



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.011>



Мамедов И.С.¹, Перевезенцев О.А.^{1,2}✉, Золкина И.В.³, Туров Ф.О.¹, Крапивкин А.И.¹

¹ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³ Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед», Москва, Россия

Метаболомные маркеры обструктивных заболеваний мочевыводящих путей у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: отбор клинического материала, написание текста статьи – Туров Ф.О.; проведение хроматографического анализа – Золкина И.В.; статистический анализ результатов – Мамедов И.С.; анализ литературных источников, написание текста статьи – Перевезенцев О.А.; общее редактирование – Крапивкин А.И.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Подана: 11.09.2025

Принята: 05.03.2026

Контакты: pzpo@mail.ru

Резюме

Введение. Считается, что моча является стерильной жидкостью, которая становится нестерильной только после заражения. При исследовании последней установлено, что в ней существуют определенные сообщества микроорганизмов – так называемый уробиом. Показано, что при различных обструктивных заболеваниях у детей, в частности при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР), может меняться состав уробиома с потенциальным развитием инфекционного процесса. Данный процесс может также сопровождаться определенными метаболическими изменениями в моче. Поэтому выявление маркерных метаболитов, ассоциированных с обструктивными заболеваниями у детей, представляется чрезвычайно актуальным.

Цель. Выявить метаболомные маркеры, ассоциированные с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и другими обструктивными заболеваниями мочевыделительной системы у детей.

Материалы и методы. Был проведен хромато-масс-спектрометрический анализ 60 органических кислот в моче у 10 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и некоторыми другими заболеваниями мочевыделительной системы с обструктивным синдромом, а также у 17 здоровых детей, составивших контрольную группу.

Результаты. Статистически достоверная связь с обструктивными заболеваниями мочевыделительной системы детей была получена для пировиноградной, лимонной, янтарной и фумаровой органических кислот. При анализе ROC-кривых максимальный AUC (0,84) показал комбинированный профиль по данным метаболитам.

Заключение. Установлены особенности метаболического профиля мочи, характерные для обструктивных заболеваний мочевыводящей системы у детей, в частности ПМР. Для разработки в дальнейшем лабораторного диагностического алгоритма раннего выявления инфекционных осложнений при данной форме патологии необходим анализ ассоциации метаболомного профиля мочи с изменением показателей уробиома, выполненный на расширенной выборке пациентов.

Ключевые слова: органические кислоты мочи, хромато-масс-спектрометрия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уробием, мочевыводящие пути

Mamedov I.¹, Perevesentsev O.^{1,2}✉, Zolkina I.³, Turov F.¹, Krapivkin A.¹

¹ Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³ Clinic of New Medical Technologies "ArchiMed", Moscow, Russia

Metabolomic Markers of Obstructive Urinary Tract Diseases in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: selection of clinical material – Turov F.; chromatographic analysis – Zolkina I.; statistical analysis of results – Mamedov I.; analysis of literary sources, text writing – Perevesentsev O.; text writing, general editing – Krapivkin A.

Funding: the study had no sponsor support.

Submitted: 11.09.2025

Accepted: 05.03.2026

Contacts: pzp@mail.ru

Abstract

Introduction. Urine has long been considered a sterile fluid that becomes non-sterile only after infection. Studies of urine have revealed the presence of specific microorganism communities: the so-called urobiome. It was shown that in various obstructive diseases in children, particularly in vesicoureteral reflux (VUR), the composition of the urobiome may change, potentially leading to the onset of an infectious process. This process may also be accompanied by certain metabolic changes in urine. Therefore, the identification of marker metabolites associated with obstructive diseases in children is extremely relevant.

Purpose. To identify metabolomic markers associated with vesicoureteral reflux and other obstructive diseases of the urinary tract in children.

Materials and methods. An analysis of 60 organic acids in urine from 10 children with vesicoureteral reflux and certain other urinary tract disorders involving obstructive syndrome, as well as from 17 healthy children who represented the control group, was conducted using chromatography–mass spectrometry.

Results. A statistically significant association with obstructive urinary tract diseases in children was found for pyruvic, citric, succinic, and fumaric organic acids. When analyzing ROC curves, the highest AUC (0.84) was observed for the combined profile of these metabolites.

Conclusion. Thus, features of urine metabolic profile specific to obstructive diseases of the urinary tract in children, particularly, VUR, were established. To create a laboratory diagnostic algorithm for the early detection of infectious complications of this pathology, an analysis of the association between urine metabolomic profile and changes in urobiome indicators is required, with an expanded sample of patients.

Keywords: organic acids, chromatography–mass spectrometry, vesicoureteral reflux, urobiome, urinary tract



■ ВВЕДЕНИЕ

Многие годы считалось, что моча является стерильной жидкостью, которая становится нестерильной только после заражения [1]. Доказательства микробных сообществ в мочевыводящих путях (микробиом мочи или уробиом) появились менее 10 лет тому назад [2, 3]. В дальнейшем была показана ключевая роль изменений микробиомного сообщества мочевого выделительного тракта в развитии инфекционного процесса у детей [3, 4]. Но если состав уробиома у взрослых изучается достаточно активно, то его особенности у детей рассматриваются лишь в нескольких работах [5, 6]. Состав уробиома у детей может изменяться при различных обструктивных заболеваниях мочевыводящих путей, в частности при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей (ПМР) [6, 7]. Исследованиями показано, что у детей с обструктивными заболеваниями мочевыводящего тракта повышается вероятность возникновения различных инфекций мочевого выделительного тракта, причем для них характерны частые рецидивы [8].

Исследованиями последних лет показано, что частое инфицирование мочевыводящих путей у детей с ПМР связано не только с изменением уробиома, но и с определенными метаболическими изменениями [9]. В частности, выявлены нарушения в метаболизме желчных кислот, метилцитратном цикле и в пути деградации глутамата [9]. Также установлено, что у здоровых индивидов метаболомный профиль мочи является достаточно стабильным в течение всей жизни [10]. Поэтому изучение особенностей метаболомного профиля у детей с обструктивными заболеваниями мочевыводящих путей позволит лучше понять этиопатогенез развития инфекционного процесса у таких пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить метаболомные маркеры, ассоциированные с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и другими обструктивными заболеваниями мочевого выделительного тракта у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 10 детей с различными обструктивными заболеваниями мочевыводящих путей, в основном ПМР. Критерии включения: возраст детей варьировался от 2 до 9 лет. У 6 детей был выявлен ПМР 2-й степени, у 1 ребенка – пиэлоэктазия, у 1 – мегауретер верхнего сегмента удвоенной правой почки с ее неполным удвоением, у 1 – рефлюксирующий мегауретер справа. Критерии исключения: из исследования исключались дети с признаками активного инфекционного процесса мочевыводящих путей. В контрольную группу вошли 17 практических здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет без признаков обструктивных заболеваний мочевого выделительного тракта.

Метод определения органических кислот в моче: количественное определение 60 органических кислот в моче проводилось в 2 этапа. Анализ кетокислот (ацетоуксусной, 3-гидроксимасляной) включал в себя разведение мочи деионизированной водой в соотношении 50:50 v/v и последующую дериватизацию: добавление 50 мкл буфера (смесь метилгидроксиламина гидрохлорида в метаноле с пиридином (2:8 v/v) к 1 мл разведенной мочи. Для определения остальных органических кислот образцы

мочи разводились деионизированной водой в соотношении 50:50 v/v и далее без дериватизации вводились в хроматографическую систему. Измерение содержания органических кислот и их производных проводилось с использованием ВЭЖХ-МС/МС-системы, оборудованной масс-спектрометром SciexQtrap 5500 с хроматографом Waters Acquity Premier, с предварительным разделением на хроматографической колонке с сорбентом с обратной фазой Phenomenex silica core с размером частиц сорбента 2,6 мкм, 100A, C18 Kinetex® (50×2.10 mm) (Phenomenex, USA). Референтные интервалы для каждого из показателей были рассчитаны анализом контрольной выборки, которая состояла из 443 практически здоровых детей разных возрастных групп [11].

Для установления различий в показателях среднего значения содержания органических кислот в моче у пациентов с ПМР и у пациентов группы контроля рассчитывался t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей с границей значимости $P=0,05$ и критерий Манна – Уитни с такой же границей значимости. Для доказательства диагностической значимости лабораторного теста использовался метод построения ROC-кривых. Статистические расчеты были выполнены в программе Statistica 10.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные метаболические особенности органических кислот в моче у пациентов с ПМР представлены в табл. 1.

Уровень фумаровой кислоты у 1 пациента превысил пороговое значение 2,0 ммоль/моль креатинина (ммоль/моль Cr), что может быть ассоциировано с нарушением митохондриального обмена, локальными гипоксическими явлениями и нарушением реабсорбции в почечных канальцах при обструкции мочевыводящих путей [12, 13]. У большинства пациентов был повышен уровень лимонной кислоты (максимальное значение было >1700 ммоль/моль Cr), что, вероятно, ассоциировано с компенсаторным усилением метаболических процессов в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) [14]. Концентрация янтарной кислоты у большинства пациентов была в пределах нормы, но значения ее у отдельных пациентов превышали верхнюю референсную границу. Содержание пировиноградной кислоты было у большинства пациентов на верхней референсной границе, но у 1 пациента превышало значение 4,0 ммоль/моль Cr.

Таблица 1
Основные изменения метаболического профиля органических кислот в моче у детей с обструктивными заболеваниями мочевыводящих путей

Table 1
Main changes in the metabolic profile of organic acids in urine in children with obstructive urinary tract diseases

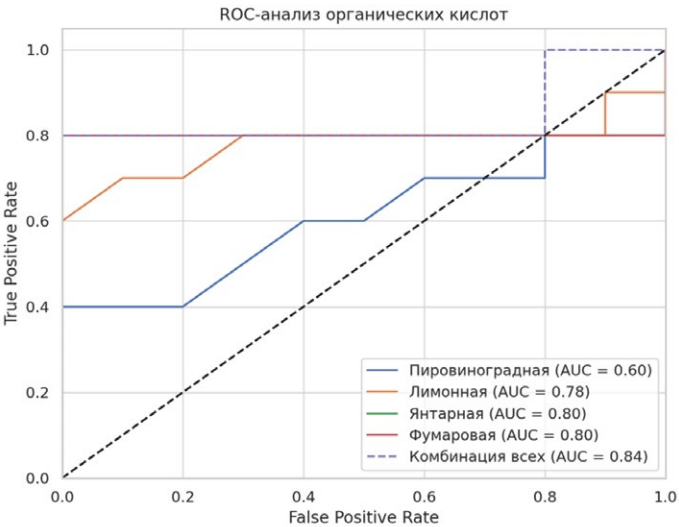
Показатель	Среднее значение ± SD (ммоль/моль креатинина)	Мин. – макс. значение (ммоль/моль креатинина)	Референтные значения (ммоль/моль креатинина)
Пировиноградная кислота	1,16±1,16	0,32–4,16	0,1–1,5
Лимонная кислота	444,45±543,75	11,29–1742,45	150–300
Янтарная кислота	14,59±19,8	0,26–63,24	3–30
Фумаровая кислота	0,51±0,79	0,04–2,67	<2,0

Таблица 2
Сравнительный анализ показателей 4 органических кислот у пациентов с обструктивными заболеваниями мочевыделительной системы и представителей контрольной группы по методу Манна – Уитни
Table 2
Comparative analysis of the indicators of 4 organic acids in the group of patients with obstructive diseases of the urinary system and in the control group using the Mann – Whitney U test

Показатель	Среднее значение у пациентов (ммоль/моль Cr)	Среднее значение (контроль) (ммоль/моль Cr)	p
Пировиноградная кислота	1,19	0,89	0,39
Лимонная кислота	440,49	230,45	0,19
Янтарная кислота	17,11	6,13	0,07
Фумаровая кислота	0,63	0,24	0,12

Осуществлен статистический анализ показателей 4 органических кислот в моче, нормированных по креатинину, у исследованных пациентов и представителей контрольной группы по методу Манна – Уитни (табл. 2). Различия по U-тесту показателей лимонной, янтарной и фумаровой кислот статистически значимы, что может указывать на их диагностическую ценность при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. Данные изменения могут отражать локальные гипоксические и митохондриальные метаболические нарушения, которые связаны с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [14].

Построены ROC-кривые показателей содержания 4 органических кислот мочи, нормированных по креатинину (см. рисунок).



ROC-кривые 4 показателей нормированных по креатинину органических кислот, ассоциированных с обструктивными заболеваниями мочевыделительной системы у детей
ROC curves of 4 creatinine-normalized organic acids associated with obstructive urinary tract diseases in children

По данным ROC-анализа, наибольшую из 4 исследованных органических кислот диагностическую специфичность и диагностическую чувствительность при ПМР у детей проявили тесты определения янтарной и фумаровой кислот (AUC – 0,80). Но максимальную диагностическую специфичность и чувствительность показал комбинированный анализ всех 4 органических кислот в моче (пировиноградной, лимонной, янтарной и фумаровой). Таким образом, данный метаболический профиль может отражать определенные нарушения обмена веществ, которые происходят при обструктивных процессах мочевыводящих путей у детей. Следует отметить, что данные органические кислоты ассоциированы с различными митохондриальными дисфункциями [15, 16]. К тому же изменения данных метаболических показателей могут отражать гипоксические изменения, что повышает вероятность инфицирования мочевыделительного тракта даже условно-патогенными микроорганизмами, которые присутствуют в уробииоте, например *E. coli* [17].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при обструктивных заболеваниях мочевыделительной системы у детей развиваются определенные метаболические изменения, которые потенциально могут быть ассоциированы с уробииотными нарушениями и рецидивирующими инфекциями. Представляется целесообразным проанализировать на большой выборке ассоциацию изменения профиля органических кислот в моче с изменениями уробииота. Подтверждение роли метаболических изменений у детей с ПМР с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы позволит разработать новый диагностический алгоритм ранней диагностики осложнений обструктивной патологии мочевыводящего тракта у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas-White K., et al. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Current bladder dysfunction reports*. 2016;11:18–24.
2. Pastuszka A, Tobor S, Łoniewski I, Wierzbicka-Woś A, Sielatycka K, Styburski D, Cembrowska-Lech D, Koszutski T, Kurowicz M, Korlacka K, Podkówka A, Lemiński A, Brodziejewicz A, Hyla-Klekot L, Skonieczna-Żydecka K. Rewriting the urinary tract paradigm: the urobiome as a gatekeeper of host defense. *Mol Biol Rep*. 2025 May 23;52(1):497. doi: 10.1007/s11033-025-10609-w
3. Srivastava A, Shete O, Gulia A, Aggarwal S, Ghosh TS, Ahuja V, Anand S. Role of Gut and Urinary Microbiome in Children with Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Jan 3;15(1):93. doi: 10.3390/diagnostics15010093
4. Kelly MS, Dahl EM, Jeries LM, Sysoeva TA, Karstens L. Response to "Profiling the dynamic pediatric urobiome: Missing links and future directions". *J Pediatr Urol*. 2024 Oct;20(5):896–897. doi: 10.1016/j.jpuro.2024.06.030
5. Jeries LM, Sysoeva TA, Karstens L, Kelly MS. Synthesis of current pediatric urinary microbiome research. *Front Pediatr*. 2024 Jun 18;12:1396408. doi: 10.3389/fped.2024.1396408
6. Turov FO, Yatsyk SP, Krapivkin AI, Vrublevsky SG, Mamedov IS, Perevezentsev OA. Current understanding of the urinary tract microbiome in children. *Urologiya*. 2025 Mar;(1):141–147. (in Russian)
7. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2–18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940
8. Naseri M, Tafazoli N, Tafazoli N. Prevalence of Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022 Aug;33(Supplement):S111–S120. doi: 10.4103/1319-2442.384183
9. Vitko D, McQuaid JW, Gheini AH, Hasegawa K, DiMartino S, Davis KH, Chung CY, Petrosino JF, Adam RM, Mansbach JM, Lee RS. Urinary Tract Infections in Children with Vesicoureteral Reflux Are Accompanied by Alterations in Urinary Microbiota and Metabolome Profiles. *Eur Urol*. 2022 Feb;81(2):151–154. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.022
10. Bermingham KM, Brennan L, Segurado R, Barron RE, Gibney ER, Ryan MF, Gibney MJ, O'Sullivan AM. Genetic and Environmental Contributions to Variation in the Stable Urinary NMR Metabolome over Time: A Classic Twin Study. *J Proteome Res*. 2021 Aug 6;20(8):3992–4000. doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00319
11. Mamedov IS, Sukhorukov VS, Zolkina IV, Savina ML, Nikolaeva EA. Evaluation of mass spectrometric indicators for the differential diagnosis of inherited disorders of organic acid metabolism in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):61–67. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-61-67. (in Russian)



12. Weinberg JM, Venkatachalam MA, Roeser NF, Saikumar P, Dong Z, Senter RA, Nissim I. Anaerobic and aerobic pathways for salvage of proximal tubules from hypoxia-induced mitochondrial injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Nov;279(5):F927-43. doi: 10.1152/ajprenal.2000.279.5.F927
13. Valayannopoulos V, Slama A, Chrétien D, Ricquier D, Marret S, Frebourg T, Rabier D, Munnich A, de Keyzer Y, Toulhoat H, de Lonlay P. Clinical and biochemical heterogeneity associated with fumarase deficiency. *Hum Mutat*. 2011 Sep;32(9):1046–52. doi: 10.1002/humu.21534
14. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijević D, Sundier SY, Robb EL, Logan A, Nadtochiy SM, Ord ENJ, Smith AC, Eyassu F, Shirley R, Hu CH, Dare AJ, James AM, Rogatti S, Hartley RC, Eaton S, Costa ASH, Brookes PS, Davidson SM, Duchon MR, Saeb-Parsy K, Shattock MJ, Robinson AJ, Work LM, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014 Nov 20;515(7527):431–435. Epub 2014 Nov 5. doi: 10.1038/nature13909
15. Beloborodova N, Pautova A, Sergeev A, Fedotcheva N. Serum Levels of Mitochondrial and Microbial Metabolites Reflect Mitochondrial Dysfunction in Different Stages of Sepsis. *Metabolites*. 2019 Sep 20;9(10):196. doi: 10.3390/metabo9100196
16. Zhang Y, Zhou X, Zheng W, Chen J, Xu Q, Liang Z, Zhang H, Lin J, Xie W, Zhuo Y, Chen M, Zou F, Wen B, Tan Z, Zhong W, Yang H, Yang R. Metabolomic and Proteomic Analyses Unveil That Polyethylene Glycol-Polycaprolactone-Loaded Curcumin Nanoparticles Induce Mitochondrial Dysfunction and Metabolic Reprogramming to Suppress Melanoma Growth. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025 Jun 11;17(23):33422–33438. doi: 10.1021/acsami.5c02854
17. Beebout CJ, Robertson GL, Reinfeld BJ, Blee AM, Morales GH, Brannon JR, Chazin WJ, Rathmell WK, Rathmell JC, Gama V, Hadjifrangiskou M. Uropathogenic *Escherichia coli* subverts mitochondrial metabolism to enable intracellular bacterial pathogenesis in urinary tract infection. *Nat Microbiol*. 2022 Sep;7(9):1348–1360. doi: 10.1038/s41564-022-01205-w