арабитола, лактозы, молочной кислоты были повышены.

Обнаруженные изменения метаболитов мочи у детей с врожденными заболеваниями почек указывают на изменение окисления жирных кислот, метаболизма аминокислот и пуринов при этих состояниях (см. таблицу). Интеграция полученных метаболических данных с дальнейшими протеомными, геномными или транскриптомными исследованиями могут помочь раскрыть еще недостаточно изученные механизмы прогрессирования зачастую необратимых изменений почечной паренхимы.

Таблица. Ключевые метаболиты мочи и методики их определения**Table.** Key urine metabolites and methods of their determination

| Звено патогенеза | Вид метаболита | Изменения | Метод определения |
|---|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| Повреждения клеточной стенки | Метилгуанозин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Гиппуровая кислота | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Диметилгуанозин | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Карнитин | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Диметиларгинин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Ксантин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Мочевая кислота | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Индоксил сульфат | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Гексадекановая кислота | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Треоновая кислота | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Глицериновая кислота | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Арабитол | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Сульфат гомованилиновой кислоты | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Желчная кислота | ↑ | ЯМР-спектроскопия |
| N(α)-ацетилдиметиларгинин | ↑ | ЖХ-МС/МС | |
| Энергодефицит и повреждение митохондрий | 6-кето-деканойлкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Додеканойлкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Гидрокси-изовалерилкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Гидрокси-деканойлкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Лимонная кислота | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Бетаин | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Нонаноилкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Тиглилкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Бутирилкарнитин | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Аконитовая кислота | ↓ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| Цитрат | ↓ | ЯМР-спектроскопия | |
| Нарушение процессов гликолиза | Лактоза | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |
| | Молочная кислота | ↑ | ГХ-МС, ЖХ-МС |

Эта информация позволит оптимизировать лечебную тактику у пациентов с обструктивными уropатиями и тем самым повысит эффективность лечения за счет своевременного и адекватного выбора метода нефропротекции у детей.

Острое повреждение почек

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется неспособностью почек регулировать гомеостаз жидкости и электролитного состава и часто связано с развитием шока, септических состояний, врожденной урологической патологией, в том числе обструктивных уropатий, реже — с аномалиями сердечно-сосудистой системы и кардиохирургическими операциями [37].

Возраст, в котором чаще всего развивается ОПП, различен. Исследование X. Xu и соавт. [37] свидетельствует, что пациенты первого месяца жизни являются наиболее уязвимой группой по частоте развития ОПП (28 %), в то время как у подростков развивается лишь в 12 % наблюдений [38].

В настоящее время показатели, которые указывают на острое почечное повреждение — это повышение креатинина и азотистых продуктов обмена белков в сыворотке крови [39]. Они мало надежны и низкочувствительны

при снижении функции почек на ранней стадии. Так, уровень креатинина может иметь нормальные значения до тех пор, пока не будет потеряно около 50 % функции почек.

Диагностика ОПП на ранней стадии может помочь предотвратить его переход в хроническое заболевание почек [40, 41], тем более что ОПП может развиваться после хирургических вмешательств. R.D. Veger и соавт. [42] провели анализ метаболома мочи у детей до и после кардиохирургического вмешательства и выявили, что в течение 48–72 ч отмечалось повышение уровня сульфата гомованилиновой кислоты — метаболита допамина. Это помогало ускорить диагностику ОПП [42].

Исследование С. Muhle-Goll и соавт. [43] показало, что при ОПП изменялись уровни цитрата, желчной кислоты и других метаболитов в моче. Сравнение концентрации различных метаболитов позволит предположить этиологию ОПП, что в дальнейшем поможет создать персонализированный подход в диагностике и определении тактики лечения конкретного пациента (табл. 1) [43].

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется деструкцией и склерозированием почечной паренхимы

и потерей функциональных нефронов [44], возникает у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей. Помимо этого, причинами ХБП являются стероидрезистентный нефротический синдром, хронические гломерулонефриты и кистозные цилиопатии [45–47]. Обструктивные уропатии в качестве причины ХБП преобладают у детей младшего возраста, у детей старше 12 лет чаще ключевую роль играют нефритические и нефротические синдромы [45].

Вследствие ненадежности методов диагностики заболевания часто устанавливается уже на поздней стадии, когда процесс повреждения паренхимы почек необратим. Изучение метаболома мочи поможет распознать патологию тогда, когда возможно остановить или замедлить патологический процесс.

Симметричный диметиларгинин — один из показателей почечной недостаточности, однако элиминируется он не только почками, что снижает точность результата анализа. J. Martens-Lobenhoffer и соавт. [48] предложили количественную оценку симметричного метаболита N(α)-ацетилдиметиларгинина с помощью ЖХ-МС. При данном методе точность исследования повышается на 8 %.

Показатели метаболитов мочи можно сравнивать с аналогичными показателями в плазме крови. В исследовании S. Venito и соавт. [49] концентрации глицина, цитруллин, креатинина, асимметричного диметиларгинина и симметричного диметиларгинина повышаются в моче независимо от креатинина плазмы, а превышение уровня диметилглицина отмечается при уровне креатинина плазмы более 12 мкг/мл [49].

Дисфункция метаболизма липидов, углеводов, аминокислот, нуклеиновых кислот и цикла трикарбоновых кислот в моче является отражением прогрессирования ХБП. Например, исследование на мышах W. Zhang и соавт. [50] продемонстрировало, что применение йодметилхолина приводило к ингибированию бактериального фермента холин-ТМАО-лиазы и к резкому снижению концентрации ТМАО, параллельно с уменьшением концентрации креатинина плазмы, цистатина С, фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Значительное снижение маркеров почечного повреждения приводит к замедлению развития ХБП, что проявляется уменьшением фиброза и снижением уровня микроальбуминурии [50].

Подобные комплексные исследования метаболитов и биомаркеров мочи позволят провести фундаментальную оценку механизмов патогенеза ХБП, установить точный диагноз и рассмотреть новые терапевтические стратегии [51].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — врожденная аномалия развития мочевых путей, которая, как правило, диагностируется при наличии клинико-лабораторных проявлений воспаления мочевой системы. Наибольшие опасения при данной патологии вызывает формирование рефлюкс-нефропатии (РН) и развитие таких

грозных ее осложнений, как ренальная артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение концентрационной функции почек, гиперкалиемия, ацидоз и хроническая болезнь почек с прогрессирующей почечной недостаточностью [52]. Нередко при ПМР патологических изменений в общем и биохимическом анализах крови и мочи не наблюдается, что приводит к его позднему выявлению.

В настоящее время золотым стандартом диагностики считается микционная цистография, но использование ее для частого мониторинга рефлюкса вызывает физический и психологический дискомфорт и подвергает пациентов воздействию рентгеновского облучения [53], поэтому проводится активный поиск дополняющих ее ранних объективных методов.

D. Vitko и соавт. [54] исследовали образцы мочи 96 пациентов, из которых у 83 диагностирован ПМР, и выявили изменения в метаболических путях глутамата, триптофана и деградации гистидина и специфические изменения в метаболизме желчных кислот. Это исследование подтверждает, что уровень метаболитов в моче у детей контрольной группы и с ПМР достоверно различны. Эти показатели могут быть внедрены в диагностический алгоритм у пациентов с ПМР [54, 55].

Следует отметить, что наравне с метаболомом исследование протеома мочи также может быть полезно при постановке диагноза. Определено, что уровень трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) у пациентов с различной степенью рефлюкса был близок к контрольному во всех исследуемых группах, что делает невозможным по данному показателю определить интенсивность заброса мочи. Уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), наоборот, повышался с увеличением степени рефлюкса, показатель моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) увеличился в группе пациентов с ПМР III–V степени, которым проведено хирургическое вмешательство, после неудачного эндоскопического лечения. Через 6 мес. после коррекции ПМР, несмотря на клиническое и лабораторное улучшение, уровни TGF- β 1 и MCP-1 увеличились, в то время как VEGF снизился во всех возрастных группах по сравнению с изначальными значениями [56].

Исследований, посвященных изучению метаболома мочи при других видах обструктивных уропатий, в том числе при гидронефрозе и мегауретере, в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование метаболома мочи может быть перспективным, надежным, точным и специфичным в диагностике ранних этапов повреждения различных клеток мочевыделительной системы при обструктивных уропатиях, позволяющее исследовать группы биомаркеров или спектр, что может улучшить выявление имеющихся нарушений, а многомерный анализ обеспечит большую точность при постановке диагноза.

В данном обзоре проанализированы возможности метаболомного анализа для обеспечения качественно нового уровня диагностики и мониторинга повреждения структур мочевыделительной системы и выявления предикторов прогрессирования патологии, что позволит персонализировать тактику принятия врачебных решений.

Для внедрения в практику этого нового метода диагностики, применяемого в детской урологии, необходимо проведение большего количества исследований в зависимости от вида патологии мочевой системы, возраста, пола, диеты, применяемых хирургических методик. Несмотря на простоту сбора анализа мочи на исследование метаболомного спектра, в настоящее время его проведение ограничено в связи с использованием дорогостоящего оборудования, сложностью подготовки высококвалифицированного персонала и интерпретации результатов.

Выделение ряда молекулярных маркеров может послужить созданию экспресс-тестов для максимального упрощения получения результата, которые позволят заместить сложные этапы сбора, подготовки, транспортировки и анализа биологического материала и избежать применения инвазивных стационарных методов исследования на доклиническом этапе. На сегодняшний день нет четкого понимания, какие конкретно метаболиты принимают участие в отражении урологических пороков, так как мультицентровых исследований на данную тему недостаточно, а когортные — не позволяют прочно утвердиться этому методу в диагностическом ряду. Важной проблемой также является малое количество патологий, при которых изучена метаболомика. Расширение их спектра позволит не только поставить правильный диагноз на ранней стадии, но и определить лечебную стратегию (консервативное наблюдение, вид хирургического вмешательства, сроки лечения), избежать осложнений и улучшить прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omictriology // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012. Vol. 13, No. 4. P. 263–269. DOI:10.1038/nrm3314
2. Wishart D.S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes // *Physiol Rev.* 2019. Vol. 99, No. 4. P. 1819–1875. DOI: 10.1152/physrev.00035.2018
3. Abbiss H., Maker G.L., Trengove R.D. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases // *Metabolites.* 2019. Vol. 9, No. 2. P. 34–55. DOI: 10.3390/metabo9020034
4. Khamis M.M., Adamko D.J., El-Aneed A. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery // *Mass Spectrom Rev.* 2017. Vol. 36, No. 2. P. 115–134. DOI: 10.1002/mas.21455
5. Zhang A., Sun H., Wu X., Wang X. Urine metabolomics // *Clin Chim Acta.* 2012. Vol. 414. P. 65–69. DOI: 10.1016/j.cca.2012.08.016
6. Chiu C.-Y., Yeh K.-W., Lin G., et al. Metabolomics reveals dynamic metabolic changes associated with age in early childhood // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No. 2. ID e0149823. DOI: 10.1371/journal.pone.0149823

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Г.И. Кузовлева — основная идея обзора, сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование текста статьи; Е.Ю. Власенко — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Л.Д. Мальцева — редактирование статьи; О.Л. Морозова — основная идея обзора, постановка цели и задач, критерии отбора и анализа литературных источников, редактирование текста статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contributions of each author: G.I. Kuzovleva — collection and analysis of sources, preparing and writing the text; E.Yu. Vlasenko — collection and analysis of sources, writing the text and editing the article; L.D. Maltseva — editing the article; O.L. Morozova — the main idea of the review, setting goals and objectives, criteria for selection and analysis of literary sources, editing the text of the article.

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

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

7. Stankovic A.K., DiLauri E. Quality improvements in the preanalytical phase: Focus on urine specimen workflow // *Clin Lab Med.* 2008. Vol. 28, No. 2. P. 339–350. DOI: 10.1016/j.cll.2007.12.011
8. Wang X., Gu H., Palma-Duran S.A., et al. Influence of storage conditions and preservatives on metabolite fingerprints in urine // *Metabolites.* 2019. Vol. 9, No. 10. P. 203–215. DOI: 10.3390/metabo9100203
9. Delanghe J., Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis // *Biochem Med (Zagreb).* 2014. Vol. 24, No. 1. P. 89–104. DOI: 10.11613/BM.2014.011
10. Rodríguez-Morató J., Pozo Ó.J., Marcos J. Targeting human urinary metabolome by LC-MS/MS: a review // *Bioanalysis.* 2018. Vol. 10, No. 7. P. 489–516. DOI: 10.4155/bio-2017-0285
11. Dunn W.B., Broadhurst D., Ellis D.I., et al. A GC-TOF-MS study of the stability of serum and urine metabolomes during the UK Biobank sample collection and preparation protocols // *Int J Epidemiol.* 2008. Vol. 37, No. S1. P. i23–i30. DOI: 10.1093/ije/dym281
12. Laparre J., Kaabia Z., Mooney M., et al. Impact of storage conditions on the urinary metabolomics fingerprint // *Anal Chim Acta.* 2017. Vol. 951. P. 99–107. DOI: 10.1016/j.aca.2016.11.055

13. Chaleckis R., Meister I., Zhang P., Wheelock C.E. Challenges, progress and promises of metabolite annotation for LC-MS-based metabolomics // *Curr Opin Biotechnol.* 2019. Vol. 55. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.07.010
14. Bartel J., Krumsiek J., Theis F.J. Statistical methods for the analysis of high-throughput metabolomics data // *Comput Struct Biotechnol J.* 2013. Vol. 4, No. 5. ID e201301009. DOI: 10.5936/csbj.201301009
15. Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome // *Nucleic Acids Res.* 2009. Vol. 37, No. S1. P. D603–D610. DOI: 10.1093/nar/gkn810
16. Smith C.A., O'Maille G., Want E.J., et al. METLIN: a metabolite mass spectral database // *Ther Drug Monit.* 2005. Vol. 27, No. 6. P. 747–751. DOI: 10.1097/01.ftd.0000179845.53213.39
17. Bouatra S., Aziat F., Mandal R., et al. The human urine metabolome // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 9. ID e73076. DOI: 10.1371/journal.pone.0073076
18. Dai X., Shen L. Advances and trends in omics technology development // *Front Med (Lausanne).* 2022. Vol. 9. ID 911861. DOI: 10.3389/fmed.2022.911861
19. Бухарина А.Б., Федулкина А.О., Демидова К.Н., и др. Омиксные технологии в скрининге повреждения почек у детей с врожденными уropатиями // *Вестник ПАМН.* 2022. Т. 77, № 5. С. 354–361. DOI: 10.15690/vramn2107
20. Emwas A.-H., Roy R., McKay R.T., et al. NMR spectroscopy for metabolomics research // *Metabolites.* 2019. Vol. 9, No. 7. ID 123. DOI: 10.3390/metabo9070123
21. Thomas S.N., French D., Jannetto P.J., et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics // *Nat Rev Methods Primers.* 2022. Vol. 2, No. 1. ID 96. DOI: 10.1038/s43586-022-00175-x
22. Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry: combined targeted and untargeted profiling // *Curr Protoc Mol Biol.* 2016. Vol. 114, No. 1. P. 30.4.1–30.4.32. DOI: 10.1002/0471142727.mb3004s114
23. Jokiniitty E., Hokkinen L., Kumpulainen P., et al. Urine headspace analysis with field asymmetric ion mobility spectrometry for detection of chronic kidney disease // *Biomark Med.* 2020. Vol. 14, No. 8. P. 629–638. DOI: 10.2217/bmm-2020-0085
24. Fitzgerald J., Fenniri H. Cutting edge methods for non-invasive disease diagnosis using E-tongue and E-nose devices // *Biosensors (Basel).* 2017. Vol. 7, No. 4. ID 59. DOI: 10.3390/bios7040059
25. Teruya T., Goga H., Yanagida M. Aging markers in human urine: A comprehensive, non-targeted LC-MS study // *FASEB Bioadv.* 2020. Vol. 2, No. 12. P. 720–733. DOI: 10.1096/fba.2020-00047
26. Scalabre A., Jobard E., Demède D., et al. Evolution of newborns' urinary metabolomic profiles according to age and growth // *J Proteome Res.* 2017. Vol. 16, No. 10. P. 3732–3740. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00421
27. Liu X., Tian X., Qinghong S., et al. Characterization of LC-MS based urine metabolomics in healthy children and adults // *Peer J.* 2022. Vol. 10. ID e13545. DOI: 10.7717/peerj.13545
28. Reusch J.E.B., Kumar T.R., Regensteiner J.G., Zeitler P.S. Conference participants. Identifying the critical gaps in research on sex differences in metabolism across the life span // *Endocrinology.* 2018. Vol. 159, No. 1. P. 9–19. DOI: 10.1210/en.2017-03019
29. Tang W.H.W., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med.* 2013. Vol. 368, No. 17. P. 1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
30. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat Med.* 2013. Vol. 19, No. 5. P. 576–585. DOI: 10.1038/nm.3145.
31. Wilson Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease // *Circ Res.* 2015. Vol. 116, No. 3. P. 448–455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
32. Liu X., Yin P., Shao Y., et al. Which is the urine sample material of choice for metabolomics-driven biomarker studies? // *Anal Chim Acta.* 2020. Vol. 1105. P. 120–127. DOI: 10.1016/j.aca.2020.01.028
33. Liu Z., Xia B., Saric J., et al. Effects of vancomycin and ciprofloxacin on the NMRI mouse metabolism // *J Proteome Res.* 2018. Vol. 17, No. 10. P. 3565–3573. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00583
34. Kim A.H.J., Lee Y., Kim E., et al. Assessment of oral vancomycin-induced alterations in gut bacterial microbiota and metabolome of healthy men // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. Vol. 11. ID 629438. DOI: 10.3389/fcimb.2021.629438
35. Rodriguez M.M. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT) // *Fetal Pediatr Pathol.* 2014. Vol. 33, No. 5-6. P. 293–320. DOI: 10.3109/15513815.2014.959678
36. Macioszek S., Wawrzyniak R., Kranz A., et al. Comprehensive metabolic signature of renal dysplasia in children. A multiplatform metabolomics concept // *Front Mol Biosci.* 2021. Vol. 8. ID 665661. DOI: 10.3389/fmolb.2021.665661
37. Xu X., Nie S., Zhang A., et al. Acute kidney injury among hospitalized children in China // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018. Vol. 13, No. 12. P. 1791–1800. DOI: 10.2215/CJN.00800118
38. Sutherland S.M., Ji J., Sheikh F.H., et al. AKI in hospitalized children: Epidemiology and clinical associations in a national cohort // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. Vol. 8, No. 10. P. 1661–1669. DOI: 10.2215/CJN.00270113
39. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children // *Pediatr Nephrol.* 2009. Vol. 24, No. 2. P. 253–263. DOI: 10.1007/s00467-008-1074-9
40. Cleto-Yamane T.L., Gomes C.L.R., Suassuna J.H.R., Nogueira P.K. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics // *J Bras Nefrol.* 2019. Vol. 41, No. 2. P. 275–283. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127
41. Mammen C., Abbas A.A., Skippen P., et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: A prospective cohort study // *Am J Kidney Dis.* 2012. Vol. 59, No. 4. P. 523–530. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.048
42. Beger R.D., Holland R.D., Sun J., et al. Metabonomics of acute kidney injury in children after cardiac surgery // *Pediatr Nephrol.* 2008. Vol. 23, No. 6. P. 977–984. DOI: 10.1007/s00467-008-0756-7
43. Muhle-Goll C., Eisenmann P., Luy B., et al. Urinary NMR profiling in pediatric acute kidney injury — a pilot study // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 4. ID 1187. DOI: 10.3390/ijms21041187
44. Viau A., El Karoui K., Laouari D., et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans // *J Clin Invest.* 2010. Vol. 120, No. 11. P. 4065–4076. DOI: 10.1172/JCI42004
45. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children // *Pediatr Nephrol.* 2012. Vol. 27, No. 3. P. 363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
46. Becherucci F., Roperto R.M., Materassi M., Romagnani P. Chronic kidney disease in children // *Clin Kidney J.* 2016. Vol. 9, No. 4. P. 583–591. DOI: 10.1093/cjkj/sfw047
47. Vivante A., Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease // *Nat Rev Nephrol.* 2016. Vol. 12, No. 3. P. 133–146. DOI: 10.1038/nrneph.2015.205

48. Martens-Lobenhoffer J., Bode-Böger S.M. Amino acid N-acetylation: Metabolic elimination of symmetric dimethylarginine as symmetric N α -acetyldimethylarginine, determined in human plasma and urine by LC-MS/MS // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2015. Vol. 975. P. 59–64. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.11.009

49. Benito S., Sánchez A., Unceta N., et al. LC-QTOF-MS-based targeted metabolomics of arginine-creatinine metabolic pathway-related compounds in plasma: application to identify potential biomarkers in pediatric chronic kidney disease // *Anal Bioanal Chem.* 2016. Vol. 408, No. 3. P. 747–760. DOI: 10.1007/s00216-015-9153-9

50. Zhang W., Miikeda A., Zuckerman J., et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice // *Sci Rep.* 2021. Vol.11, No. 1. ID 518. DOI: 10.1038/s41598-020-80063-0

51. Wang Y.-N., Ma S.-X., Chen Y.-Y., et al. Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets // *Clin Chim Acta.* 2019. Vol. 499. P. 54–63. DOI: 10.1016/j.cca.2019.08.030

52. Mattoo T.K. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy, advances in chronic kidney disease // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011. Vol. 18, No. 5. P. 348–354. DOI: 10.1053/j.ackd.2011.07.006

53. Läckgren G., Cooper C.S., Neveus T., Kirsch A.J. Management of vesicoureteral reflux: What have we learned over the last 20 years? // *Front Pediatr.* 2021. Vol. 9. ID 650326. DOI: 10.3389/fped.2021.650326

54. Vitko D., McQuaid J.W., Gheinani A.H., et al. Urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux are accompanied by alterations in urinary microbiota and metabolome profiles // *Eur Urol.* 2022. Vol. 81, No. 2. P. 151–154. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.022

55. Riccio S., Valentino M.S., Passaro A.P., et al. New insights from metabolomics in pediatric renal diseases // *Children (Basel).* 2022. Vol. 9, No.1. ID 118. DOI: 10.3390/children9010118

56. Morozova O., Morozov D., Pervouchine D., et al. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux // *Int Urol Nephrol.* 2020. Vol. 52, No. 4. P. 603–610. DOI: 10.1007/s11255-019-02357-1

REFERENCES

1. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omicsology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):263–269. DOI: 10.1038/nrm3314
2. Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1819–1875. DOI: 10.1152/physrev.00035.2018
3. Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. *Metabolites.* 2019;9(2):34–55. DOI: 10.3390/metabo9020034
4. Khamis MM, Adamko DJ, El-Aneed A. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev.* 2017;36(2):115–134. DOI: 10.1002/mas.21455
5. Zhang A, Sun H, Wu X, Wang X. Urine metabolomics. *Clin Chim Acta.* 2012;414:65–69. DOI: 10.1016/j.cca.2012.08.016
6. Chiu C-Y, Yeh K-W, Lin G, et al. Metabolomics reveals dynamic metabolic changes associated with age in early childhood. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149823. DOI: 10.1371/journal.pone.0149823
7. Stankovic AK, DiLauri E. Quality improvements in the preanalytical phase: Focus on urine specimen workflow. *Clin Lab Med.* 2008;28(2):339–350. DOI: 10.1016/j.cl.2007.12.011
8. Wang X, Gu H, Palma-Duran SA, et al. Influence of storage conditions and preservatives on metabolite fingerprints in urine. *Metabolites.* 2019;9(10):203–215. DOI: 10.3390/metabo9100203
9. Delanghe J, Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(1):89–104. DOI: 10.11613/BM.2014.011
10. Rodríguez-Morató J, Pozo ÓJ, Marcos J. Targeting human urinary metabolome by LC-MS/MS: a review. *Bioanalysis.* 2018;10(7):489–516. DOI: 10.4155/bio-2017-0285
11. Dunn WB, Broadhurst D, Ellis DI, et al. A GC-TOF-MS study of the stability of serum and urine metabolomes during the UK Biobank sample collection and preparation protocols. *Int J Epidemiol.* 2008;37(S1):i23–i30. DOI: 10.1093/ije/dym281
12. Laparre J, Kaabia Z, Mooney M, et al. Impact of storage conditions on the urinary metabolomics fingerprint. *Anal Chim Acta.* 2017;951:99–107. DOI: 10.1016/j.aca.2016.11.055
13. Chaleckis R, Meister I, Zhang P, Wheelock CE. Challenges, progress and promises of metabolite annotation for LC-MS-based metabolomics. *Curr Opin Biotechnol.* 2019;55:44–50. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.07.010
14. Bartel J, Krumsiek J, Theis FJ. Statistical methods for the analysis of high-throughput metabolomics data. *Comput Struct Biotechnol J.* 2013;4(5):e201301009. DOI: 10.5936/csbj.201301009
15. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(S1):D603–D610. DOI: 10.1093/nar/gkn810
16. Smith CA, O'Maille G, Want EJ, et al. METLIN: a metabolite mass spectral database. *Ther Drug Monit.* 2005;27(6):747–751. DOI: 10.1097/01.ftd.0000179845.53213.39
17. Bouatra S, Aziat F, Mandal R, et al. The human urine metabolome. *PLoS One.* 2013;8(9):e73076. DOI: 10.1371/journal.pone.0073076
18. Dai X, Shen L. Advances and trends in omics technology development. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:11861. DOI: 10.3389/fmed.2022.911861
19. Bukharina AB, Fedulkina AO, Demidova KN, et al. Omics technologies in screening for kidney disease in children with congenital uropathy. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2022;77(5):354–361. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn2107
20. Emwas A-H, Roy R, McKay RT, et al. NMR spectroscopy for metabolomics research. *Metabolites.* 2019;9(7):123. DOI: 10.3390/metabo9070123
21. Thomas SN, French D, Jannetto PJ, et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics. *Nat Rev Methods Primers.* 2022;2(1):96. DOI: 10.1038/s43586-022-00175-x
22. Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry: combined targeted and untargeted profiling. *Curr Protoc Mol Biol.* 2016;114(1):30.4.1–30.4.32. DOI: 10.1002/0471142727.mb3004s114
23. Jokiniitty E, Hokkinen L, Kumpulainen P, et al. Urine headspace analysis with field asymmetric ion mobility spectrometry for detection of chronic kidney disease. *Biomark Med.* 2020;14(8):629–638. DOI: 10.2217/bmm-2020-0085

24. Fitzgerald J, Fenniri H. Cutting edge methods for non-invasive disease diagnosis using E-tongue and E-nose devices. *Biosensors (Basel)*. 2017;7(4):59. DOI: 10.3390/bios7040059
25. Teruya T, Goga H, Yanagida M. Aging markers in human urine: A comprehensive, non-targeted LC-MS study. *FASEB Bioadv*. 2020;2(12):720–733. DOI: 10.1096/fba.2020-00047
26. Scalabre A, Jobard E, Demède D, et al. Evolution of newborns' urinary metabolomic profiles according to age and growth. *J Proteome Res*. 2017;16(10):3732–3740. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00421
27. Liu X, Tian X, Qinghong S, et al. Characterization of LC-MS based urine metabolomics in healthy children and adults. *Peer J*. 2022;10:e13545. DOI: 10.7717/peerj.13545
28. Reusch JEB, Kumar TR, Regensteiner JG, Zeitler PS. Conference participants. Identifying the critical gaps in research on sex differences in metabolism across the life span. *Endocrinology*. 2018;159(1):9–19. DOI: 10.1210/en.2017-03019
29. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
30. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576–585. DOI: 10.1038/nm.3145.
31. Wilson Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448–455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
32. Liu X, Yin P, Shao Y, et al. Which is the urine sample material of choice for metabolomics-driven biomarker studies? *Anal Chim Acta*. 2020;1105:120–127. DOI: 10.1016/j.aca.2020.01.028
33. Liu Z, Xia B, Saric J, et al. Effects of vancomycin and ciprofloxacin on the NMRI mouse metabolism. *J Proteome Res*. 2018;17(10):3565–3573. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00583
34. Kim AHJ, Lee Y, Kim E, et al. Assessment of oral vancomycin-induced alterations in gut bacterial microbiota and metabolome of healthy men. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:629438. DOI: 10.3389/fcimb.2021.629438
35. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33(5-6):293–320. DOI: 10.3109/15513815.2014.959678
36. Macioszek S, Wawrzyniak R, Kranz A, et al. Comprehensive metabolic signature of renal dysplasia in children. A multiplatform metabolomics concept. *Front Mol Biosci*. 2021;8:665661. DOI: 10.3389/fmolb.2021.665661
37. Xu X, Nie S, Zhang A, et al. Acute kidney injury among hospitalized children in China. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1791–1800. DOI: 10.2215/CJN.00800118
38. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, et al. AKI in hospitalized children: Epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1661–1669. DOI: 10.2215/CJN.00270113
39. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):253–263. DOI: 10.1007/s00467-008-1074-9
40. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):275–283. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127
41. Mammen C, Abbas AA, Skippen P, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):523–530. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.048
42. Beger RD, Holland RD, Sun J, et al. Metabonomics of acute kidney injury in children after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):977–984. DOI: 10.1007/s00467-008-0756-7
43. Muhle-Goll C, Eisenmann P, Luy B, et al. Urinary NMR profiling in pediatric acute kidney injury — a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1187. DOI: 10.3390/ijms21041187
44. Viau A, El Karoui K, Laouari D, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest*. 2010;120(11):4065–4076. DOI: 10.1172/JCI42004
45. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
46. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):583–591. DOI: 10.1093/ckj/sfw047
47. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(3):133–146. DOI: 10.1038/nrneph.2015.205
48. Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM. Amino acid N-acetylation: Metabolic elimination of symmetric dimethylarginine as symmetric Na-acetyldimethylarginine, determined in human plasma and urine by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015;975:59–64. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.11.009
49. Benito S, Sánchez A, Unceta N, et al. LC-QTOF-MS-based targeted metabolomics of arginine-creatine metabolic pathway-related compounds in plasma: application to identify potential biomarkers in pediatric chronic kidney disease. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408(3):747–760. DOI: 10.1007/s00216-015-9153-9
50. Zhang W, Miikeda A, Zuckerman J, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep*. 2021;11(10):518. DOI: 10.1038/s41598-020-80063-0
51. Wang Y-N, Ma S-X, Chen Y-Y, et al. Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets. *Clin Chim Acta*. 2019;499:54–63. DOI: 10.1016/j.cca.2019.08.030
52. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy, advances in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):348–354. DOI: 10.1053/j.ackd.2011.07.006
53. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of vesicoureteral reflux: What have we learned over the last 20 years? *Front Pediatr*. 2021;9:650326. DOI: 10.3389/fped.2021.650326
54. Vitko D, McQuaid JW, Gheinani AH, et al. Urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux are accompanied by alterations in urinary microbiota and metabolome profiles. *Eur Urol*. 2022;81(2):151–154. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.022
55. Riccio S, Valentino MS, Passaro AP, et al. New insights from metabolomics in pediatric renal diseases. *Children (Basel)*. 2022;9(1):118. DOI: 10.3390/children9010118
56. Morozova O, Morozov D, Pervouchine D, et al. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(4):603–610. DOI: 10.1007/s11255-019-02357-1

ОБ АВТОРАХ

***Галина Игоревна Кузовлева**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 123317, Москва, Шмитовский пр-д, д. 29;
ORCID: 0000-0002-5957-7037; eLibrary SPIN: 7990-4317;
e-mail: dr.gala@mail.ru

Екатерина Юрьевна Власенко;
ORCID: 0000-0002-3138-8314; eLibrary SPIN: 8290-0356;
e-mail: vlasenko.ekaterina@icloud.com

Лариса Дмитриевна Мальцева, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4380-4522; eLibrary SPIN: 7725-2499;
e-mail: lamapost@mail.ru

Ольга Леонидовна Морозова, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2453-1319; eLibrary SPIN: 1567-4113;
e-mail: morozova_ol@list.ru

AUTHORS' INFO

***Galina I. Kuzovleva**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 29 Shmitovskiy pass, Moscow, 123317, Russia;
ORCID: 0000-0002-5957-7037; eLibrary SPIN: 7990-4317;
e-mail: dr.gala@mail.ru

Ekaterina Yu. Vlasenko; ORCID: 0000-0002-3138-8314;
eLibrary SPIN: 8290-0356; e-mail: vlasenko.ekaterina@icloud.com

Larisa D. Maltseva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-4380-4522; eLibrary SPIN: 7725-2499;
e-mail: lamapost@mail.ru

Olga L. Morozova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-2453-1319; eLibrary SPIN: 1567-4113;
e-mail: morozova_ol@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author