

DOI: 10.7868/S2658655X26040074
УДК 612

Экспериментальная статья

Нецелевое метаболомное исследование сыворотки крови пациентов с иммуноглобулин-А-нефропатией методом газовой хромато-масс-спектрометрии

М.Д. Шачнева^{1,*}, Е.Д. Кессених¹, Е.В. Загладкина¹,
Е.И. Савельева¹, В.А. Добронравов²

¹Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека,
Ленинградская область, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт нефрологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*E-mail: shachneva_mariya@mail.ru

Аннотация. Метаболом как совокупность метаболитов отражает системное физиологическое состояние организма и является конечной точкой клеточной активности, отражающей вклад вышестоящих биологических регуляторных процессов, генома, эпигенома, транскриптома и протеома, а также факторов окружающей среды и тем самым связывающей генотип с фенотипом. По этой причине определение широкого спектра малых молекул в биожидкостях становится все более востребованным подходом в исследовании патофизиологических процессов. Ввиду уникальной возможности обращения к обширным базам данных масс-спектров метаболитов человека газовая хромато-масс-спектрометрия является одним из ключевых методов, используемых в метаболомном анализе. В настоящей работе выполнено плотное нецелевое метаболомное исследование сыворотки крови 10 пациентов с клинически и морфологически подтвержденной первичной иммуноглобулин-А-нефропатией (IgAN) в активной стадии и 9 добровольцев без признаков патологии почек. Образцы сыворотки после процедуры пробоподготовки анализировали методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Интерпретация масс-спектрометрических данных, аннотирование и идентификация метаболитов были осуществлены с помощью библиотеки NIST20, базы данных HMDB и аналитических стандартов. После выполнения многоэтапной предварительной обработки и нормализации данных был проведен хемометрический анализ с использованием методов многомерной статистики. Статистическая надежность модели подтверждена перекрестной проверкой. В сыворотке крови пациентов с IgAN по сравнению с контрольной группой выявлены статистически значимые изменения уровней 20 метаболитов. Установлено снижение содержания ряда аминокислот (серина, метионина, тирозина, триптофана), а также микробного метаболита триптофана – индол-3-пропионовой кислоты, наряду с увеличением содержания некоторых моно- и дисахаридов и мочевой кислоты при активной фазе

IgAN. Полученные результаты указывают на глубокие нарушения в ключевых метаболических путях, включая энергетический обмен, метаболизм аминокислот и процессы перекисного окисления, ассоциированные с альтерациями интестинального микробиома как вероятного фактора развития и прогрессирования болезни.

Ключевые слова: нецелевое метаболомное исследование, сыворотка крови, иммуноглобулин-А-нефропатия, газовая хромато-масс-спектрометрия

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00510).

Соблюдение этических стандартов. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующими изменениями. Оно было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (протокол № 285 от 26.02.2024 г.). Все пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие.

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

Вклад авторов в публикацию. ШМД, ЗЕВ, ДВА – идея работы и планирование эксперимента; ЗЕВ, КЕД – сбор данных; КЕД – обработка данных; ШМД, КЕД, ЗЕВ, СЕИ, ДВА – написание и редактирование манускрипта.

Ссылка для цитирования: Шачнева М.Д., Кессених Е.Д., Загладкина Е.В., Савельева Е.И., Добронравов В.А. Нецелевое метаболомное исследование сыворотки крови пациентов с иммуноглобулин-А-нефропатией методом газовой хромато-масс-спектрометрии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 4. С. 947–966. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26040074>

Сокращения: IgAN – иммуноглобулин-А-нефропатия; ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия; МСТФА – N-метил-N-(триметилсилил)трифтороацетамид; PCA – анализ главных компонент; PLS-DA – дискриминантный анализ методом частичных наименьших квадратов; OPLS-DA – дискриминантный анализ ортогональных проекций на скрытые структуры; MDA – значение среднего снижения точности.

Untargeted Serum Metabolomics of Patients with Immunoglobulin A Nephropathy Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry

M.D. Shachneva^{1,*}, E.D. Kessenikh¹, E.V. Zagladkina¹,
E.I. Savelieva¹, V.A. Dobronravov²

¹*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology,
Leningrad Oblast, Russian Federation*

²*Scientific Research Institute of Nephrology,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russian Federation*

**E-mail: shachneva_mariya@mail.ru*

Abstract. A metabolome, as a set of metabolites, reflects the systemic physiological state of an organism and is the final output of cellular activity, reflecting the contribution of higher-level biological regulatory processes, the genome, epigenome, transcriptome and proteome, as well as environmental factors, and thus linking the genotype to phenotype. For this reason, the determination of a wide range of small molecules in biofluids is becoming an increasingly popular approach in the study of pathophysiological processes. Due to the unique ability to access extensive databases of mass spectra of human metabolites, gas chromatography-mass spectrometry is one of the key methods used in metabolic analysis. In this work, a pilot untargeted metabolomic study of the blood serum of 10 patients with clinically and morphologically confirmed primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) in the active stage and 9 volunteers without signs of kidney pathology was performed. Serum samples after the sample preparation procedure were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry. The interpretation of mass spectrometric data, annotation, and identification of metabolites were performed using the NIST20 library, the HMDB database, and analytical standards. After performing multi-stage preprocessing and normalization of the data, a chemometric analysis was performed using multidimensional statistics methods. The statistical reliability of the model is confirmed by cross-validation. Statistically significant changes in the levels of 20 metabolites were detected in the blood serum of patients with IgAN compared with the control group. A decrease in the content of amino acids (serine, methionine, tyrosine, tryptophan), as well as the tryptophan-derived microbial metabolite, indole-3-propionic acid, was found, along with an increase in the content of some mono- and disaccharides and uric acid during the active phase of IgAN. The results indicate profound disorders in key metabolic pathways, including energy metabolism, amino acid metabolism, and peroxidation processes associated with alterations in the intestinal microbiome, as a likely factor in the development and progression of the disease.

Keywords: untargeted metabolomics, serum, immunoglobulin A nephropathy, gas chromatography-mass spectrometry

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00510).

Ethics declarations. The study was conducted in accordance with the principles of the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments. It was approved by the Local Ethics Committee of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 285 dated February 26, 2024). All patients and healthy volunteers signed informed consent.

Conflict of interests. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. ShMD, ZEV, DVA – concept of the study and experimental design; ZEV, KED – data collecting; KED – data processing; ShMD, KED, ZEV, SEI, DVA – manuscript writing and editing.

For Citation: Shachneva M.D., Kessenikh E.D., Zagladkina E.V., Savelieva E.I., Dobronravov V.A. Untargeted serum metabolomics of patients with immunoglobulin A nephropathy using gas chromatography-mass spectrometry. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(4):947–966. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26040074>

Abbreviations: IgAN – immunoglobulin A nephropathy; GC-MS – gas chromatography-mass spectrometry; MSTFA – N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoroacetamide; PCA – principal component analysis; PLS-DA – partial least-squares discriminant analysis; OPLS-DA – orthogonal partial least squares-discriminant analysis; MDA – mean decrease accuracy.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболомный анализ позволяет понять, как изменения в обмене веществ связаны с физиологическими состояниями, воздействием окружающей среды и различными заболеваниями, что делает его важным инструментом исследования функционального состояния организма. Подходы нецелевого анализа метаболома существенны для понимания физиологических механизмов, поскольку позволяют учитывать широкий спектр молекул, отражающих жизнедеятельность клеточных популяций в норме и при патологических процессах [1]. Изменения в метаболомических профилях служат индикаторами альтераций физиологических процессов, а их определение и предикция ассоциированных метаболомических путей с помощью современных технологий обработки и визуализации данных может быть эффективной методологией поисковых исследований, направленных на выявление ранее неизученных потенциальных механизмов развития патологии.

В представляемом исследовании мы применили нецелевой анализ метаболома для поиска его изменений, потенциально связанных с патогенезом иммуноглобулин-А-нефропатии (IgAN), которая является наиболее распространенным вариантом аутоиммунного гломерулонефрита и одной из основных причин развития терминальной почечной недостаточности [2, 3]. Ключевым моментом патогенеза болезни является повреждение клубочков почки иммунными комплексами, содержащими галактозодефицитный иммуноглобулин А (IgA1). Последний синтезируют субпопуляции В-клеток в ответ на антигенную стимуляцию иммунной системы слизистых (MALT),

основная часть которой представлена в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В этом контексте альтерации системного метаболома в ответ на дисбаланс иммунного ответа и микробиома ЖКТ могут быть существенным фактором патогенеза IgAN [4].

Рутинные подходы к диагностике и выбору лечения IgAN основаны на клинических и морфологических данных, отражающих выраженность воспаления клубочков и дисфункции почек, и в значительной мере объясняют недостаточно высокую эффективность терапии. Вместе с тем, исходя из «экстраренальности» пусковых механизмов болезни и роли кишечного микробиома, оценка в значительной степени связанного с последним метаболомного профиля крови могла бы стать инструментом прецизионной диагностики и мониторинга болезни, а также отдельной мишенью для лечебных интервенций.

Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), один из инструментов анализа метаболома в биологических матрицах, позволяет определять широкий спектр различных классов эндогенных соединений – жирных кислот, сахаров, аминокислот и многочисленных промежуточных продуктов разнообразных биохимических процессов [5].

Целью пилотного исследования было выявление различий в метаболомных профилях сыворотки крови пациентов с клинически подтвержденным диагнозом IgAN и здоровых добровольцев, определение метаболитических путей, вовлеченных в патологические процессы, а также выявление потенциальных биомаркеров-кандидатов, ассоциированных с известными механизмами патогенеза IgAN.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реактивы

Ацетонитрил (ТУ 2634-002-54260861-2013), метоксиамины гидрохлорид (Merck, кат. № 226904), пиридин (ГОСТ 13647-78), N-метил-N-(триметилсилил)-трифторацетамид, МСТФА (Merck, кат. № 24589-78-4), изопропиловый спирт (ТУ 2632-064-44493179-01), пальмитиновая кислота-d31 (Aldrich, кат. № 366897).

Объекты исследования

Объектами исследований являлись образцы сыворотки крови пациентов с IgA-нефропатией, предоставленные Институтом нефрологии при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. В исследование были включены образцы от 9 добровольцев без признаков патологии почек, что было подтверждено исследованиями мочи и сонографией почек, с нормальными значениями скорости клубочковой фильтрации (Группа 1, контроль), а также 10 пациентов с клинически и морфологически подтвержденным диагнозом первичная иммуноглобулин-А-нефропатия в активной стадии болезни (Группа 2, IgAN). У всех представителей группы IgAN были признаки гематурии – до 50 клеток в поле зрения, в то время как в контрольной группе микроскопическое исследование наличия эритроцитов в моче не выявило. Содержание иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови у всех участников исследования не превышало верхней границы нормы (4 г/л), однако в контрольной группе значения были в 2–2,5 раза ниже, чем в группе IgAN. Группы были сформированы с учетом сопоставимости таких физиологически значимых показателей, как возраст, индекс массы тела и артериальное давление. Средний возраст участников группы IgAN составил 37 лет, контрольной группы – 30 лет. В обеих группах отсутствовали представители с признаками ожирения либо дефицита массы

тела. Артериальное давление у всех участников исследования на момент отбора крови соответствовало норме. Забор крови проводили утром натощак после 12 ч голодания. Образцы сыворотки крови хранили при температуре -20°C до проведения анализа. Перед отправкой в лабораторию образцы были перекодированы, что исключало доступ к персональным данным пациентов.

Подготовка проб к анализу

К аликвоте сыворотки крови объемом 50 мкл добавляли 10 мкл раствора пальмитиновой кислоты-d31 в ацетонитриле (внутренний стандарт), 500 мкл смеси ацетонитрил : изопропанол : вода (3 : 3 : 2, v : v : v) и центрифугировали в течение 10 мин при 14000 об/мин (4°C). Супернатант концентрировали досуха в токе азота при 50°C , добавляли 20 мкл раствора метоксиамина в пиридине с концентрацией 20 мг/мл и термостатировали пробы при 37°C в течение 90 мин. Затем в охлажденные до комнатной температуры образцы вносили 100 мкл МСТФА, выдерживали при 37°C в течение 60 мин и анализировали методом ГХ-МС.

Контрольные образцы сыворотки крови (QC)

Отбирали аликвоты каждого образца сыворотки объемом 100 мкл, объединяли их в один образец и проводили по процедуре пробоподготовки. Образцы QC анализировали после каждого пятого исследуемого образца.

Оборудование

Метаболомное исследование образцов сыворотки крови осуществляли на газовом хроматографе модели GC-2020 с масс-спектрометрическим детектором модели GCMS-QP2020 фирмы Shimadzu. Хроматографическое разделение компонентов проводили на капиллярной кварцевой колонке HP-5MS длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной неподвижной фазы 0,25 мкм производства фирмы Agilent Technologies.

Условия ГХ-МС анализа

Хроматографическое разделение: температура инжектора – 230°C ; ввод пробы без деления потока; температурная программа: начальная температура колонки 70°C , выдержка при начальной температуре 5 мин, подъем температуры со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до 280°C , выдержка при конечной температуре 15 мин; газ-носитель – гелий; расход газа-носителя через колонку – 1 мл/мин.

Масс-спектрометрический анализ: температура источника ионов – 230°C , температура интерфейса – 280°C , время задержки растворителя – 6 мин, энергия ионизирующих электронов – 70 эВ, режим детектирования – сканирование по полному ионному току в диапазоне $m/z = 45-700$.

Обработка хромато-масс-спектрометрических данных

Предварительная обработка хромато-масс-спектрометрических данных, включая детектирование пиков, выравнивание и нормализацию, была выполнена с использованием программного обеспечения GCMSsolution (Shimadzu, Япония)

и онлайн-платформы MetaboAnalyst 6.0. Первичная обработка данных состояла из следующих этапов: детектирование пиков, выделенных по характеристическим массовым числам (m/z), сглаживание сигнала, хроматографическое разрешение, фильтрация шума, объединение пиков и выравнивание полученного массива данных. Если площадь пика компонента была ниже порогового значения, данному компоненту присваивали значение, соответствующее половине от минимального в выборке. Аннотирование метаболитов было выполнено с использованием библиотеки масс-спектрометрических данных NIST20, базы данных HMDB и подтверждено с помощью аналитических стандартов.

Для повышения качества и сопоставимости данных был применен многоэтапный процесс их нормализации: по внутреннему стандарту; с помощью регрессии LOESS (locally estimated scatterplot smoothing, локально оцененное сглаживание диаграммы рассеяния); а также нормализация по медиане для каждого образца с последующим приведением к общей медиане по всем образцам и логарифмическим (\log_2) преобразованием.

Статистический анализ полученных данных

Отбор переменных для статистического анализа проводили на основе трех критериев качества:

- 1) технической воспроизводимости (относительное стандартное отклонение (RSD) в образцах контроля качества (QC) $\leq 30\%$);
- 2) биологической вариабельности (переменные с RSD $> 20\%$ во всей выборке);
- 3) распространенности сигнала в массиве данных (отношение среднего значения переменной к ее медиане в QC-образцах $\leq 1,5$).

Статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием как параметрического (двусторонний t -критерий Уэлча), так и непараметрического (U -критерий Манна–Уитни) методов. Для контроля ложноположительных находок при множественном тестировании был применен метод Бенджамини–Хохберга (False Discovery Rate, FDR; уровень значимости $q = 0,05$). Для количественной оценки силы и направления выявленных различий использовался непараметрический коэффициент эффекта (Cliff's Delta (δ)) [6], который интерпретировали по общепринятым критериям: $|\delta| < 0,147$ – незначительный эффект; $0,147 \leq |\delta| < 0,330$ – малый эффект; $0,330 \leq |\delta| < 0,474$ – средний эффект; $|\delta| \geq 0,474$ – большой эффект.

Для многомерного анализа данных и визуализации были использованы: анализ главных компонент (PCA), дискриминантный анализ методом частичных наименьших квадратов (PLS-DA), дискриминантный анализ ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA). Для оценки вклада каждого метаболита в многомерную модель использованы VIP-показатель PLS-DA модели и значение среднего снижения точности (Mean decrease accuracy, MDA), классифицирующего алгоритма машинного обучения Random Forest. Визуализацию результатов осуществляли посредством построения тепловых карт (Heatmaps).

Качество метаболомных данных и воспроизводимость хромато-масс-спектрометрического анализа были верифицированы на основе повторяющегося анализа образцов контроля качества (QC, $n = 5$), представлявших собой объединенную (пулированную) сыворотку, полученную при смешивании аликвотных частей всех образцов. Техническая воспроизводимость была оценена путем расчета

коэффициента вариации (CV) для всех детектированных метаболитов. Медианное значение CV составило 5,61%. Подавляющее большинство метаболитов (94,8%) демонстрировали $CV < 20\%$, а 96,9% – $CV < 30\%$, что свидетельствует о высокой воспроизводимости измерений и пригодности полученных данных для последующего статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки метаболических нарушений при IgAN был применен нецелевой метаболомный анализ сыворотки крови участников контрольной группы ($n = 9$) и группы заболевания ($n = 10$). После выполнения многоэтапной предварительной обработки и нормализации данных был проведен хемометрический анализ с использованием методов многомерной статистики.

Для визуализации исследуемых образцов и идентификации наиболее значимых метаболитов, вносящих наибольший вклад в дифференциацию групп, нами был использован метод OPLS-DA. График счетов OPLS-DA показал четкое разделение исследуемых групп, вероятно, отражающее предполагаемые изменения метаболомного профиля сыворотки крови пациентов с IgAN (рис. 1а). Учитывая склонность контролируемых многомерных методов к переобучению, нами была выполнена перекрестная проверка полученной модели с оценкой ее прогностической способности, подтверждена статистическая надежность модели и ее пригодность для дальнейшего анализа (значения коэффициентов $R^2 Y = 0,614$ и $Q^2 = 0,366$).

Для изучения природы выявленных различий был проведен анализ индивидуальных метаболитов с использованием p -уровня значимости и величины изменения (Fold Change, FC). На рис. 1в и 1г приведены график-biplot PLS-DA и Volcano-диаграмма соответственно, которые визуализируют значимые метаболиты с наибольшей кратностью изменения, выявленные в ходе нашего исследования. Дополнительное подтверждение важности выявленных соединений отражено на тепловой карте (рис. 1б), которая визуализирует кластеризацию образцов и относительные уровни ключевых метаболитов.

Учитывая пилотный характер исследования и ограниченный размер выборки, основной аналитический подход был ориентирован на оценку величин эффекта метаболитов, различающихся между исследуемыми группами. Метаболиты, имеющие достоверные межгрупповые отличия, представлены в табл. 1.

Несмотря на ограниченный объем выборки для большинства дифференциально экспрессированных метаболитов были получены большие значения эффекта (табл. 1), что подтверждает существенность выявленных различий и их потенциальную биологическую значимость. Интерпретация изменений уровней метаболитов с умеренным эффектом требует осторожности ввиду ограниченной мощности исследования.

Наиболее выраженные отличия группы IgAN от контроля касались снижения уровней серина, глицериновой и декановой кислот, 1,5-ангидроглюцитола и фруктозы, а также повышения содержания 2-аминомалоновой кислоты (рис. 2). Данные результаты согласуются с высокими значениями размера эффекта и VIP-показателями PLS-DA более 1,8, что указывает на ключевую роль этих метаболитов в разделении исследуемых групп.

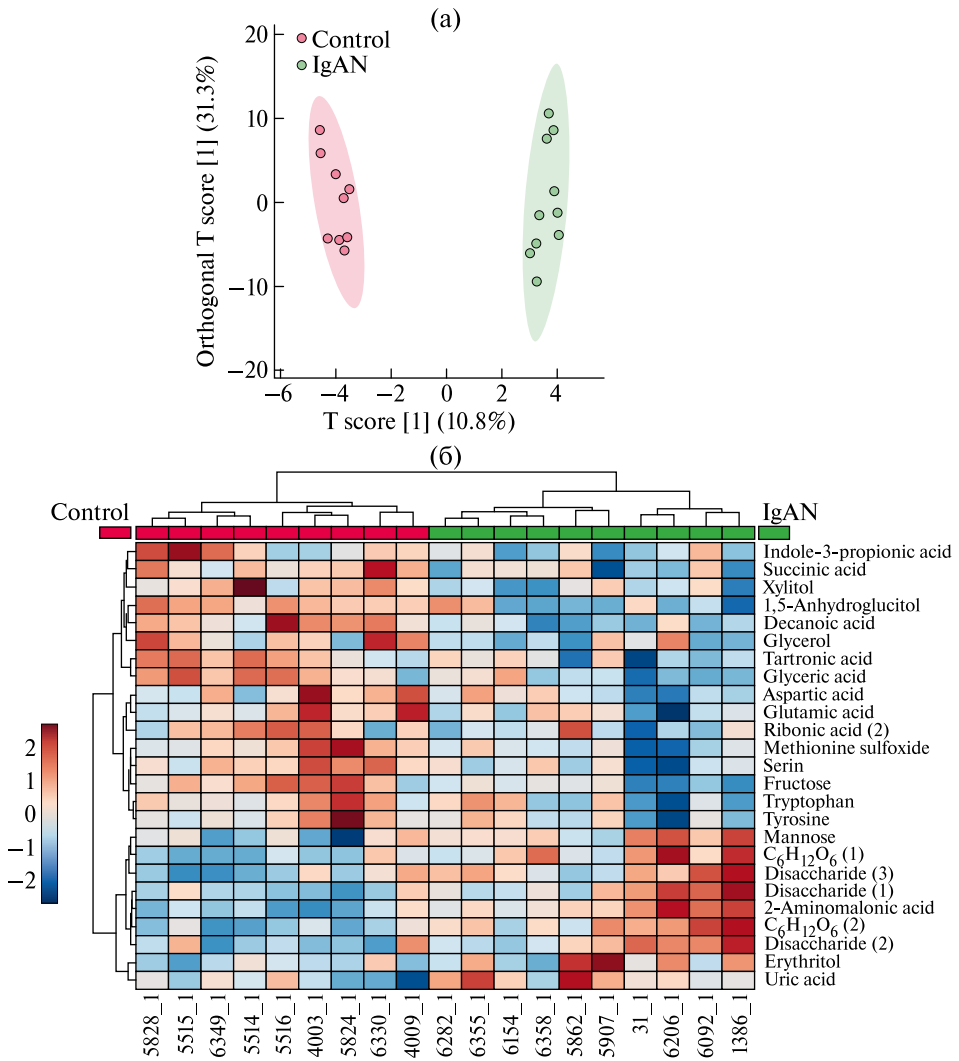


Рис. 1. Сравнение метаболических профилей между пациентами с IgAN и контрольной группой: (а) – график счетов OPLS-DA; (б) – тепловая карта иерархически сгруппированных метаболитов и образцов на основании значений VIP PLS-DA; (в) – график-biplot PLS-DA, объединяющий положения образцов (точки) и вклады метаболитов (векторы) в первые две компоненты модели; (г) – точечный график (Volcano plot), отображающий статистическую значимость изменений уровня метаболитов ($-\log_{10}(p)$) против величины этого изменения ($\log_2(FC)$). Значимо изменяющиеся метаболиты выделены и подписаны: синим цветом – повышенные в группе IgAN, красным цветом – пониженные

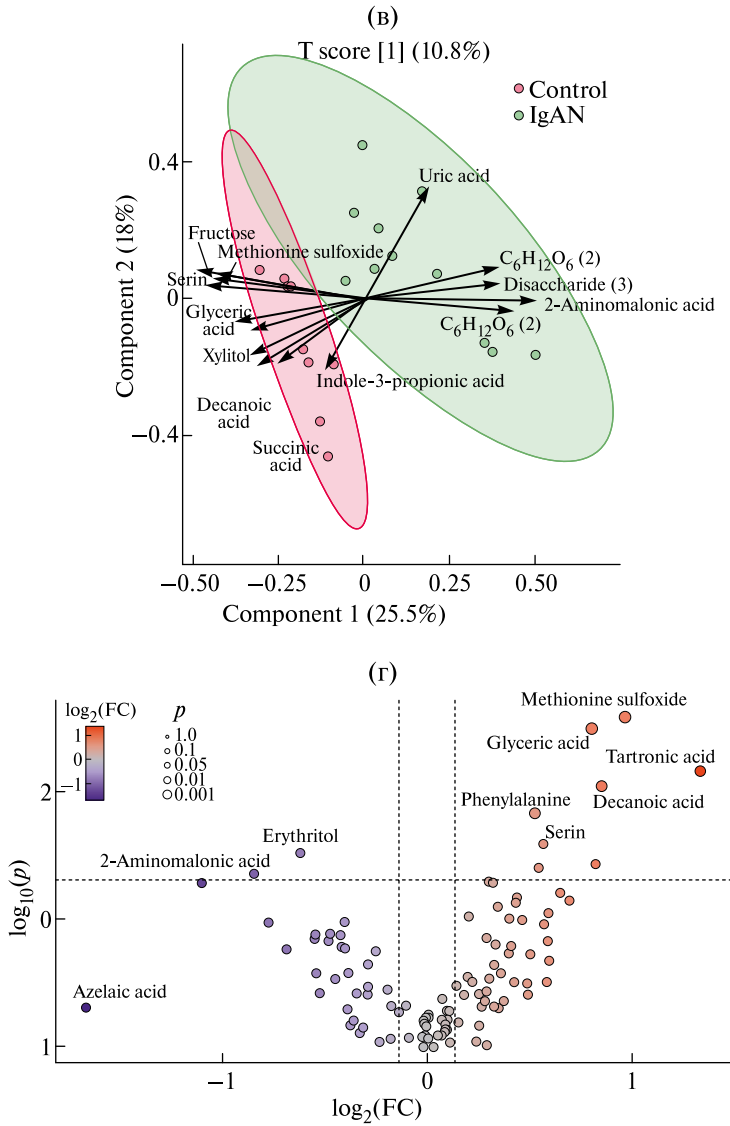


Fig. 1. Comparison of metabolic profiles between patients with IgAN and the control group: (a) – OPLS-DA scores plot; (b) – heatmap of hierarchically grouped metabolites and samples based on VIP scores (PLS-DA); (b) – PLS-DA biplot combining sample positions (dots) and metabolite contributions (vectors) to the first two components of the model; (r) – volcano plot showing the statistical significance of changes in the level of metabolites ($-\log_{10}(p)$) versus the magnitude of this change ($\log_2(\text{FC})$). Metabolites changing significantly are highlighted and labeled: blue – elevated in the IgAN group, red – decreased

Таблица 1. Дифференциально экспрессированные метаболиты в сыворотке крови пациентов с IgAN по сравнению с контрольной группой

Table 1. Differentially expressed metabolites in the blood serum of patients with IgAN compared with the control group

Метаболит	KEGG id	<i>P</i>	FDR	Величина эффекта, δ	<i>t</i> -критерий Уэлча	U-критерий Манна-Уитни	MDA	Значения VIP	Направление изменения в группе IgAN
Серин	S00065	$p < 0,01$	0,045	-0,796	0,002	0,036	0,006	1,890	↓
Глицириновая кислота	S00258	$p < 0,01$	0,045	-0,759	0,003	0,051	0,006	1,918	↓
Декановая кислота	S01571	$p < 0,01$	$2,10 \times 10^{-2}$	-0,852	$5,63 \times 10^{-4}$	0,021	0,016	2,277	↓
2-Аминмалоновая кислота	S00872	$p < 0,01$	$2,10 \times 10^{-2}$	0,907	$2,06 \times 10^{-4}$	$8,93 \times 10^{-6}$	0,027	2,288	↑
Моносахарид C ₆ H ₁₂ O ₆	—	$p < 0,01$	0,045	0,787	$1,26 \times 10^{-3}$	$5,94 \times 10^{-5}$	0,006	1,961	↑
1,5-Ангидроглицеритол	S07326	$p < 0,01$	0,045	-0,685	$1,34 \times 10^{-3}$	0,095	0,004	2,051	↓
Фруктоза	S05003	$p < 0,01$	0,045	-0,778	0,002	0,043	0,008	2,046	↓
Моносахарид C ₆ H ₁₂ O ₆	—	$p < 0,01$	0,045	0,759	$1,08 \times 10^{-3}$	$1,07 \times 10^{-4}$	0,012	2,184	↑
Мочевая кислота	S00366	$p < 0,01$	0,070	0,685	0,008	$3,32 \times 10^{-4}$	0,002	1,754	↑
Метилсульфоксид	S02989	$p < 0,01$	0,070	-0,741	0,006	0,060	0,005	1,840	↓
Тартроновая кислота	S02287	$p < 0,01$	0,070	-0,704	0,005	0,082	0,007	1,694	↓
Янтарная кислота	S00042	$p < 0,01$	0,076	-0,648	0,006	0,127	$3,33 \times 10^{-4}$	1,803	↓
Дисахарид C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	—	$p < 0,01$	0,093	0,722	0,007	$1,91 \times 10^{-4}$	0,005	1,768	↑
Дисахарид C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	—	$p = 0,01$	0,109	0,630	0,013	$7,36 \times 10^{-4}$	$1,48 \times 10^{-3}$	1,714	↑
Индол-3-пропионовая кислота	S22236	$p = 0,01$	0,097	-0,704	0,011	0,082	$9,80 \times 10^{-4}$	1,619	↓
Манноза	S00159	$p = 0,02$	0,156	0,593	0,028	$1,22 \times 10^{-3}$	0,003	1,607	↑
Триптофан	S00078	$p = 0,03$	0,197	-0,537	0,021	0,271	$4,79 \times 10^{-4}$	1,414	↓
Ксилитол	S00379	$p < 0,01$	0,045	-0,778	0,004	0,043	$1,40 \times 10^{-3}$	1,879	↓
Тирозин	S00082	$p = 0,04$	0,238	-0,481	0,040	0,374	<0	1,423	↓
Эритритол	S00503	$p = 0,04$	0,252	0,500	0,043	0,004	$2,98 \times 10^{-4}$	1,433	↑

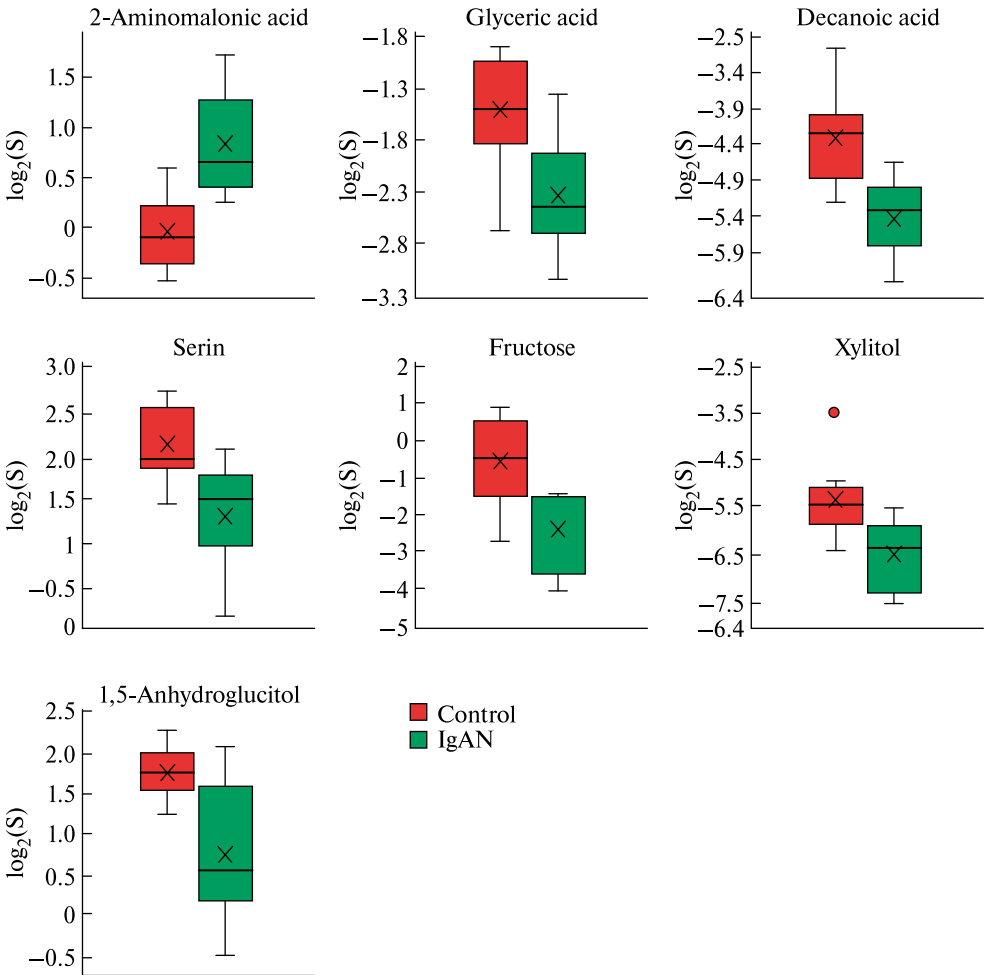


Рис. 2. Диаграммы размаха («ящик с усами») значений площадей пиков аналитов, отнесенных к площади внутреннего стандарта, после логарифмической нормализации

Fig. 2. Boxplots of the analyte peak areas normalized to the internal standard area, after logarithmic normalization

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вместе с данными других исследовательских групп [7–10] полученные нами результаты о различиях профилей отдельных аминокислот, органических кислот и сахаров делают весьма вероятным существенную вовлеченность в патогенез IgAN различных метаболических путей, ассоциированных с кишечным микробиомом, и позволяют предполагать ряд механизмов, хотя доказательства их существования требуют проведения дополнительных исследований.

В настоящее время наиболее распространенная концепция патогенеза IgAN основана на модели «множественного удара» и описывает четыре последовательных процесса, приводящих к развитию заболевания: повышенный синтез О-галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1); выработка аутоантител IgG и IgA, специфичных для Gd-IgA1; образование циркулирующих патогенных иммунных комплексов; отложение этих комплексов в мезангии, что приводит к внутривеночечковой активации мезангиальных клеток и повреждению гломерул [11]. Иммуноглобулин А является одним из самых распространенных изотипов антител в организме и преимущественно секретируется слизистой оболочкой кишечника за счет стимуляции В-клеток антигенами комменсальных бактерий или патогенов. У значительной части пациентов IgAN ассоциируется с изменениями кишечной микробиоты и признаками хронической стимуляции слизистого иммунитета. Наблюдаемый дисбиоз сопровождается снижением устойчивости эпителиального барьера, высвобождением патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), таких как липополисахарид, и активацией иммунного ответа организма [12].

Метаболиты микробиоты кишечника, включая уремические токсины (индоксилсульфат, п-крезилсульфат, индол-3-молочная кислота, триметиламин N-оксид, фенилацетилглутамин), способны усиливать продукцию провоспалительных цитокинов и стимулировать избыточную выработку IgA. В то же время снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот и желчных кислот, которые укрепляют кишечный барьер и модулируют иммунную систему организма-хозяина, способствует прогрессированию заболевания и дополнительной стимуляции продукции IgA [13]. Эти данные подчеркивают важность дисбиоза кишечника в патогенезе IgA-нефропатии и свидетельствуют о значительном влиянии диеты на течение и прогноз заболевания [14].

У пациентов с IgAN отмечается характерный сдвиг в сторону системной продукции IgA1, увеличение уровня циркулирующего мономерного IgA1, который отражает нарушение гомеостаза В-клеток. Ключевым патогенетическим этапом IgAN является снижение галактозилирования шарнирного региона IgA1 (Gd-IgA1). Продукция галактозодефицитного IgA является мультифакторной и, преимущественно, генетически обусловленной. Генетическая предрасположенность включает мутации, ассоциированные с ключевыми белками, вовлеченными в каскад аутоиммунных реакций при IgAN [15]. Пусковым механизмом заболевания чаще всего являются факторы окружающей среды, влияние вирусных и бактериальных инфекций, а также стимуляция иммунной системы, которые активируют В-клетки, усиливают продукцию Gd-IgA1 и могут ускорять прогрессирование заболевания. Образование гипогликозилированного IgA1 приводит к иммунному ответу и формированию аутоантител, специфичных к Gd-IgA1. Их взаимодействие формирует циркулирующие иммунные комплексы, обладающие высокой аффинностью к мезангиальным клеткам. Их отложение в клубочках инициирует локальную активацию комплемента (альтернативный и лектиновый пути), мезангиальную пролиферацию, выраженный воспалительный ответ с продукцией IL-6, TGF- β и MCP-1 и оксидативный стресс, что приводит к прогрессирующему клубочковому склерозу. Метаболиты микробиоты, включая индольные соединения и короткоцепочечные жирные кислоты, играют ключевую роль в модуляции этих процессов.

Для того чтобы понять механизмы, лежащие в основе выявленных различий в метаболических профилях исследуемых групп, мы проанализировали метаболиты, уровни которых достоверно отличались у пациентов с IgAN по сравнению

с контрольной группой. В рамках проведенного нами метаболомного исследования в когорте пациентов с IgAN наблюдалось снижение уровней серина, тирозина, триптофана и метионинсульфоксида, а также повышение 2-аминомалоновой кислоты. Эти изменения отражают нарушение аминокислотного обмена и активизацию окислительных и воспалительных процессов.

Серин, гликогенная аминокислота, входит в состав повторяющейся аминокислотной последовательности шарнирной области молекулы IgA1 [16]. Этот участок молекулы иммуноглобулина, содержащий остатки серина и треонина, является сайтом O-галактозилрования, что делает IgA1 неустойчивым к действию ряда бактериальных протеиназ. Эти ферменты, расщепляя IgA1 в шарнирной области, предположительно, способствуют бактериальной патогенности [16, 17]. Дефицит серина может отражать его повышенную утилизацию для гиперпродукции патологического галактозодефицитного IgA1, центрального механизма нарушений аутоиммунитета при IgAN. В условиях оксидативного стресса, который характерен для IgAN, серин также может быть активно метаболизирован для поддержания синтеза глутатиона, основного клеточного антиоксиданта. Снижение уровней серина и тирозина согласуется с ранее опубликованными данными о нарушениях аминокислотного пула, метаболического пути синтеза и утилизации глутатиона и одноуглеродного метаболизма при IgAN [7, 9].

Существенное повышение уровня 2-аминомалоновой кислоты, возможного интермедиата метаболического пути серина и глицина, может быть связано как с окислением белков активными формами кислорода [18], так и с альтернативными микробными путями метаболизма серина, что может отражать нарушения ЖКТ и повышенную нагрузку на антиоксидантную систему [19–21]. Ранее было установлено, что повышение уровня глицина в моче может быть связано с вероятностью прогрессирования болезни у пациентов с IgAN [22].

Снижение уровня метионинсульфоксида, окисленной формы метионина, в сыворотке крови пациентов с IgAN является потенциальным маркером активности антиоксидантной системы, отражая изменения в метаболизме серосодержащих соединений на фоне оксидативного стресса [7, 9].

Более низкое содержание триптофана и индол-3-пропионовой кислоты в исследуемой группе может указывать на дисрегуляцию метаболизма триптофана, активацию кинуренинового пути, а также дисбаланс индольных метаболитов микробного происхождения. Индол-3-пропионовая кислота представляет собой один из наиболее распространенных кишечных метаболитов триптофана и является важным индикатором микробного метаболизма [23, 24]. Изменения метаболизма триптофана могут быть связаны с активацией иммунно-воспалительных реакций при IgAN наряду с изменениями пула индольных метаболитов и смещением метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути, который усиливается при хроническом воспалении и нарушении микробиоты [25].

В целом полученные данные указывают на важность оценки аминокислотного профиля при IgAN и необходимость проведения дополнительных исследований механизмов его нарушения. Полученные изменения аминокислотного профиля тесно коррелируют с ключевыми этапами патогенеза IgAN, описанными в модели «множественного удара». Так, дефицит серина и тирозина может указывать на усиленную продукцию патологического галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1), в то время как смещение триптофанового метаболизма может быть связано с ослаблением

иммунной регуляции, дисбалансом В-клеток и аутоиммунной реакции, что лежит в основе формирования иммунных комплексов при IgAN.

Выявленное нами снижение уровня декановой кислоты согласуется с ранее опубликованными результатами исследований, описывающими нарушения метаболизма жирных кислот, ассоциированных с альтерациями иммунитета при IgAN [8]. Кроме того, снижение уровней янтарной кислоты и других органических кислот в сыворотке крови могут отражать потенциальную вовлеченность энергетического метаболизма в патогенез болезни [8, 10, 26]. Нарушение цикла Кребса может способствовать образованию активных форм кислорода, усиливая воспаление и клубочковые повреждения. Помимо выявленных изменений в энергетическом метаболизме, у пациентов с IgAN наблюдались значимые сдвиги в углеводном обмене, что может дополнительно влиять на патогенез заболевания.

Изменение уровней ряда моно- и дисахаридов в сыворотке крови может указывать на дисрегуляцию углеводного обмена с вовлечением пентозофосфатного метаболического пути и изменение внутриклеточного гликозилирования, а также на нарушение почечного клиренса сахаров. Нарушения углеводного метаболизма и связанных с ним сигнальных путей были ранее описаны в метаболомных исследованиях IgAN, в том числе на начальных стадиях заболевания [7, 8]. В частности, выявленное нами снижение гликолитического маркера 1,5-ангидроглюцитола у пациентов с IgAN может быть одним из механизмов нарушения метаболизма глюкозы и инсулинорезистентности в условиях хронической дисфункции почек.

Можно также предполагать, что изменения в метаболизме полиолов, включая снижение уровня ксилитола, связаны с дисбалансом путей утилизации углеводов и транспорта многоатомных спиртов. Учитывая роль полиолов в метаболизме кишечной микробиоты, такие сдвиги могут способствовать развитию метаболического стресса, окислительных процессов и нарушению барьерной функции эпителия кишки с активацией MALT, усугубляя тяжесть IgAN. Известно, что ксилитол оказывает влияние на метаболические процессы кишечного микробиома и увеличивает образование короткоцепочечных жирных кислот [27], а увеличение его уровня в плазме крови было ассоциировано со снижением выраженности повреждения почек в экспериментальной модели IgAN с гиперпродукцией aberrантного иммуноглобулина А [28]. Так как полиолы участвуют в метаболизме кишечной микробиоты, их дисбаланс может усугублять воспаление и нарушение барьерной функции эпителия.

Наконец, существенным может быть определение уровня мочевой кислоты для оценки тяжести и прогноза IgAN, поскольку несколько крупных исследований показали, что гиперурикемия независимо связана с более ускоренным прогрессированием IgAN и снижением почечной выживаемости [29, 30].

Среди множества метаболитов, продуцируемых кишечной микробиотой, пока, насколько можно судить, не удается выделить группу, осуществляющую связь «кишечник—почки» и, в частности, группу микробных метаболитов, вовлеченных в патогенез IgAN [31]. Спектр биомаркеров — кандидатов для установления признаков альтерации кишечного микробиома чрезвычайно широк. К консенсусным биомаркерам на сегодняшний день относят метаболиты триптофана [32] и тирозина [33]. Таким образом, результаты нашего исследования можно рассматривать как еще одно, хотя и косвенное, подтверждение вовлеченности микробного метаболизма этих ароматических аминокислот в патогенез IgAN.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные пилотного нецелевого исследования сыворотки крови методом ГХ-МС подтвердили предположения о существовании значительных альтераций системного метаболомного профиля у пациентов с IgAN. Использование методов многомерной статистики и машинного обучения позволило нам идентифицировать ряд метаболитов, возможно, имеющих биологическое значение и потенциально ассоциированных с механизмами патогенеза IgAN — оксидативным стрессом / митохондриальной дисфункцией, нарушениями энергетического метаболизма и кишечного микробиома. Идентифицированные в этом исследовании метаболиты — кандидаты на роль факторов патогенеза IgAN, требуют дальнейшей валидации в независимых когортах большого объема, а также последующего целевого метаболомного анализа. В целом полученные нами данные подтверждают, что метаболические изменения при IgAN отражают функциональные сдвиги, влияющие на синтез патологического Gd-IgA1, активацию иммунных механизмов и прогрессирование клубочкового повреждения.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Основным ограничением представляемого метаболомного исследования является небольшой размер выборки пациентов с IgAN, не позволяющий обнаруживать слабые взаимосвязи между метаболитами и увеличивающий вероятность случайного характера выявленных различий. Вместе с тем полученные в ходе реализации этого пилотного проекта результаты являются достаточными для подтверждения концепции о существовании значительных альтераций ряда метаболических путей, которые могут иметь значение для патогенеза болезни. Для подтверждения и валидации полученных результатов, определения причинно-следственных связей необходимо проведение дополнительных исследований в более крупных выборках пациентов, с учетом дополнительных факторов, ассоциированных с выраженностью болезни и лечением, а также с интестинальным микробиомом. Использование метода ГХ-МС накладывает ряд ограничений на выявление изменений метаболомного профиля, заключающихся в возможности обнаружения и идентификации термически стабильных и летучих либо способных образовывать летучие производные органических соединений. Процедуры подготовки биологических проб к анализу, включая экстракцию, концентрирование и дериватизацию, могут приводить к потере или трансформации отдельных метаболитов с низкими температурами кипения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gonzalez-Covarrubias V., Martínez-Martínez E., Del Bosque-Plata L. The potential of metabolomics in biomedical applications. *Metabolites*. 2022;**12**(2):194. <https://doi.org/10.3390/metabo12020194>
2. Francis A., Harhay M.N., Ong A.C.M. et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024;**20**:473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>

3. Stamellou E., Seikrit C., Tang S.C.W. et al. IgA nephropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023;**9**:67. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00476-9>
4. Gesualdo L., Di Leo V., Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin. Immunopathol.* 2021;**43**:657–668. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00871-y>
5. Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography–mass spectrometry: combined targeted and untargeted profiling. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2016;**114**:30.4.1–30.4.32. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3004s114>
6. Romano J., Kromrey J.D., Coraggio J., Skowronek J. Appropriate statistics for ordinal level data: should we really be using t-test and Cohen’s *d* for evaluating group differences on the NSSE and other surveys? *Ann. Meet. Florida Assoc. Institut. Res.* 2006;**177**:1–33.
7. Zhang D., Li Y., Liang M. et al. LC-MS/MS based metabolomics and proteomics reveal candidate biomarkers and molecular mechanism of early IgA nephropathy. *Clin. Proteom.* 2022;**19**:51. <https://doi.org/10.1186/s12014-022-09387-5>
8. Jeon Y.H., Lee S., Kim D.W. et al. Serum and urine metabolomic biomarkers for predicting prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2023;**42**(5):591–605. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.22.146>
9. Dong L., Tan J., Zhong Z., Tang Y., Qin W. Altered serum metabolic profile in patients with IgA nephropathy. *Clin. Chim. Acta.* 2023;**549**:117561. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117561>
10. Kalantari S., Nafar M., Samavat S., Parvin M. ¹H NMR-based metabolomics study for identifying urinary biomarkers and perturbed metabolic pathways associated with severity of IgA nephropathy: a pilot study. *Magn. Reson. Chem.* 2017;**55**(8):693–699. <https://doi.org/10.1002/mrc.4573>
11. Suzuki H., Kiryluk K., Novak J. et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;**22**(10):1795–1803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464>
12. Zhu Y., He H., Sun W. et al. IgA nephropathy: gut microbiome regulates the production of hypoglycosylated IgA1 via the TLR4 signaling pathway. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2024;**39**(10):1624–1641. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae052>
13. Du Y., Cheng T., Liu C. et al. IgA nephropathy: current understanding and perspectives on pathogenesis and targeted treatment. *Diagnostics.* 2023;**13**(2):303. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020303>
14. Dong Z., Zhang R., Shen L. et al. Gut microbiota and immunoglobulin A nephropathy: exploration of dietary intervention and treatment strategies. *Food Sci. Nutr.* 2025;**13**(5):e70218. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70218>
15. Ding X., Mei Y., Mao Z. et al. Association of immune and inflammatory gene polymorphism with the risk of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 45 studies. *Front. Immunol.* 2021;**12**:683913. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683913>

16. Kerr M.A. The structure and function of human IgA. *Biochem. J.* 1990;**271**(2):285–296. <https://doi.org/10.1042/bj2710285>
17. Ohyama Y., Renfrow M.B., Novak J., Takahashi K. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy: what we know and what we don't know. *J. Clin. Med.* 2021;**10**(16):3467. <https://doi.org/10.3390/jcm10163467>
18. Yu M., Wen W., Yi X. et al. Plasma metabolomics reveals diagnostic biomarkers and risk factors for esophageal squamous cell carcinoma. *Front. Oncol.* 2022;**12**:829350. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.829350>
19. Coppo R., Camilla R., Amore A., Peruzzi L. Oxidative stress in IgA nephropathy. *Nephron. Clin. Pract.* 2010;**116**(3):c196–c199. <https://doi.org/10.1159/000317199>
20. Chen J.X., Zhou J.F., Shen H.C. Oxidative stress and damage induced by abnormal free radical reactions and IgA nephropathy. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005;**6**(1):61–68. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B0061>
21. Wan J., Zhang Y., He W. et al. Gut microbiota and metabolite changes in patients with ulcerative colitis and *Clostridioides difficile* infection. *Front. Microbiol.* 2022;**13**:802823. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.802823>
22. Park S., Lee J., Yang S.H. et al. Comprehensive metabolomic profiling in early IgA nephropathy patients reveals urine glycine as a prognostic biomarker. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;**25**(11):5177–5190. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16520>
23. Zhang L., Hu L., Tan L. et al. The dysbiosis of gut microbiota and dysregulation of metabolites in IgA nephropathy and membranous nephropathy. *Front. Med.* 2025;**12**:1618947. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1618947>
24. Fan Y., Wang Y., Xiao H., Sun H. Advancements in understanding the role of intestinal dysbacteriosis mediated mucosal immunity in IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2024;**25**(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03646-3>
25. Wu H., Tang D., Yun M. et al. Metabolic dysfunctions of intestinal fatty acids and tryptophan reveal immuno-inflammatory response activation in IgA nephropathy. *Front. Med.* 2022;**9**:811526. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.811526>
26. Qu Y., Wang Y., Hu Z. et al. Role of metabolomic profile as a potential marker to discriminate membranous nephropathy from IgA nephropathy. *Int. Urol. Nephrol.* 2024;**56**(2):635–651. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03691-1>
27. Xiang S., Ye K., Li M. et al. Xylitol enhances synthesis of propionate in the colon via cross-feeding of gut microbiota. *Microbiome.* 2021;**9**:62. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01029-6>
28. Kurano M., Yatomi Y. Use of gas chromatography mass spectrometry to elucidate metabolites predicting the phenotypes of IgA nephropathy in hyper IgA mice. *PLoS ONE.* 2019;**14**(7):e0219403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219403>
29. Nagasawa Y., Yamamoto R., Shoji T. et al. Serum uric acid level predicts progression of IgA nephropathy in females but not in males. *PLoS ONE.* 2016;**11**(8):e0160828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160828>
30. Oh T.R., Choi H.S., Kim C.S. et al. The effects of hyperuricemia on the prognosis of IgA nephropathy are more potent in females. *J. Clin. Med.* 2020;**9**(1):176. <https://doi.org/10.3390/jcm9010176>

31. Savelieva E.I., Shachneva M.D. Problems and prospects of metabolomic studies in the alteration of the gut microbiome. *Biomed. Khim.* 2025;**71**(3):195–208.
<https://doi.org/10.18097/PBMCR1556>
32. Zhao P., Chen Y., Zhou S., Li F. Microbial modulation of tryptophan metabolism links gut microbiota to disease and its treatment. *Pharmacol. Res.* 2025;**219**:107896.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107896>
33. Gertsman I., Gangoit J.A., Nyhan W.L., Barshop B.A. Perturbations of tyrosine metabolism promote the indolepyruvate pathway via tryptophan in host and microbiome. *Mol. Genet. Metab.* 2015;**114**(3):431–437.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.005>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шачнева Мария Дмитриевна – канд. хим. наук; ст. науч. сотр.,
ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область, Российская Федерация
E-mail: shachneva_mariya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1173-4870>

Кессених Елизавета Дмитриевна – науч. сотр., ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область, Российская Федерация
E-mail: e.kessenikh@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8700-9590>

Загладкина Елизавета Владиславовна – науч. сотр., ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область, Российская Федерация
E-mail: e_v_zagladkina@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0001-7481-9647>

Савельева Елена Игоревна – д-р хим. наук; зав. Лабораторией аналитической токсикологии, ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область, Российская Федерация
E-mail: saveleva@rihophe.site
<https://orcid.org/0000-0002-3115-9626>

Добронравов Владимир Александрович – д-р мед. наук; профессор, Научно-исследовательский институт нефрологии при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация; дир., НИИ нефрологии НКЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: dobronravov@nephrolog.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

Поступила в редакцию 24.10.2025
После доработки 05.12.2025
Принята к публикации 09.12.2025

ABOUT THE AUTHORS

Shachneva, Mariya D. – Cand. Sc. (Chemistry); Senior Research Officer, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology”, Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad Oblast, Russian Federation
E-mail: shachneva_mariya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1173-4870>

Kessenikh, Elizaveta D. – Research Officer, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology”, Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad Oblast, Russian Federation
E-mail: e.kessenikh@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8700-9590>

Zagladkina, Elizaveta V. – Research Officer, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology”, Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad Oblast, Russian Federation
E-mail: e_v_zagladkina@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0001-7481-9647>

Savelieva, Elena I. – Ph.D. (Chemistry); Head of the Laboratory of Analytical Toxicology, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology”, Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad Oblast, Russian Federation
E-mail: saveleva@rihophe.site
<https://orcid.org/0000-0002-3115-9626>

Dobronravov, Vladimir A. – Ph.D. (Medicine); Full Professor, Research Institute of Nephrology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Director, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: dobropravov@nephrolog.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

Received October 24, 2025
Revised December 05, 2025
Accepted December 09, 2025