<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>

Перспективные неинвазивные биомаркеры: интестинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника

Хавкин А.И.¹, Новикова В.П.², Шаповалова Н.С.²

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Россия

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: интестинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 155–160. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., проф. заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии

Шаповалова Наталья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии

✉ Для переписки:

**Шаповалова
Наталья Сергеевна**
natasunday@mail.ru

Резюме

Целью данного обзора литературы было рассмотреть диагностическую значимость лабораторных исследований потенциальных биомаркеров: цитруллина и интестинальных белков, призванных выявить повреждение слизистой оболочки кишечника.

Заключение: определение I-FABP и I-BABP в крови являются перспективными методами неинвазивной диагностики повреждения кишечной стенки, поскольку эти белки освобождаются из гибнущих зрелых энтероцитов. Однако определение интестинальных белков имеет значение в комбинации с определением цитруллина. В ряде исследований было показано, что цитруллин возможно измерить в животных моделях, у взрослых пациентов и педиатрических больных. Он легко обнаруживается, последовательно измеряется и способен выявлять воспаление слизистой оболочки кишечника. Ограничением большинства исследований стала небольшая выборка. Неинвазивные методики диагностики и контроля терапии остаются важным направлением дальнейшего изучения.

Ключевые слова: биомаркеры, цитруллин, I-FABP, I-BABP

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>

Perspective non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis for diagnosis and control of intestinal mucosal damage

A. I. Khavkin¹, V. P. Novikova², N. S. Shapovalova²¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, St. Taldomskaya 2, Moscow, Russia;² St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, st. Lithuanian, 2, Russia

For citation: A. I. Khavkin, V. P. Novikova, N. S. Shapovalova Perspective non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis for diagnosis and control of intestinal mucosal damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 155–160. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160

✉ Corresponding author:

Natalia S. Shapovalova
natasunday@mail.ru**Anatoly I. Khavkin**, PhD, professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after I. I. Academician Yu. E. Veltischeva; ORCID: 0000-0001-7308-7280**Valeria P. Novikova**, MD, PhD, prof. Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, head. laboratory of medical and social problems in pediatrics; ORCID: 0000-0002-0992-1709**Natalia S. Shapovalova**, Junior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0002-0364-6785

Summary

The aim of this literature review was to consider the diagnostic value of potential biomarkers detection: citrulline and intestinal proteins, designed to detect intestinal mucosa damage.

Conclusion: determination of I-FABP and I-BABP in blood are promising methods for non-invasive diagnosis of the intestinal damage, since these proteins are released from the damaged enterocytes. However, the determination of intestinal proteins is important in combination with the determination of citrulline. Several studies have shown that citrulline can be measured in animal models, in adult and pediatric patients. It is easily detectable, consistently measured and capable of detecting inflammation of the intestinal mucosa. The limitation of most studies was the small sample size. Non-invasive diagnostic and therapeutic monitoring techniques remain an important area of further research.

Keywords: biomarkers, citrulline, I-FABP, I-BABP

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника является «золотым» стандартом диагностики патологий, сопровождающихся мальабсорбцией у пациентов разного возраста [1–3]. Проводится поиск иммуногистохимических маркеров отдельных заболеваний тонкой кишки [4]. Вместе с тем изучаются неинвазивные методы, призванные стать альтернативой гистологии, в том числе исследование биомаркеров [5–7]. Их использование направлено на улучшение ведения пациентов и контроля заболеваний. Некоторые уже хорошо известны и внедрены в клиническую практику, такие как белки острой фазы воспаления, например, С-реактивный белок и ферритин [8, 9] или фекальный кальпротектин [10] и кальгранулин (S100A12) [11]. Другие же пока тестируются на животных моделях. Клинические и лабораторные исследования потенциальных биомаркеров, призванных выявить повреждение слизистой оболочки кишечника, особенно актуальны в педиатрии.

Цитруллин. Один из наиболее значимых потенциальных биомаркеров для выявления воспаления слизистой оболочки кишечника является цитруллин, определяемый как в сыворотке, так и в плазме крови [12]. Основным источником его продукции – кишечник.

Цитруллин – это аминокислота, продуцируемая преимущественно энтероцитами тонкой кишки. Он синтезируется в энтероците из глутамина и высвобождается в кровоток в виде «маскированной» формы аргинина, чтобы обойти потребление аргинина печенью и превращается обратно в аргинин в почках [12]. В действительности, цитруллин является промежуточным продуктом метаболизма аминокислот [13]. При воспалении слизистой оболочки кишечника масса энтероцитов значительно уменьшается и уровень цитрулина уменьшается тоже, что позволяет считать цитруллин биомаркером массы энтероцитов и, следовательно, абсорбционной способности кишечника. Был проведен ряд исследований для оценки уровня

плазменного и сывороточного цитруллина как маркера воспаления слизистой оболочки кишечника. Доклинические исследования показали, что уровень плазменного цитруллина значимо коррелирует с длиной ворсин в метотрексатиндуцированной крысиной модели с воспалением гастроинтестинальной слизистой оболочки [14]. Более того, доклинические исследования выявили, что уровень плазменного цитруллина отражал степень радиационно-индуцированного гастроинтестинального мукозита у крыс и мышей [15, 16]. Также уровень плазменного цитруллина коррелировал со степенью переваривания и абсорбции лактозы и жирных кислот при мукозите у крыс [17]. Одно из первых клинических исследований, касающееся плазменного цитруллина в качестве биомаркера, проведено N. M. Blijlevens с соавторами [18]. Было показано, что низкие уровни цитруллина в сыворотке крови соответствуют тяжелому повреждению слизистой оболочки кишечника у пациентов, получавших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [19, 20]. Кроме того, установили, что уровень цитруллина сыворотки уменьшался во время лучевой терапии, коррелируя с выраженностью воспаления слизистой оболочки кишечника [21]. В 2009 году сравнивали определение плазменного цитруллина с несколькими другими методами диагностики воспаления кишечника, например, со шкалой оценки мукозита NCI-CTCAE, ежедневной оценкой кишечника (daily gut score), определение плазменного IL-8, фекального IL-8, фекального кальпротектина и тестом на поглощение сахара у детей с раком и воспалением гастроинтестинальной слизистой [22]. Авторы показали, что из всех параметров, уровень плазменного цитруллина коррелировал сильнее всего с показателями daily gut score и шкалы NCI-CTCAE [22]. Crenn с соавторами определили, что уровень цитруллина плазмы соотносится с укорочением кишечника и является потенциальным биомаркером массы энтероцитов тонкой кишки при атрофии ворсин у пациентов с целиакией [23]. Кроме того, исследование 500 пациентов с сочетанными заболеваниями кишечника, показало, что цитруллин может быть маркером массы энтероцитов, которая коррелирует с абсорбирующей способностью кишечника. Таким образом, определение цитруллина является неинвазивным способом диагностики мальабсорбции [24].

Alka Singh с соавторами использовали определение уровня цитруллина в сочетании с белками, связывающими жирные кислоты (I-FAB) в плазме и регуляторным геном 1a (Reg1a – маркер регенерации энтероцитов) в сыворотке как способ диагностики атрофии тонкой кишки у больных целиакией. В сравнении с гистологическим исследованием, диагностика атрофии при уровне цитруллина <40 цМ/л, имела 78% чувствительность, 88% специфичность; при уровне I-FAB >110 pg/ml, имела 40% чувствительность, 95% специфичность; а при сочетании уровня цитруллина <30 цМ/л и I-FAB >110 pg/ml – 32% чувствительность и 100% специфичность. Исследователи показали, что последовательные изменения уровня цитруллина в экспериментах, вместе с изменениями в структуре экспрессии P5CS (поддерживающий маркер цитруллина)

предполагают, что плазменный цитруллин является надежным маркером энтеропатии как для диагностики, так и для мониторинга атрофии ворсинок [25]. Наконец, уровень цитруллина, как было показано, не зависит от воспаления или диеты, поскольку питание, по-видимому, является незначимым источником цитруллина [12, 25].

Множество исследований последних лет рекомендует определение уровня цитруллина в сыворотке крови как надежного биомаркера повреждения слизистой оболочки кишечника у онкологических больных, получивших трансплантацию стволовых клеток и/или лучевую терапию [26–29]. Однако, данный биомаркер не может использоваться при почечной недостаточности, если клиренс креатинина ниже 50 мл/мин, так как это увеличивает его уровень [33, 30]. Цитруллин возможно измерить в небольшом объеме, от 30 мкл, методом ионообменной (коллончатой) хроматографии [31].

То есть, определение уровня цитруллина в сыворотке крови является хорошим биомаркером воспаления в кишечнике, коррелируя с тяжестью повреждения, атрофией ворсин. Однако для установления точности данного метода требуется значительно больше клинических исследований.

Интестинальные белки, связывающие жирные кислоты (I-FABP), эндогенные цитозольные белки энтероцитов и белки подвздошной кишки, связывающие, желчные кислоты (I-BABP). Связывающие жирные кислоты белки (FABP) представляют собой семейство транспортных белков для жирных кислот и других липофильных веществ, таких как эйкозаноиды и ретиноиды. Считается, что эти белки облегчают перенос жирных кислот между внеклеточными и внутриклеточными мембранами. Некоторые белки транспортируют липофильные молекулы от наружной клеточной мембраны к определенным внутриклеточным рецепторам, таким как PPAR. FABP являются внутриклеточными носителями, которые «солубилизируют» эндоканнабиноидный анандамид (AEA), транспортируют AEA до расщепления FAAH, а соединения, которые связываются с FABP, блокируют расщепление AEA, повышая его уровень. Также обнаружено, что каннабиноиды (THC и CBD) связывают человеческие FABP, которые функционируют как внутриклеточные носители, так как THC и CBD ингибируют клеточное поглощение и катаболизм AEA путем нацеливания на FABP. Конкуренция за FABP может частично или полностью объяснить повышение уровня циркулирующих эндоканнабиноидов, о которых сообщалось после употребления каннабиноидов. Уровни белка, связывающего жирные кислоты, снижаются с возрастом в мозге, что, возможно, способствует возрастному снижению синаптической активности. Эти белки присутствуют в энтероците и образуются в результате его распада, вследствие чего могут выступать в качестве биомаркеров гибели энтероцитов в кишечнике и атрофии его слизистой оболочки. Определение I-FABP как в тканях, так и в плазме крови, показало себя таким маркером в исследовании M. M. Pelsers с соавторами [32]. В 2006 г. D. R. Cronk с соавторами обнаружили связь уровня

I-FABP со странгуляционной кишечной непроницаемостью, однако участниками исследования стали всего 21 человек [33]. В 2009 г. Derikx и его коллеги показали, что определение цитруллина в комбинации с I-FABP и I-BABP оценивает не только массу энтероцитов, но также их восстановление в тонкой кишке [19].

I-FABP является одним из внутриклеточных белков с низкой молекулярной массой около 15 кДа, который играет важную роль в транспорте и метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Белки семейства FABP могут быть использованы как маркеры повреждения ткани на тканевой специфичности, 3) находится в большом количестве в ткани и 4) низкомолекулярный вес. Среди белков семейства FABP связывающий белок жирной кислоты (I-FABP) в большом количестве присутствует в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки. I-FABP быстро определяется в кровотоке сразу после повреждения слизистой оболочки тонкой кишки. Основываясь на этом механизме, многие исследователи сообщили о связи между концентрацией I-FABP в сыворотке и заболеваниями тонкой кишки еще в начале 1990-х годов. В 2010 г. H. Funaoka, T. Kanda и H. Fujii удалось создать сэндвич-систему ELISA для измерения концентрации I-FABP человека, используя комбинацию антител, очень специфичных к I-FABP. Эта система ELISA не проявляла никакой перекрестной реактивности с другими типами FABP и показала отличные количественные характеристики, такие как воспроизводимость, линейность дилуции и восстановление. Используя эту систему ELISA, определили, что контрольное значение концентрации I-FABP в сыворотке у здоровых людей составляет 2,0 нг/мл или менее. Учитывая клинический потенциал определения концентрации I-FABP в сыворотке крови, эта сэндвич-система ELISA может выступать в качестве инструмента для дифференциальной диагностики острого живота с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки [34]. Кроме того, в 2015 г. M. Sarikaya с соавторами в исследовании 74 пациентов показали, что I-FABP является возможным системным маркером болезни Крона (БК). Обнаружено, что уровни I-FABP в сыворотке крови у больных с активным

заболеванием были статистически выше, чем у пациентов в группах ремиссии и контроля ($p=0,012$ и $p=0,038$ соответственно). Никаких статистически значимых различий не наблюдалось среди пациентов в группах ремиссии и контроля ($p=0,145$). Корреляционный анализ показал положительную корреляционную зависимость между уровнем I-FABP и наличием БК в активной стадии ($r=0,319$, $p=0,006$). Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная зависимость между уровнями С-реактивного белка и I-FABP [35].

I-BABP/FABP6 является белком, связывающим жирные кислоты подвздошной кишки. Белки, связывающие жирные кислоты, представляют собой семейство небольших высококонсервативных цитоплазматических белков, которые связывают длинноцепочечные жирные кислоты и другие гидрофобные лиганды. FABP6 и FABP1 (белок, связывающий жирные кислоты печени) также способны связывать желчные кислоты. Считается, что FABP поглощают жирных кислот, участвуют в транспорте и метаболизме.

Интестинальные белки – прекрасные биомаркеры повреждения энтероцитов. Поскольку повреждение энтероцитов является главной характеристикой кишечных заболеваний, приводящих к мальабсорбции, в последние годы появилось множество исследований, демонстрирующих роль интестинальных биомаркеров при различных кишечных заболеваниях. Показано, что уровень I-FABP коррелирует со степенью кишечной атрофии по Marsh и уровнем антител IgA anti-TTG (к тканевой трансглутаминазе) [36]. A. C. Vreugdenhil с соавторами при помощи I-FABP определяют активность целиакии у детей [37]. A. G. Thuijls с соавторами используют I-FABP и клаудин-3 для ранней неинвазивной диагностики некротизирующего энтероколита [38]. Уровень I-FABP может использоваться для прогноза развития некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных детей [38–40]. При этом незначительные изменения слизистой оболочки кишечника не обнаруживают связи с уровнем интестинальных белков. Это продемонстрировало исследование 2016 года, посвященное роли I-FABP в дисфункции кишечного барьера, вызванного нарушением микробиоты у больных с ожирением [28, 41].

Заключение

Определение I-FABP и I-BABP в крови действительно потенциально являются перспективными методами неинвазивной диагностики повреждения кишечной стенки, поскольку эти белки освобождаются из гибнущих зрелых энтероцитов. Однако определение интестинальных белков, вероятно, имеет значение в комбинации с определением цитруллина. Плазменный цитруллин является также одним из наиболее интересных биомаркеров [42–45]. Несколько исследований показали,

что цитруллин возможно измерить в животных моделях, у взрослых пациентов и педиатрических больных. Он легко обнаруживается, последовательно измеряется и способен диагностировать воспаление слизистой оболочки кишечника. Необходимо также заметить, что все клинические исследования проведены на небольших когортах пациентов. Неинвазивные методики диагностики и контроля терапии остаются важным направлением дальнейшего изучения.

Литература | References

- Belmer S.V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., et al. *Bolezni kishechnika u detej* [Bowel diseases in children]. *Medpractica-M*. 2018. Volume 1. 436 p. (In Russ.)
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волинец Г. В. и др. *Болезни кишечника у детей*. Том 1. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 436 с.
- Belmer S.V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., et al. *Bolezni kishechnika u detej* [Bowel diseases in children]. *Medpractica-M*. 2018. Volume 2. 496 p. (In Russ.)
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волинец Г. В. и др. *Болезни кишечника у детей*. Том 2. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 496 с.
- Kalinina E. Yu., Anichkov N. M. Celiac disease in adults: histological and morphometric data. *Archive of pathology*. 2005. Vol. 67, no. 2, pp. 33–38. (In Russ.)
- Kalinina E. Yu., Anichkov N. M., Krylova Yu., Novikova V. P. *Nejroendokrinnye differony pri duodenitah razlichnoj etiologii u detej* [Neuroendocrine differons for duodenitis of various etiology in children]. *Voprosy detskoj dietologii* [Questions of children's dietetics]. 2017;15(2): 49–50. (In Russ.)
Калинина Е. Ю., Аничков Н. М., Крылова Ю., Новикова В. П. *Нейроэндокринные диффероны при дуоденитах различной этиологии у детей*. Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 2. С. 49–50.
- Metody issledovaniya organov pishchevareniya. *Gastroenterologiya: rukovodstvo dlya vrachej pod redakciej E. I. Tkachenko* [Methods of research of the digestive system. Gastroenterology: a guide for doctors edited by E. I. Tkachenko]. *Publishing house Spets-Lit*, 2013, pp. 16–83. (In Russ.)
Методы исследования органов пищеварения. *Гастроэнтерология: руководство для врачей/под ред. Е. И. Ткаченко*. – СПб.: ООО «Издательство Спец-Лит», 2013. – С. 16–83
- Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–466. doi:10.1097/COH.0b013e32833ed177
- Agrawal M, Ungaro RC, Colombel JF. New Blood Marker of Endoscopic Disease Activity A Step Forward in Treating Crohn's Disease to Target? *Gastroenterology*. 2020;158(3):463–465. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.015
- Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle*. 2009 Dec;8(23):3885–92.
- Dudina K.R., Kutateladze M. M., Znoiko O. O. et al. *Klinicheskaya znachimost' markyrov ostrogo vospaleniya pri infekcionnoj patologii* [Clinical significance of markers of acute inflammation in infectious pathology]. *Kazanskij medicinskij zhurnal. Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii*. [Kazan Medical Journal. Topical issues of infectious pathology]; 2014. 95 (60): 909–915. (In Russ.)
Дудина К. Р., Кутателадзе М. М., Знойко О. О. и др. *Клиническая значимость маркёров острого воспаления при инфекционной патологии*. Казанский медицинский журнал. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Т. 95 № 6. 2014. – 909–915 с.
- Lazebnik LB, Gusein-Zade MG, Efremov LI, Sagynbaeva VE, Kniazev OV. Fecal calprotectin as a biomarker effectiveness of various interventions in patients with inflammatory bowel disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013;(8):11–6. (In Russ.) PMID: 24933942.
Лазебник Л. Б., Гусейн-заде М. Г., Ефремов Л. И., Сагынбаева В. Э., Князев О. В. Фекальный кальпро-
- тектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 8:11–16
- Kallinich T., Wittkowski H., Keitzer R., Roth J., Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum. Dis*. 2010;69(4):677–682. doi:10.1136/ard.2009.114363
- Barzal J.A., Szczyluk C., Rzepecki P., Jaworska M., Anuszevska E. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy-induced small bowel mucosal damage. *Acta Biochim*. 2014; Pol 61:615–631.
- Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000; 119:1496–1505.
- Fijlstra M., Rings E. H., Verkade H. J., van Dijk T. H., Kamps W. A., Tissing W. J. Lactose maldigestion during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300:283–291.
- El-Ghazaly M.A., El-Hazek R.M., Khayyal M. T. Protective effect of the herbal preparation, STW 5, against intestinal damage induced by gamma radiation in rats. *Int J Radiat Biol*. 2015;91:150–156.
- Lutgens L.C., Deutz N. E., Gueulette J., Cleutjens J. P., Berger M. P., Wouters B. G., von Meyenfeldt M. F., Lambin P. Citrulline: a physiologic marker enabling quantitation and monitoring of epithelial radiation-induced small bowel damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57:1067–1074.
- Fijlstra M., Tissing W. J., Stellaard F., Verkade H. J., Rings E. H. Reduced absorption of long-chain fatty acids during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in the rat. *Clin Nutr*. 2013;32:452–459.
- Blijlevens N.M., Lutgens L. C., Schattenberg A. V., Donnelly J. P. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34:193–196.
- Derikx J.P., Blijlevens N.M., Donnelly J. P., Fujii H., Kanda T., van Bijnen A. A., Heineman E., Buurman W. A. Loss of enterocyte mass is accompanied by diminished turnover of enterocytes after myeloablative therapy in haematopoietic stem-cell transplant recipients. *Ann Oncol*. 2009;20:337–342.
- Lutgens L.C., Deutz N., Granzier-Peters M., Beets-Tan R., DeRuyscher D., Gueulette J., Cleutjens J., Berger M., Wouters B., von Meyenfeldt M., Lambin P. Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:275–285.
- van Vliet M. J., Tissing W. J., Rings E. H., Koetse H. A., Stellaard F., Kamps W. A., de Bont E. S. Citrulline as a marker for chemotherapy-induced mucosal barrier injury in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:1188–1194.
- Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., Cynober L., Matuchansky C., Messing B. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology*. 2003 May;124(5):1210–9.
- Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008;27:328–339.
- Alka Singh, Anil Kumar Verma, Prasenjit Das, et al. Non-invasive biomarkers for assessment of villous abnormalities in patients with coeliac disease and other enteropathies: An alternative to mucosal biopsies 2017. *Gastroenterology*, April 2017; 152(5): p S264.
- Boukhetala N., Leblond J., Claeysens S., et al. Methotrexate induces intestinal mucositis and alters gut protein metabo-

- lism independently of reduced food intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:182–190.
26. Herbers A.H., Feuth T., Donnelly J. P., Blijlevens N. M. Citrulline-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21:1706–171133.
 27. van der Velden W. J., Herbers A. H., Bruggemann R. J., Feuth T., Peter Donnelly J., Blijlevens N. M. Citrulline and albumin as biomarkers for gastrointestinal mucositis in recipients of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:977–981 34.
 28. Vokurka S., Svoboda T., Rajdl D., Sedlackova T., Racek J., Koza V., Trefil L. Serum citrulline levels as a marker of enterocyte function in patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation – a pilot study. *Med Sci Monit.* 2013; 19:81–85 35.
 29. Gosselin K.B., Feldman H. A., Sonis A. L., Bechard L. J., Kellogg M. D., Gura K., Venick R., Gordon C. M., Guinan E. C., Duggan C. Serum citrulline as a biomarker of gastrointestinal function during hematopoietic cell transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58:709–714.
 30. Ceballos I., Chauveau P., Guerin V., Bardet J., Parvy P., Kamoun P., Jungers P. Early alterations of plasma free amino acids in chronic renal failure. *Clin Chim Acta.* 1990;188:101–108.
 31. Demacker P.N., Beijers A. M., van Daal H., Donnelly J. P., Blijlevens N. M., van den Ouweland J. M. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J Chromatogr B Analyt Technol Bio-med.* 2009; Life Sci 877:387–392.
 32. Pelsers M.M., Namiot Z., Kisielewski W., et al. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem.* 2003;36:529–535.
 33. Cronk D.R., Houseworth T. P., Cuadrado D. G., Herbert G. S., McNutt P.M., Azarow K. S. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Send to Curr Surg.* 2006 Sep-Oct;63(5):322–5.
 34. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Send to Rinsho Byori.* 2010 Feb;58(2):162–8.
 35. Sarikaya M., Ergul B., Dogan Z., Filik L., Can M., Arslan L. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a promising test for Crohn's disease: a preliminary study. *Clin Lab.* 2015;61(1–2):87–91.
 36. Adriaanse M.P.M., Tack G. J., Passos V. L., et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:482–90.
 37. Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M. P., et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1435–41.
 38. Thuijls G., Derikx J. P.M., van Wijck K., et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg.* 2010;251:1174–80.
 39. Ivanov D.O., Fedoseeva T. A., Vorontsova L. V. Некротический энтероколит (эпидемиология, этиология, патогенез и патоморфология) [Necrotizing enterocolitis (epidemiology, etiology, pathogenesis and pathomorphology)]. *Voprosy detskoj dietologii* [Questions of children's dietetics] 2017;15(40):28–36. (In Russ.)
- Иванов Д. О., Федосеева Т. А., Воронцова Л. В. Некротический энтероколит (эпидемиология, этиология, патогенез и патоморфология). Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 4. С. 28–36.
40. Eva Lau, Claudia Marques, Diogo Pestana, Mariana Santoalha, Davide Carvalho, Paula Freitas, and Conceijao Calhaucorresponding author The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity. *Nutr Metab. (Lond).* 2016; 13: 31.
 41. Parfenov A.I., Mayev I. V., Baranov A. A., Bakulin I. G., Sabelnikova E. A., Krums L. M. et al. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults]. *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2016; 44(6):661–688. (In Russ.)
- Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 6. С. 661–688.
42. Parfenov A.I., Maev I. G., Baranov A. A., Bakulin I. G., Sabelnikova I. A., Kroums L. M. et al. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 МАРТА 2016 г.). [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. Adopted at the 42nd scientific session of the Central Scientific Research Institute of Geology (March 2–3, 2016)]. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum.* [Pediatrics]. Supplement to Consilium Medicum magazine. 2016; 1(S):6–19. (In Russ.)
- Парфенов А. И., Маев И. Г., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова И. А., Крумс Л. М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых* Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 МАРТА 2016 Г.). Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 1. С. 6–19.
43. Belmer S., Khavkin A. Neperenosimost' glyutena i pokazaniya k bezglyutenovoy diete. [Gluten intolerance and indications for a gluten-free diet]. *Vrach. [Doctor].* 2011; 5(S):17–21. (In Russ.)
- Бельмер С., Хавкин А. Непереносимость глютена и показания к безглютеновой диете. Врач. 2011. № 5. С. 17–21.
44. Shapovalova N.S., Novikova V. P., Revnova M. O., et al. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2019; 17(6): 14–22. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22
- Шаповалова Н. С., Новикова В. П., Ревнова М. О., Калинина Е. Ю., Бельмер С. В., Хавкин А. И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций европейского общества изучения целиакии (ESSCD) 2019 года. Вопросы детской диетологии. 2019. Т. 17. № 6. С. 14–22. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22
45. Komarova O.N., Khavkin A. I. Osobennosti fakticheskogo pitaniya i nutritivnogo statusa detej s celiakiej. [Peculiarities of the actual nutrition and nutritional status in children with celiac disease]. *Pediatriya. ZHurnal im. G. N. Speranskogo.* [Pediatrics. Journal them. G. N. Speransky] 2018; 97 (6): 99–103. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031–403X–2018–97–6–99–103
- Комарова О. Н., Хавкин А. И. Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018. Т. 97. № 6. С. 99–103. DOI: 10.24110/0031–403X–2018–97–6–99–103