



Эндогенные белки у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей

А.Н. Ни, Т.А. Шуматова, Е.В. Сергеева, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова, О.Г. Быкова

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Владивосток

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить диагностическую и патогенетическую значимость эндогенных белков у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП).

Дизайн: контролируемое клиническое исследование.

Материал и методы. Обследованы 34 ребенка с ИМВП в возрасте с 29-го дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно. Группа контроля — 20 здоровых детей. У всех участников в сыворотке крови определяли содержание печеночной и кишечной форм белков, связывающих жирные кислоты (L-FABP, I-FABP), бактерицидного белка, повышающего проницаемость мембран клеток (BPI), в моче измеряли уровни I-FABP и зонулина с помощью энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Результаты. У детей с ИМВП были значительно повышены уровни L-FABP и I-FABP в сравнении со значениями контрольной группы (798,89 ± 171,69 нг/мл против 175,86 ± 23,07 нг/мл; 92,37 ± 18,53 нг/мл против 19,21 ± 4,94 нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Содержание BPI также было существенно увеличено (105,03 ± 38,18 нг/мл) у детей с ИМВП ($p < 0,05$). Уровень I-FABP в моче значимо отличался от такового у здоровых детей (0,11 ± 0,04 пг/мл против 0,039 ± 0,009 пг/мл, $p < 0,05$), как и концентрация зонулина (3,15 ± 0,64 нг/мл против 0,12 ± 0,04 нг/мл, $p < 0,01$).

Заключение. Исследование позволило уточнить патогенетическую значимость повышенной проницаемости кишечника в развитии воспалительного процесса и выделить ранние маркеры повреждения почек и мочевых путей (L-FABP, I-FABP, BPI). Увеличение уровней I-FABP и зонулина в моче может служить предиктором ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, белок, повышающий проницаемость мембран клеток, зонулин, дети раннего возраста, инфекция мочевыводящих путей.

Вклад авторов: Ни А.Н., Шуматова Т.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Сергеева Е.В., Приходченко Н.Г. — отбор материала для исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Зернова Е.С., Быкова О.Г. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Быкова О.Г. Эндогенные белки у детей грудного и раннего возраста с инфекцией мочевыводящих путей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-44-47



Endogenous Proteins in Infants and Toddlers with Urinary Tract Infections

A.N. Ni, T.A. Shumatova, E.V. Sergeeva, N.G. Prikhodchenko, E.S. Zernova, O.G. Bykova

Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakov Per., Vladivostok, Russian Federation 690002

ABSTRACT

Study Objective: To find the diagnostic and pathogenetic significance of endogenous proteins in infants and toddlers with urinary tract infections (UTIs).

Study Design: controlled clinical trial.

Materials and Methods. We examined 34 children with UTIs aged 29 days to 2 years 11 months and 29 days. The control group included 20 healthy children. All subjects underwent measurement of serum hepatic and intestinal fatty acid-binding proteins (L-FABP, I-FABP), bacterial membrane permeability-increasing protein (BPI), as well as urinary I-FABP and zonulin using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Ни Антонина Николаевна (**автор для переписки**) — профессор Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7674-0240. <https://orcid.org/0000-0002-7024-5201>. E-mail: neeant56@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1153-0896. <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>. E-mail: shumatov@mail.ru

Сергеева Елена Васильевна — ассистент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6430-2007. <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>. E-mail: Sergeeva.elenav@mail.ru

Приходченко Нелли Григорьевна — доцент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9256-8805. E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

Зернова Екатерина Сергеевна — к. м. н., ассистент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4249-9840. E-mail: kate-zernova@mail.ru

Быкова Ольга Геннадьевна — к. м. н., доцент Института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2511-9610. <https://orcid.org/0000-0003-2413-4022>. E-mail: lis822007@mail.ru

Study Results. Children with UTIs demonstrated significantly increased L-FABP and I-FABP levels vs. controls (798.89 ± 171.69 ng/mL vs. 175.86 ± 23.07 ng/mL; 92.37 ± 18.53 ng/mL vs. 19.21 ± 4.94 ng/mL, respectively, $p < 0.05$). BPI levels were also significantly higher (105.03 ± 38.18 ng/mL) in children with UTIs ($p < 0.05$). Urinary I-FABP concentration was significantly different from that in healthy children (0.11 ± 0.04 pg/mL vs. 0.039 ± 0.009 pg/mL, $p < 0.05$). Zonulin levels were also higher (3.15 ± 0.64 ng/mL vs. 0.12 ± 0.04 ng/mL, $p < 0.01$).

Conclusion. The study allowed clarifying the pathogenic significance of increased intestine permeability in development of inflammations and identifying early markers of kidney and urinary tract damages (L-FABP, I-FABP, BPI). Increased urinary I-FABP and zonulin levels can predict UTIs in infants and toddlers.

Keywords: fatty acid-binding protein, membrane permeability-increasing protein, urinary tract infections.

Contributions: Ni, A.N. and Shumatova, T.A. — study design, collection of data for analysis, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Sergeeva, E.V. and Prikhodchenko, N.G. — collection of materials for the study, text of the article, review of thematic publications, data processing, data analysis and interpretation; Zernova, E.S. and Bykova, O.G. — data processing, data analysis and interpretation, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Ni A.N., Shumatova T.A., Sergeeva E.V., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S., Bykova O.G. Endogenous Proteins in Infants and Toddlers with Urinary Tract Infections. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 44–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-44-47

ВВЕДЕНИЕ

Частота заболеваний мочевыделительной системы у детей имеет тенденцию к неуклонному росту, в основном за счет инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). ИМВП у детей до 18 лет занимает 2–3-е место среди бактериальной патологии, а в возрасте до 2 лет — первое место [1–3]. Интерес к данному заболеванию связан прежде всего с его высокой распространенностью, а также с развитием тяжелых осложнений вплоть до формирования хронической почечной недостаточности [1].

Нередко дебют патологии мочевой системы у детей, особенно грудного и раннего возраста, имеет маломанифестный характер, а сама патология приобретает латентное течение, что, безусловно, затрудняет своевременную диагностику и отдаляет начало адекватных терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий [1].

Недооценка тяжести инфекционного процесса, позднее назначение этиотропной терапии могут привести к фиброзу в почечной паренхиме, поэтому необходим поиск предикторов развития инфекционного воспаления мочевыделительной системы. Актуальность поиска ранних информативных биомаркеров обусловлена также тем, что в детском возрасте возможно обратное развитие повреждения почек и восстановление функции органа.

В качестве ведущего пути инфицирования мочевого тракта всегда рассматривался восходящий. На сегодняшний день доказано, что приоритетным источником возбудителей ИМВП является кишечник. При этом основная роль отводится сложному процессу, при котором происходит последовательная транслокация бактерий (энтеробактерий, энтерококков и др.) из кишечника в мезентериальные лимфоузлы, а затем в кровеносное русло (вены портальной системы) с последующим лимфогенным или гематогенным инфицированием почечной ткани.

Таким образом, в патогенезе ИМВП у детей грудного и раннего возраста существенное значение имеет повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ [1, 4, 5], в связи с чем перспективно использование информативных биомаркеров в качестве предикторов при заболеваниях почек для оценки проницаемости кишечного барьера.

В литературе широко обсуждается роль эндогенных пептидов в развитии воспаления почек и мочевых путей, включая плазменные белки, связывающие жирные кислоты (fatty-acid-binding proteins, FABP), и бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток (bactericidal/permeability-increasing protein, BPI).

Семейство FABP состоит из сравнительно большого количества различных изомеров, из которых печеночная (liver)

(L-FABP) форма экспрессируется преимущественно в печени и почках, а кишечная (intestine) (I-FABP) — в кишечнике [6, 10].

В исследованиях именно печеночная форма в настоящее время рассматривается как один из потенциальных лабораторных маркеров раннего повреждения почек. Согласно литературным данным, в моче здорового человека практически не определяются белки семейства FABP, но их экскреция значительно возрастает при повреждении почечной ткани. Повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой были описаны только на животных моделях при остром почечном повреждении [8].

Показан защитный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почки при перегрузке проксимальных канальцев белком, а также при односторонней обструкции мочеточника. Установлена роль L-FABP, определяемого в моче, как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и острой почечной недостаточности [9, 10].

Помимо этого, L-FABP является индикатором ранней стадии диабетической нефропатии у пациентов с СД 1 типа. Определение уровня экскреции L-FABP в моче позволяет выявлять пациентов, у которых происходит снижение скорости клубочковой фильтрации еще до появления микроальбуминурии, что, вероятно, может быть использовано в комплексной оценке функции почек у больных с СД 1 типа [8].

Антимикробный пептид — бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток, локализуется в азурофильных гранулах нейтрофилов [11, 12]. Концентрация BPI в сыворотке крови увеличивается при воспалительных заболеваниях и аллергических реакциях. BPI играет важную роль в обнаружении и нейтрализации грамотрицательных бактерий, в том числе *Neisseria meningitidis* [13]. BPI мобилизуется из нейтрофилов в ответ на вторжение грамотрицательных бактерий, связывается с липополисахаридом на поверхности клетки, увеличивает проницаемость бактериальной мембраны и ингибирует процессы клеточного деления, способствуя внутриклеточной и внеклеточной гибели бактерий, нейтрализации эндотоксина [14].

Особый интерес вызывает изучение роли зонулина, единственного физиологического модулятора межклеточного взаимодействия на плотных контактах и известного маркера повышенной проницаемости кишечника, в развитии воспалительных заболеваний мочевыводящей системы.

В доступной нам литературе не удалось найти данные об изучении содержания FABP, BPI и зонулина в биологических жидкостях у пациентов с ИМВП, в том числе у детей.

Целью нашего исследования стало определение диагностической и патогенетической значимости FABP, BPI и зонулина у детей грудного и раннего возраста с ИМВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено контролируемое клиническое исследование детей, находившихся на обследовании и лечении в специализированных (нефрологическом, патологии детей раннего возраста) отделениях ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» г. Владивостока (главный врач — к. м. н. Горелик Н.В.) с 2016 по 2020 г.

Под нашим наблюдением находились 34 ребенка (основная группа) в возрасте с 29-го дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, которым в результате комплексного обследования выставлен диагноз ИМВП. Диагностика заболеваний осуществлялась в соответствии со стандартами Федеральных клинических рекомендаций Союза педиатров России (2018), рекомендаций Европейской ассоциации урологов/Европейского общества педиатрической урологии «Инфекции мочевых путей у детей» (2015).

В группу контроля включили 20 относительно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших в анамнезе и на момент исследования заболеваний почек и кишечника, без изменений в анализах мочи. Группы обследованных детей не различались между собой по возрастному и массо-ростовым показателям ($p > 0,05$).

К критериям исключения из исследования относили возраст менее 29 дней жизни и старше 2 лет 11 месяцев и 29 дней, отсутствие информированного согласия родителей или законных представителей ребенка, отказ законного представителя пациента от включения в исследование, наличие сопутствующей инфекционной патологии или обострения хронического заболевания на момент обследования, подозрение на генетическое заболевание.

Родители всех пациентов оформили письменное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных Приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н.

У всех участников основной и контрольной групп в сыворотке крови определяли содержание печеночной и кишечной форм FABP и бактерицидного белка BPI, а в моче — I-FABP и зонулина. Исследование проводили методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) на иммуноферментном автоматическом анализаторе с использованием реактивов фирмы Hycult Biotech (США) и Cloud-Clone Corp. (ССС, США).

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета специализированных программ для исследований (Excel-2010 и Statistica 10) на персональном компьютере на базе процессора Intel Core i3. Результаты исследования обработаны с использованием методов непараметрической статистики. Характеристики групп пациентов по количественным признакам сравнивались при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ клинико-лабораторных проявлений заболевания у детей основной группы: у 23 (67,6%) пациентов отмечался интоксикационный синдром, проявлявшийся

повышением температуры тела до фебрильных цифр, снижением аппетита, слабостью, темными кругами вокруг глаз, бледностью кожных покровов. Пастозность век по утрам зарегистрирована у 5 (14,7%) больных.

Расстройства мочеиспускания в виде болезненных позывов на мочеиспускание или беспокойства при мочеиспускании наблюдались у 24 (70,6%) больных. У 3 (8,8%) детей имели место уменьшение числа микций и задержка опорожнения мочевого пузыря после ночного сна. Неприятный запах мочи отмечался у 10 (29,4%) пациентов.

Мочевой синдром проявлялся лейкоцитурией (100%), гематурией у 4 (11,8%) больных; протеинурия (степень ее варьировала от 0,004 до 0,363 г/л, в среднем $0,15 \pm 0,046$ г/л) выявлена у 4 (11,8%) детей (суточная потеря белка не превышала 1 г).

Повышение суточной экскреции оксалатов (более 1 мг/кг/сутки) зарегистрировано у 13 (38,2%) больных. Диагностическая бактериурия (более 10^5 КОЕ/мл) найдена у всех 34 (100%) детей.

В микробном пейзаже преобладала энтеробактериальная урофлора. В 22 (64,7%) пробах мочи выделена *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* — в 4 (11,8%), *Proteus mirabilis* — в 2 (5,9%), *Staphylococcus epidermidis* — в 2 (5,9%), *Enterobacter cloacae* — в 2 (5,9%), *Enterobacter aerogenes* — в 1 (2,9%), *Klebsiella pneumoniae* — в 1 (2,9%).

Воспалительные изменения в клиническом анализе крови в виде лейкоцитоза были у 13 (38,2%) больных, в среднем количество лейкоцитов составило $16,58 \pm 2,11 \times 10^9$ /л. Повышение СОЭ регистрировалось в 7 (20,6%) случаях ($21 \pm 3,28$ мм/ч).

При УЗИ почек у 4 (11,8%) детей выявлена пиелозктазия почек, у одного — гидронефроз, у 2 (5,9%) — удвоение чашечно-лоханочной системы. Функциональное состояние почек было сохраненным у всех пациентов.

В нашем исследовании у детей с ИМВП уровни печеночной и интестинальной фракций FABP в сыворотке крови значительно отличались от показателей у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Содержание BPI было также повышено при его нулевом значении у здоровых детей. Результаты изучения сыворотки крови участников отражены в *таблице*.

Далее мы провели исследование I-FABP и зонулина в моче. У детей с ИМВП уровень I-FABP в моче не так сильно, но все же значимо ($0,11 \pm 0,04$ нг/мл) отличался от такового у здоровых детей ($0,039 \pm 0,009$ нг/мл, $p < 0,05$, критерий Манна — Уитни). Концентрация же зонулина у детей основной группы была увеличена еще существеннее ($3,15 \pm 0,64$ нг/мл против $0,12 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,01$).

Таблица / Table

Содержание белков, связывающих жирные кислоты, и белка, повышающего проницаемость мембран, в сыворотке крови обследованных детей, нг/мл
Serum fatty acid-binding proteins and membrane permeability-increasing proteins, ng/mL

Белки / Protein	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Comparison group
L-FABP	$798,89 \pm 171,69^*$	$175,86 \pm 23,07$
I-FABP	$92,37 \pm 18,53^*$	$19,21 \pm 4,94$
BPI	$105,03 \pm 38,18^*$	0

* $P < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные о повышении уровней FABP в сыворотке крови и моче свидетельствуют о вовлечении системы лигандов FABP в патологический процесс при развитии бактериального воспаления в мочевыводящих путях: в ответ на повреждение клеточных мембран почечной паренхимы и мочевого тракта увеличивается продукция FABP, как печеночной, так и интестинальной фракций.

Повышение концентраций исследуемых форм FABP, особенно L-FABP, отражает прежде всего степень тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы. Увеличение уровня FABP также направлено на уменьшение оксидативного стресса, что показывает его цитопротективный эффект. Кроме того, полученные данные дают представление о морфофункциональных нарушениях в клеточных структурах не только почечной паренхимы, но и слизистой тонкой кишки, и расширяют представления о механизмах проникновения микробной флоры в мочевыводящие пути. Повышение содержания I-FABP и зонулина в моче может указывать на ведущую патогенетическую роль нарушения кишечного барьера в развитии ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

В исследовании мы наблюдали увеличение мочевой экскреции I-FABP в 2,8 раза, тогда как изменения уровней

FABP в сыворотке крови были более выраженными (более чем в 4–5 раз). Известно, что рост содержания FABP в моче связан в основном со значительным повреждением почек, сопровождающимся снижением почечных функций. В нашей основной группе ни у одного ребенка с ИМВП не зарегистрировано нарушение функционального состояния почек. Статистически значимое повышение сывороточных уровней FABP подтверждает роль повреждения кишечного барьера и транслокации микробной флоры при развитии ИМВП.

Увеличение концентрации BPI, выявленное в нашей работе, подчеркивает его антимикробное действие в отношении грамотрицательных бактерий, которые в основном и являются причиной ИМВП у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование позволило уточнить патогенетическую значимость повышенной проницаемости кишечника в развитии воспалительного процесса и выделить ранние маркеры повреждения почек и мочевых путей (белки, связывающие жирные кислоты (FABP), и белок, повышающий проницаемость мембран в сыворотке крови). Увеличение уровней I-FABP и зонулина в моче может служить предиктором инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(1): 99–108. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Urinary tract infection in children: current aspects of etiological diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(1): 99–108. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108
2. Зайцева Е.А., Крукович Е.В., Мельникова Е.А. и др. Роль факторов патогенности *Enterococcus faecalis* в развитии пиелонефрита у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 2: 58–61. [Zaitseva E.A., Krukovich E.V., Melnikova E.A. et al. The role of pathogenicity factors of *Enterococcus faecalis* in the development of pyelonephritis in children. *Pacific Medical Journal*. 2017; 2: 58–61. (in Russian)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.58-61
3. Куприченко Н.Б., Светлова З.В., Смирнова Н.Н. Метаболические основы профилактики инфекции мочевой системы у детей. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2017; 24(1): 22–7. [Kuprienko N.B., Svetlova Z.V., Smirnova N.N. Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2017; 24(1): 22–7. (in Russian)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27
4. Луппова Н.Е., Приворотский В.Ф., Эрман М.В. Клинические и патогенетические параллели поражения пищеварительной и мочевой систем у детей. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова*. 2011; 3(3): 115–21. [Lupnova N.E., Privorotskiy V.F., Erman M.V. Clinical and pathogenetic parallels of involvement digestive and urinary system in children. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2011; 3(3): 115–21. (in Russian)]
5. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010; 1: 92–100. [Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. Role of intestinal barrier dysfunction in maintenance of chronic inflammatory process of different localization. *Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology*. 2010; 1: 92–100. (in Russian)]
6. Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Зернова Е.С. и др. Особенности метаболизма эндогенных пептидов у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14(2): 13–7. [Shumatova T.A., Katenkova E.Yu., Zernova E.S. et al. Specificities of metabolism of endogenous peptides in children with gastrointestinal food allergy. *Pediatric Nutrition*. 2016; 14(2): 13–7. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-2-13-17
7. Ни А.Н., Сергеева Е.В., Шишацкая С.Н. и др. Возможности использования белков, связывающих жирные кислоты, в диагностике инфекции мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(4): 242–3. [Ni A.N., Sergeeva E.V., Shishatskaya S.N. et al. Possible use of fatty acid-binding proteins in diagnosis of urinary tract infections in infants and toddlers. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(4): 242–3. (in Russian)]
8. Рыжикова Ю.А., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н. Белок, связывающий жирные кислоты, как маркер доклинических стадий диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом 1 типа. В кн.: *Материалы конференции «VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий»*. Москва, 24–28 февраля 2015 г. М.; 2015: 111. [Ryzhikova Yu.A., Saprina T.V., Vorozhtsova I.N. Fatty acid-binding protein as a marker of preclinical studies of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus patients. In: *Proceedings of the VII All-Russia Diabetes Congress "Diabetes mellitus in XXI century: time for networking"*. Moscow, 24–28 February 2015. M.; 2015: 111. (in Russian)]
9. Пролетов Я.Ю., Сазанова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. *Сообщение I. Нефрология*. 2014; 18(4): 25–35. [Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Communication I. Nephrology*. 2014; 18(4): 25–35. (in Russian)]
10. Khatir D.S., Bendtsen M.D., Birn H. et al. Urine liver fatty acid binding protein and chronic kidney disease progression. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017; 77(7): 549–54. DOI: 10.1080/00365513.2017.1355561
11. Плужников Н.Н., Накатис Я.А., Хурцилава О.Г., ред. *Микроэкология: фундаментальные и прикладные проблемы*. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2012. 304 с. [Pluzhnikov N.N., Nakatis Ya.A., Khurtsylava O.G., eds. *Microecology: fundamental and applied challenges*. SPb.: I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 2012. 304 p. (in Russian)]
12. Akin H., Gülgün T., Türe F. et al. Association between bactericidal/permeability increasing protein (BPI) gene polymorphism (Lys216Glu) and inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2011; 5(1): 14–8. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.08.008
13. Pinkenburg O., Meyer T., Bannert N. et al. The human antimicrobial protein bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) inhibits the infectivity of influenza A virus. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156929. DOI: 10.1371/journal.pone.0156929
14. Balakrishnan A., Chakravorty D. Epithelial cell damage activates bactericidal/permeability increasing-protein (BPI) expression in intestinal epithelium. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1567. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01567

Поступила / Received: 29.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2021