



Значимость уровней сывороточных маркеров для оценки статуса и прогноза больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Кручинина М. В.^{1,2}, Светлова И. О.^{1,2}, Осипенко М. Ф.², Абалтусова Н. В.³, Громов А. А.¹, Борисова А. В.¹, Кручинина Э. В.²

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Б. Богаткова, д. 175/1, г. Новосибирск, 630089, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

³ ООО «ЕВРОМЕДКЛИНИКА», (ул. Гоголя, д. 42, Новосибирск, 630005, Россия)

Для цитирования: Кручинина М. В., Светлова И. О., Осипенко М. Ф., Абалтусова Н. В., Громов А. А., Борисова А. В., Кручинина Э. В. Значимость уровней сывороточных маркеров для оценки статуса и прогноза больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 121–132. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132

✉ Для переписки:

Кручинина

Маргарита

Витальевна

kruchmargo

@yandex.ru

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Светлова Ирина Олеговна, к.м.н., доцент; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Абалтусова Наталья Владиславовна, врач-гастроэнтеролог, руководитель гастроэнтерологической службы клиники

Громов Андрей Александрович, к.м.н.; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Борисова Анжела Вячеславовна, ординатор лаборатории гастроэнтерологии

Кручинина Элина Владимировна, ординатор

Резюме

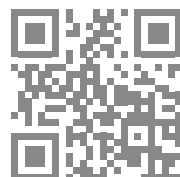
Цель работы: провести анализ исследований, выполненных в последнее десятилетие, посвященных изучению сывороточных маркеров, используемых для диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), дифференциальной диагностики нозологических форм ВЗК, для прогнозирования течения заболевания, ответа на проводимую терапию, а также предикции рецидива заболевания.

Материалы и методы. Проведен поиск с использованием ключевых слов в текстовых базах данных “Scopus”, “Web of Science”, “PubMed” по литературным источникам последних 10 лет о биомаркерах сыворотки крови, используемых для диагностики, оценки терапевтической эффективности, мониторинга за активностью заболевания и оценки прогноза при ВЗК.

Результаты. Проанализирована информация о серологических биомаркерах ВЗК, которые хорошо известны и широко используются в клинической практике (С-реактивный белок), недавно открытых биомаркерах (цитокины, антитела и некодирующие РНК), а также последних достижениях в области поиска серологических биомаркеров (метаболизма, протеомика, онкостатин М, галектины), которые используются в различных аспектах диагностики ВЗК. Поскольку фиброз кишечника заметно влияет на прогноз у пациентов с ВЗК, отдельно представлены данные о сывороточных маркерах фиброза кишечника.

Заключение. В последнее время биомаркеры сыворотки у пациентов с ВЗК стали объектом пристального внимания, поскольку они малоинвазивны, удобны и относительно недороги по сравнению с маркерами в биоптатах, других

EDN: WZQFNY



биологических жидкостях, фекальными и дыхательными тестами. Несмотря на множество исследований, проведенных в последние 10 лет, до сих пор не существует идеальных сывороточных биомаркеров для диагностики ВЗК. Методы профилирования сыворотки и определения некодирующих РНК только начинают развиваться, но открывают большие перспективы для клинической практики. Сочетание различных биомаркеров может быть полезным для повышения эффективности диагностики ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, сывороточные маркеры, дифференциальная диагностика активности заболевания, прогноз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132>

The significance of serum marker levels for assessing the status and prognosis of patients with inflammatory bowel disease

M. V. Kruchinina^{1,2}, I. O. Svetlova^{1,2}, M. F. Osipenko², N. V. Abaltusova³, A. A. Gromov¹, A. V. Borisova¹, E. V. Kruchinina²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, (175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia)

² Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

³ LLC "EUROMEDKLINIKA", (42, Gogol st., Novosibirsk, 630005, Russia)

For citation: Kruchinina M. V., Svetlova I. O., Osipenko M. F., Abaltusova N. V., Gromov A. A., Borisova A. V., Kruchinina E. V. The significance of serum marker levels for assessing the status and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 121–132. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132

✉ **Corresponding author:**

Margarita V. Kruchinina
kruchmargo
@yandex.ru

Margarita V. Kruchinina, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor; Leading Researcher, Head of the Laboratory of Gastroenterology; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0003-0077-3823, Researcher ID: A-7750-2014, Scopus Author ID: 25646427600

Irina O. Svetlova, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor; Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Retraining of Physicians

Marina F. Osipenko, Doctor of Medical Sciences, Professor; Head of the Department for Propaedeutics of Internal Medicine; ORCID: 000-0002-5156-2842

Natalya V. Abaltusova, gastroenterologist, head of the gastroenterological service of the clinic

Andrey A. Gromov, Candidate of Sciences in Medicine; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases; ORCID: 0000-0001-9254-4192

Angela V. Borisova, ordinator of the laboratory of gastroenterology

Elina V. Kruchinina, ordinator

Summary

Purpose of the work: to analyze the research performed in the last decade on the study of serum markers used to diagnose inflammatory bowel diseases (IBD), differential diagnosis of nosological forms of IBD, to predict the course of the disease, response to ongoing therapy, as well as to predict the recurrence of the disease.

Materials and methods. A search was carried out in the text databases "Scopus", "Web of Science", "PubMed" using keywords from the literature sources of the last 10 years about blood serum biomarkers used for diagnosis, evaluation of therapeutic efficacy, monitoring of disease activity and evaluation of prognosis in patients with IBD.

Results. Information on serological biomarkers of IBD, which are well known and widely used in clinical practice (C-reactive protein), recently discovered biomarkers (cytokines, antibodies and non-coding RNA), as well as recent advances in serological biomarkers (metabolomics, proteomics, oncostatin M, galectins), were analyzed, which are used in various aspects of the diagnosis of IBD. Since intestinal fibrosis significantly affects the prognosis in patients with IBD, data on serum markers of intestinal fibrosis are presented separately.

Conclusion. Recently, serum biomarkers in patients with IBD have become the object of close attention, since they are minimally invasive, convenient, and relatively inexpensive than markers in biopsy specimens, other biological fluids, fecal, and respiratory tests. Despite an extensive list of studies conducted over the past 10 years, there are still no ideal serum biomarkers for the diagnosis of IBD. Serum and non-coding RNA profiling techniques are just beginning to develop, but offer great promise for clinical practice. A combination of different biomarkers may be useful to improve the efficiency of IBD diagnosis.

Keywords: inflammatory bowel disease, serum markers, differential diagnosis, disease activity, prognosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими прогрессирующими иммуноопосредованными заболеваниями неизвестной этиологии. Заболеваемость ВЗК неуклонно растет и стала важной проблемой общественного здравоохранения в западных и новых индустриальных странах [1]. «Золотого стандарта» для диагностики ВЗК, оценки тяжести заболевания или оценки реакции на лечение не существует [2]. За последние десятилетия были изучены различные биомаркеры ВЗК, и некоторые из них широко

используются в клинической практике. Идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, чувствительным, специфичным к заболеванию, простым в использовании и экономически эффективным [3]. На сегодняшний день не существует идеальных биомаркеров, которые обладали бы всеми вышеупомянутыми качествами для точной диагностики ВЗК, различения нозологических форм ВЗК или мониторинга степени активности заболевания.

Цель статьи – анализ серологических биомаркеров, используемых в диагностике, мониторинге и оценке прогноза ВЗК.

Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA)

Антитела, которые реагируют с лизосомальными ферментами в цитоплазме нейтрофилов и моноцитов. pANCA в сыворотке были широко изучены и признаны специфичными для ЯК и, следовательно, при помощи этих антител можно дифференцировать ЯК от БК [4]. Титры pANCA изменяются в зависимости от степени активности заболевания [5]. Однако чувствительность pANCA

при обследовании пациентов с подозрением на ЯК довольно низкая [6]. Аутоантитела к нейтрофильной протеиназе 3 (PR3), одному из антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), могут быть полезным серологическим маркером для выделения подгруппы ВЗК. Коэффициент позитивности PR3-ANCA у пациентов с ЯК составляет 15–40%, тогда как у пациентов с БК – от 0 до 10% [7].

Антитела к пекарским дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)

Представляют собой антитела к маннан-связывающему белку *S. cerevisiae*, которые обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью при идентификации БК. Исследование показало, что повышенный титр ASCA ассоциирован с генами, определяющими чувствительность к микробиоте и эффективность фагоцитоза [8]. ASCA также являются маркером риска раннего начала заболевания, фиброstenозирования и пенетрирующего фенотипа

чeskого варианта БК [9]. Кроме того, следует отметить, что экспрессия ASCA варьирует в разных этнических группах: распространенность и титры ASCA значительно ниже у азиатов с БК, чем у европеоидов [10].

Низкая чувствительность ограничивает клиническую ценность этих маркеров в дифференциации между БК и ЯК. Совместное использование pANCA и ASCA не позволило провести различие между нозологическими формами ВЗК [11].

Антитела к экзокринной части поджелудочной железы (панкреатические антитела, PABs)

Основными антигенами к PABs являются гликопротеин 2 (GP2), CUB и zona pellucida-подобный домен, содержащий белок 1 (CUZD1) [7, 12]. GP2 представляет собой мембраносвязанный рецептор, расположенный в М-клетках эпителия пейеровых бляшек, взаимодействующий с fimH-положительными бактериями и опосредующий специфические для бактерий иммунные реакции слизистой оболочки [13]. М-клетки, богатые GP2, в изобилии присутствуют в тонкой кишке [14], у пациентов с БК исключительно с поражением толстой кишки были значительно более низкие титры антител к GP2, чем у пациентов с БК с поражением подвздошной кишки [15, 16].

Антитела к главному зимогенному гликопротеину (MZGP2) можно обнаружить с помощью иммуноферментного анализа на основе (ИФА) ELISA, что облегчает их выявление по сравнению с определением аутоантител к GP2. Серопозитивность по ASCA вместе с антителами к MZGP2 имела 100% прогностическую ценность при различении БК и ЯК.

Также было обнаружено, что высокие уровни антител к GP2 связаны с ранним возрастом начала заболевания, протяженностью процесса в кишке, локализацией в области толстой и тонкой кишки и большим стажем заболевания [17, 18]. CUZD1 может быть вовлечен в регулирование

баланса иммунного ответа и иммунной толерантности [19].

Положительные результаты тестов на антитела к CUZD1 были связаны с подвздошно-толстокишечным и перианальным поражением, а наличие антител к GP2 – с образова-

нием стриктур [20]. Использование PABs в диагностике ВЗК следует проводить с осторожностью, поскольку PABs были обнаружены при многих других заболеваниях, таких как рефрактерная целиакия, первичный склерозирующий холангит и холангиокарцинома [21, 22].

Другие аутоантитела

Было показано, что антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (GM-CSF) имеют более высокие концентрации у пациентов с БК по сравнению с пациентами с ЯК. Повышенные уровни антител к GM-CSF также оказались связаны с агрессивным течением заболевания и поражением подвздошной кишки у пациентов с БК [23].

Sipeki N. et al. изучали антифосфолипидные антитела при БК и обнаружили, что только антитела к кардиолипину (ACA) и фосфатидилсерину / протромбину (PS/PT) имеют значительно более высокую частоту положительных результатов

у пациентов с БК по сравнению с больными ЯК [24]. В последнее время было обнаружено, что антитела к хитиназа-3-подобному белку 1 (анти-CH13L1) и оба иммуноглобулина IgG (IgA и sIgA) имеют более высокие уровни у пациентов с БК, чем у пациентов с ЯК и с целиакией [25]. Кроме того, антитела IgA и sIgA к CH13L1 имеют более высокую диагностическую ценность при БК и связаны с осложненным прогрессирующим течением БК [25].

Другие аутоантитела, а именно, антитела к бокаловидным клеткам (GBA), являющиеся специфическим маркером ЯК, были положительны у 11–28% пациентов с ЯК [26, 27].

Антимикробные антитела

Уровни антител к углеводным эпитопам клеточной стенки бактерий, таким как ламинарибиозида карбогидрат (ALCA), хитобиозид (ACCA) и маннобиозида карбогидрат (AMCA), выше у пациентов с БК по сравнению с пациентами с ЯК и здоровыми лицами контрольной группы [28]. Однако, комбинация этих антител и ASCA непригодна для определения нозологической формы ВЗК [29]. Антитела ACCA ассоциированы с развитием фиброзно-стеноза или образованием фистул у пациентов с БК [30]. Существует мнение, что антитела к порину С внешней мембраны *Escherichia coli* (OmpC), к микробной последовательности I2 (I2) и бактериальному флагеллину (CBir1) более специфичны

для БК, чем для ЯК [31]. Антитела к OmpC обладают самой высокой специфичностью, а к ASCA самой высокой чувствительностью – в отношении необходимости хирургического вмешательства [32]. Антитела к CBir1 и к I2 связаны с развитием стриктур, большей продолжительностью заболевания и ранним послеоперационным рецидивом у пациентов с БК [33–35]. Серопозитивность в отношении антител к CBir1 была тесно связана со стриктурирующим и пенетрирующим фенотипом у детей с БК [36]. Два других антигликановых антитела к ламинарину IgA (L) и хитину (C) показали высокую специфичность для БК, но имели низкую чувствительность [37].

Циркулирующие некодирующие РНК

Некодирующие РНК (ncRNAs) – это РНК, не обладающие потенциалом кодирования белка, но являющиеся важными регуляторными посредниками, считывающими информацию из генома. Они контролируют экспрессию генов на уровне

РНК и включают микроРНК (miRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA) [38]. Профили экспрессии ncRNAs из тканей толстой кишки и крови различаются у пациентов с ВЗК и здоровых обследуемых [39].

МикроРНК

Короткие некодирующие РНК, которые образуются из более длинных РНК-предшественников. Они представляют собой одноцепочечные молекулы, подавляющие экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные сайты [40, 41].

Было доказано, что сывороточные микроРНК-200с и микроРНК-155 участвуют в патогенезе кишечного воспаления и чрезмерно экспрессируются в тканях пациентов с ВЗК [42, 43].

Moein et al. в недавнем обзоре подчеркивают, что микроРНК толстой кишки (микроРНК-31, микроРНК-24 и микроРНК-126) могут быть потенциальными маркерами в диагностике и классификации ВЗК [44–47].

Длинные некодирующие РНК (lncРНК)

Имеют длину более 200 нуклеотидов и участвуют в регуляции различных внутриклеточных процессов [48]. Доказано, что lncРНК играют важную роль в патогенезе ВЗК, включая регуляцию эпителиального барьера кишечника, апоптоза клеток и различных процессов иммунной системы [49, 50].

Экспрессия восьми циркулирующих lncРНК (NR_033913, NR_038218, NR_036512, NR_049759, NR_033951, NR_045408, NR_038377 и NR_039976) была изменена по сравнению с показателями здоровых лиц, что указывает на их возможный диагностический потенциал для пациентов с БК [51].

Метабономика

Доказано, что развитие ВЗК ассоциировано с нарушенным взаимодействием между макроорганизмом и кишечной микробиотой [52].

Williams et al. выполнили метаболическое профилирование сыворотки крови у пациентов с БК, с ЯК и у здоровых лиц с использованием протонной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР). Показаны значительные различия в метаболизме липидов и холина между пациентами с БК и с ЯК [53].

Используя газовую хроматографию/масс-спектрометрию (ГХ/МС), показано, что содержание

в сыворотке крови аминокислот и молекул, связанных с циклом трикарбоновых кислот, различалось у пациентов с ЯК и здоровых лиц, а также между пациентами с ЯК и с БК [54].

При исследовании профилей метаболитов сыворотки крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии /масс-спектрометрии (UPLC–MS/MS) идентифицировали 173 измененных метаболита, включая липиды, аминокислоты и метаболиты цикла трикарбоновых кислот у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми обследуемыми. [55, 56].

Протеомика

Несколько групп исследователей определили значимость профилирования сывороточных белков для повышения оценки эффективности лечения ВЗК. С использованием метода поверхностно-усиленной лазерной десорбции/ионизации – времяполетной – масс-спектрометрии (SELDI-TOF-MS) были идентифицированы четыре сывороточных белка, связанных с острой фазой воспаления (фактор агрегации тромбоцитов 4, гаптоглобин α2, фибриноген А и миелоид-связанный белок 8), которые показали диагностическую ценность для ВЗК с чувствительностью и специфичностью более 80% [57]. Диагностическая модель, состоящая из четырех белков, помогла отличить пациентов

с БК от здоровых лиц со специфичностью 96,7% и чувствительностью 96,7%. Модель дифференциальной диагностики, содержащая три белка, дала возможность дифференцировать пациентов с БК от пациентов с ЯК со специфичностью и чувствительностью 76,2 и 80,0%, соответственно [58].

У пациентов с ВЗК выявлены отличия в экспрессии тринадцати белков, связанных с сигнализацией, регуляцией иммунного ответа и активацией иммунных клеток. Три сывороточных белка (LACC1, SAA и LNPEP) и два белка (CNTF и LPXN) были специфически изменены у пациентов с БК и пациентов с ЯК, соответственно, по сравнению со здоровыми обследуемыми [59].

Онкостатин М (OSM)

Член семейства цитокинов ИЛ-6, интенсивно и стабильно экспрессируется у пациентов с ВЗК, как в воспаленной слизистой, так в крови.

Verstockt et al. обнаружили, что родственники первой степени родства в семьях с несколькими случаями ВЗК имеют более высокие уровни OSM в сыворотке крови, чем в сопоставимых

контрольных семьях, причем эти уровни аналогичны таковым у пациентов с ВЗК [60]. В отличие от уровня OSM в толстой кишке, повышенное содержание OSM в сыворотке крови не является прогностическим биомаркером для ответной реакции на терапию ингибиторами ФНО и для исхода заболевания [61].

Сывороточные галектины

Семейство галактозидаза-связывающих белков млекопитающих, которые ассоциированы со злокачественными опухолями и воспалительными состояниями. Галектины участвуют в механизмах развития ВЗК, оказывая влияние на апоптоз Т-лимфоцитов и передачу сигналов ядерному фактору NF-κB. Повышение сывороточного

галектина-3 у больных ВЗК ассоциировано с появлением позитивности CD14+ клеток [62]. В работе Yu et al. сообщалось, что уровни галектина-1 и галектина-3 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми контролями [63].

Сывороточные биомаркеры, указывающие на фиброз кишечника

Компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ)

Фиброзные изменения кишечной стенки обусловлены гипертрофией гладких мышц и чрезмерным накоплением компонентов ВКМ, включая фибронектин, ламинин, коллаген, N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP), карбокси-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и C-терминальный телопептид коллагена I типа (ITCP) [64].

Фибронектин плазмы показал значимую, но слабую корреляцию с активностью заболевания у пациентов с БК и наличием стриктур, но не предсказывал развитие послеоперационных стриктур [65, 66].

По данным Koutroubakis I. E. et al., уровни ламинина в сыворотке крови были повышены, а коллагена IV – снижены у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми обследуемыми. Однако, ни один из этих факторов не коррелировал с локализацией процесса или течением заболевания [67].

Уровни матриксных металлопротеиназ MMP-9 в сыворотке крови, которые участвуют в деградации ВКМ и ангиогенезе, значительно выше при активном ВЗК, чем при неактивном, и коррелируют со степенью активности заболевания [68]. Более низкие уровни TIMP-4 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с ВЗК по сравнению

со здоровыми, в то время как концентрация сывороточного TIMP-1 была выше у пациентов с БК и ЯК по сравнению со здоровыми лицами, а также выше при активном ВЗК по сравнению с неактивным заболеванием [69, 70].

Simone et al. установили, что уровни PIINP в сыворотке крови были выше у пациентов со стриктурирующей болезнью Крона и значительно снижались через 6 месяцев после резекции пораженной кишки [71].

Шкала ELF, которая включает в себя уровни TIMP-1, PIINP и гиалуриновой кислоты в сыворотке крови, используется для оценки степени

фиброза печени и может быть полезна для различения стриктурирующей БК от заболевания без образования стриктур [72].

С другой стороны, Ballengee C.R. et al., изучавшие взрослых пациентов с БК, продемонстрировали, что концентрация олигомерного матричного белка хряща (COMP) в сыворотке крови ($431,7 \pm 112,7$ по сравнению с $348,7 \pm 90,5$ нг/мл, $p = 0,012$) и концентрация активатора фактора роста гепатоцитов (HGF) ($152,7 \pm 66,5$ по сравнению с $107,1 \pm 38,7$ нг/мл, $p = 0,031$) были повышены у пациентов с фибротическими поражениями кишки по сравнению с пациентами с воспалением в кишке [73].

Факторы роста

Сывороточные концентрации основного фактора роста фибробластов (bFGF), который способствует заживлению тканей, регулируя пролиферацию фибробластов, выше у пациентов с БК со стриктурами, чем у здоровых лиц и пациентов с воспалительным или фистулирующим фенотипом.

Сывороточный фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) повышается при БК с образованием стриктур и коррелирует с интрамуральным кровотоком, что делает его возможным маркером ангиогенеза [74]. Кроме того, высокий исходный

уровень VEGF в сыворотке крови связан с плохой ответной реакцией на анти-ФНО терапию (значение AUC = 0,8).

Человеческий хитиназо-3-подобный 1 гликопротеин (также известный, как YKL-40) секретируется макрофагами и нейтрофилами и способствует выделению коллагена миофибробластами. Уровни YKL-40 в сыворотке крови повышены у пациентов с БК по сравнению со здоровыми людьми и выше у пациентов со стриктурирующим фенотипом, чем у пациентов без образования стриктур [75, 76].

Сывороточные микроРНК

Наиболее широко изученными микроРНК в отношении патогенеза фиброза кишечника являются семейства miR-200 и miR-29. Исследования показали, что miR-200b может ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) посредством направленного взаимодействия с E-box-связывающим белком гомеобокс 1 (ZEB1) и ZEB2, которые ингибируют развитие фиброза кишечника. Уровни miR-200b в сыворотке крови сверхэкспрессируются у пациентов с БК со стриктурирующим фенотипом по сравнению с пациентами с БК с другими фенотипами, что указывает на потенциал сывороточной miR-200b в качестве маркера фиброза у пациентов с БК [77]. Уровни семейства miR-29 (miR-29a, miR-29b и miR-29c) были снижены в слизистой стриктури-

рованного кишечника у пациентов со стриктурирующим БК по сравнению с уровнями микроРНК в нестриктурированных участках слизистой кишки у пациентов с фенотипом БК без образования стриктур [78]. TGF- β индуцирует экспрессию коллагенов I и III посредством подавления miR-29. Сывороточная экспрессия miR-29 значительно ниже у пациентов с БК с образованием стриктур, чем у пациентов без таковых [79]. Сывороточные экспрессии miR-19a-3p и miR-19b-3p ниже у пациентов со стриктурирующей БК по сравнению с пациентами с нестриктурирующей БК [80].

В таблице 1 приложения к статье суммирована информация по сывороточным биомаркерам, используемым при ВЗК.

Заключение

Статья демонстрирует предпринятые обширные исследования в отношении показателей сыворотки крови для поиска биомаркеров, полезных для диагностики заболевания, определения нозологических форм ВЗК, мониторинга активности воспаления

и прогнозирования результатов лечения и развития осложнений. Вновь обнаруженные маркеры должны быть подтверждены в рамках многоцентрового международного сотрудничества, прежде чем они будут применены в клинической практике.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Per.№ 122031700094–5.

The work was carried out within the framework of the topic of the state assignment "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment", Reg. No. 122031700094–5.

Литература | References

- Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152:313–21. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020
- Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):313–321.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
- Gomollón F., Dignass A., Annese V. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease 2016: part 1: diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2016; 11:3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Vermeire S. Laboratory Markers in IBD: Useful, Magic, or Unnecessary Toys? *Gut*. 2006; 55:426–31. doi: 10.1136/gut.2005.069476.
- Rump J.A., Schölmerich J., Gross V., et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology*. 1990 Nov;181(4–5):406–13. doi: 10.1016/S0171–2985(11)80509–7.
- Smids C., Horjus T.H.C., Groenen M. et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52:1104–12. doi: 10.1080/00365521.2017.1344875.
- Peeters M., Joossens S., Vermeire S. et al. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:730–4. doi: 10.1111/j.1572–0241.2001.03613.x.
- Schulte-Pelkum J., Radice A., Norman G.L. et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014; 2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416.
- Vasseur F., Sendid B., Jouault T. et al. Variants of NOD1 and NOD2 genes display opposite associations with familial risk of Crohn's disease and anti-saccharomyces cerevisiae antibody levels. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18:430–8. doi: 10.1002/ibd.21817.
- Vasiliauskas E.A., Kam L.Y., Karp L.C., Gaiennie J., Yang H., Targan S.R. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000 Oct;47(4):487–96. doi: 10.1136/gut.47.4.487.
- Prideaux L., Kamm M.A., De Cruz P. et al. Inflammatory bowel disease serology in Asia and the West. *World J Gastroenterol*. 2013; 19:6207–13. doi: 10.3748/wjg.v19.i37.6207.
- Lee W.I., Subramaniam K., Hawkins C.A., Randall K.L. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology*. 2019; 51:634–9. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.002.
- Komorowski L., Teegen B., Probst C. et al. Autoantibodies against exocrine pancreas in Crohn's disease are directed against two antigens: the glycoproteins CUZD1 and GP2. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:780–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.011.
- Ohno H., Hase K. Glycoprotein 2 (GP2): grabbing the FimH bacteria into M cells for mucosal immunity. *Gut Microbes*. 2010; 1:407–10. doi: 10.4161/gmic.1.6.14078.
- Werner L., Paclik D., Fritz C. et al. Identification of pancreatic glycoprotein 2 as an endogenous immunomodulator of innate and adaptive immune responses. *J Immunol*. 2012; 189:2774–83. doi: 10.4049/jimmunol.1103190.
- Pavlidis P., Romanidou O., Roggenbuck D. et al. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:640835. doi: 10.1155/2012/640835.
- Bogdanos D.P., Roggenbuck D., Reinhold D. et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12:102. doi: 10.1186/1471–230X-12–102.
- Pavlidis P., Shums Z., Koutsoumpas A.L. et al. Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific anti-MZGP2 pancreatic antibodies by a novel ELISA. *Clin Chim Acta*. 2015; 441:176–81. doi: 10.1016/j.cca.2014.12.010.
- Somma V., Ababneh H., Ababneh A. et al. The novel Crohn's disease marker anti-GP2 antibody is associated with ileocolonic location of disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013:683824. doi: 10.1155/2013/683824.
- Roggenbuck D., Reinhold D., Werner L. et al. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease. *Adv Clin Chem*. 2013; 60:187–208. doi: 10.1016/B978–0–12–407681–5.00006–4.
- Michaels M.A., Jendrek S.T., Korf T. et al. Pancreatic autoantibodies against CUZD1 and GP2 are associated with distinct clinical phenotypes of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21:2864–72. doi: 10.1097/MIB.0000000000000564.
- Gross S., Bakker S.F., van Bodegraven A.A. et al. Increased IgA glycoprotein-2 specific antibody titres in refractory celiac disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014; 23:127–33. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.232.sg1.
- Tornai T., Tornai D., Sipeki N. et al. Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Sci Rep*. 2018; 8:399. doi: 10.1038/s41598–017–18622–1.
- Gathungu G., Kim M.O., Ferguson J.P. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies: a marker of aggressive Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:1671–80. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f506.
- Sipeki N., Davida L., Palyu E. et al. Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:6952–64. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6952.
- Deutschmann C., Sowa M., Murugaiyan J. et al. Identification of chitinase-3-like protein 1 as a novel neutrophil antigenic target in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2019; 13:894–904. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz012.
- Kovacs G., Sipeki N., Suga B. et al. Significance of serological markers in the disease course of ulcerative colitis in a prospective clinical cohort of patients. *PLoS ONE*. 2018; 13: e194166. doi: 10.1371/journal.pone.0194166.
- Conrad K., Roggenbuck D., Laass M.W. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:463–6. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028.
- Joossens M., Van Steen K., Branche J. et al. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16:58–67. doi: 10.1002/ibd.20985.
- Papp M., Lakatos P.L. Serological Studies in Inflammatory Bowel Disease: How Important Are They? *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30:359–64. doi: 10.1097/MOG.0000000000000076.

31. Kaul A., Hutfless S., Liu L. et al. Serum anti- glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18:1872–84. doi: 10.1002/ibd.22862.
32. Kuna A. T. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med.* 2013; 23:28–42. doi: 10.11613/BM.2013.006.
33. Xiong Y., Wang G. Z., Zhou J. Q. et al. Serum antibodies to microbial antigens for Crohn's disease progression: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26:733–42. doi: 10.1097/MEG.0000000000000102.
34. Hamilton A. L., Kamm M. A., De Cruz P. et al. Serologic antibodies in relation to outcome in postoperative Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32:1195–203. doi: 10.1111/jgh.13677.
35. Elkadri A. A., Stempak J. M., Walters T. D. et al. Serum antibodies associated with complex inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:1499–505. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f2a1.
36. Zhou G., Song Y., Yang W. et al. ASCA, ANCA, ALCA and many more: are they useful in the diagnosis of inflammatory bowel disease? *Dig Dis.* 2016; 34:90–7. doi: 10.1159/000442934.
37. Kugathasan S., Denson L. A., Walters T. D. et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet.* 2017; 389:1710–18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3.
38. Rieder F., Schleder S., Wolf A. et al. Association of the novel serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:263–74. doi: 10.1002/ibd.21046.
39. Matsui M., Corey D. R. Non-coding RNAs as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16:167–79. doi: 10.1038/nrd.2016.117.
40. Haberman Y., Benshoshan M., Di Segni A. et al. Long ncRNA landscape in the ileum of treatment-naïve early-onset Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24:346–60. doi: 10.1093/ibd/izx013.
41. Romakina V. V., Zhirov I. V., Nasonova S. N. et al. MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. *Kardiologia.* 2018;58(1):66–71. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.1.10083.
Ромкина В. В., Жиров И. В., Насонова С. Н. и соавт. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология.* 2018;58(1):66–71. doi:10.18087/cardio.2018.1.10083.
42. Mishra P. J., Bertino J. R. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. *Pharmacogenomics.* 2009;10 (3):399–416. doi:10.2217/14622416.10.3.399.
43. Moret-Tatay I., Iborra M., Cerrillo E. et al. Possible biomarkers in blood for crohn's disease: oxidative stress and micrornas- current evidences and further aspects to unravel. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:2325162. doi: 10.1155/2016/2325162.
44. Liu Y., Dong Y., Zhu X. et al. MiR- 155 inhibition ameliorates 2, 4, 6-Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced experimental colitis in rat via influencing the differentiation of Th17 cells by Jarid2. *Int Immunopharmacol.* 2018; 64:401–10. doi: 10.1016/j.intimp.2018.09.007.
45. Moein S., Vaghari-Tabari M., Quej D. et al. MiRNAs and inflammatory bowel disease: an interesting new story. *J Cell Physiol.* 2019; 234:3277–93. doi: 10.1002/jcp.27173.
46. Zahm A. M., Thayu M., Hand N. J. et al. Circulating MicroRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:26–33. doi: 10.1097/MPG.0b013e31822200cc.
47. Schonauen K., Le N., von Arnim U. et al. Circulating and Fecal microRNAs as biomarkers for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24:1547–57. doi: 10.1093/ibd/izy046.
48. Thorlacius-Ussing G., Schnack N. B., Andersen V. et al. Expression and localization of miR-21 and miR-126 in mucosal tissue from patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23:739–52. doi: 10.1097/MIB.0000000000001086.
49. Zacharopoulou E., Gazouli M., Tzouvala M. et al. The contribution of long non-coding RNAs in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2017; 49:1067–72. doi: 10.1016/j.dld.2017.08.003.
50. Chen T., Xue H., Lin R., Huang Z. MiR-34c and PlncRNA1 mediated the function of intestinal epithelial barrier by regulating tight junction proteins in inflammatory bowel disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 486:6–13. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.115.
51. Wu F., Huang Y., Dong F., Kwon J. H. Ulcerative colitis-associated long noncoding RNA, BC012900, regulates intestinal epithelial cell apoptosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:782–95. doi: 10.1097/MIB.0000000000000691.
52. Chen D., Liu J., Zhao H. Y. et al. Plasma long noncoding RNA expression profile identified by microarray in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:4716–31. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4716.
53. Kumar S., Williams D., Sur S. et al. Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2019; 114:76–92. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.001.
54. Williams H. R., Willsmore J. D., Cox I. J. et al. Serum metabolic profiling in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2012; 57:2157–65. doi: 10.1007/s10620-012-2127-2.
55. Ooi M., Nishiumi S., Yoshie T. et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res.* 2011; 60:831–40. doi: 10.1007/s00011-011-0340-7.
56. Scoville E. A., Allaman M. M., Brown C. T. et al. Alterations in lipid, amino acid, and energy metabolism distinguish Crohn's disease from ulcerative colitis and control subjects by serum metabolomic profiling. *Metabolomics.* 2018; 14:17. doi: 10.1007/s11306-017-1311-y.
57. Kolho K., Pessia A., Jaakkola T. et al. Faecal and serum metabolomics in paediatric inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2016; 11:321–34. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw158.
58. Meuwis M. A., Fillet M., Geurts P. et al. Biomarker discovery for inflammatory bowel disease, using proteomic serum profiling. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73:1422–33. doi: 10.1016/j.bcp.2006.12.019.
59. Zhang F., Xu C., Ning L. et al. Correction: exploration of serum proteomic profiling and diagnostic model that differentiate Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *PLoS ONE.* 2019; 14: e212300. doi: 10.1371/journal.pone.0212300.
60. Drobin K., Assadi G., Hong M. G. et al. Targeted analysis of serum proteins encoded at known inflammatory bowel disease risk loci. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25:306–16. doi: 10.1093/ibd/izy326.

61. Verstockt S., Verstockt B., Vermeire S. Oncostatin M as a new diagnostic, prognostic and therapeutic target in Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Expert Opin Ther Targets*. 2019; 23:943–54. doi: 10.1080/14728222.2019.1677608.
62. West N.R., Hegazy A.N., Owens B. et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med*. 2017; 23:579–89. doi: 10.1038/nm.4307.
63. Frol’Ova L., Smetana K. J., Borovska D. et al. Detection of galectin-3 in patients with inflammatory bowel diseases: new serum marker of active forms of IBD? *Inflamm Res*. 2009; 58:503–12. doi: 10.1007/s00011-009-0016-8.
64. Yu T.B., Dodd S., Yu L., Subramanian S. Serum galectins as potential biomarkers of inflammatory bowel diseases. *PLOS ONE*. 2020; 15: e227306. doi: 10.1371/journal.pone.0227306.
65. Rieder F., de Bruyn J.R., Pham B. T. et al. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (Group II): markers of intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:1166–78. doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.009.
66. Allan A., Wyke J., Allan R.N. et al. Plasma fibronectin in Crohn’s disease. *Gut*. 1989; 30:627–33. doi: 10.1136/gut.30.5.627.
67. Verspaget H.W., Biemond I., Allaart C.F. et al. Assessment of plasma fibronectin in Crohn’s disease. *Hepato-gastroenterology*. 1991; 38:231–4.
68. Koutroubakis I.E., Petinaki E., Dimoulis P. et al. Serum laminin and collagen IV in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol*. 2003; 56:817–20. doi: 10.1136/jcp.56.11.817.
69. Matusiewicz M., Neubauer K., Mierzchala-Pasierb M. et al. Matrix metalloproteinase-9: its interplay with angiogenic factors in inflammatory bowel diseases. *Dis Mark*. 2014; 2014:643645. doi: 10.1155/2014/643645.
70. Kapsoritakis A.N., Kapsoritaki A. I., Davidi I. P. et al. Imbalance of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) – 1 and – 4 serum levels, in patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8:55. doi: 10.1186/1471-230X-8-55.
71. Carbone F., Bodini G., Brunacci M. et al. Reduction in TIMP-2 serum levels predicts remission of inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48: e13002. doi: 10.1111/eci.13002.
72. De Simone M., Ciulla M. M., Cioffi U. et al. Effects of surgery on peripheral N-terminal propeptide of type III procollagen in patients with Crohn’s disease. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11:1361–4. doi: 10.1007/s11605-007-0233-9.
73. Giuffrida P., Pinzani M., Corazza G. R., Di Sabatino A. Biomarkers of intestinal fibrosis – one step towards clinical trials for stricturing inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4:523–30. doi: 10.1177/2050640616640160.
74. Ballengee C.R., Stidham R. W., Liu C., et al. Association Between Plasma Level of Collagen Type III Alpha 1 Chain and Development of Strictures in Pediatric Patients With Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;17(9):1799–1806. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.008.
75. Di Sabatino A., Ciccocioppo R., Armellini E. et al. Serum bFGF and VEGF correlate respectively with bowel wall thickness and intramural blood flow in Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10:573–7. doi: 10.1097/00054725-200409000-00011.
76. Erzin Y., Uzun H., Karatas A., Celik A. F. Serum YKL-40 as a marker of disease activity and stricture formation in patients with Crohn’s disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: e357–62. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05121.x.
77. Algaba A., Linares P. M., Encarnacion F. M. et al. The effects of infliximab or adalimumab on vascular endothelial growth factor and angiopoietin 1 angiogenic factor levels in inflammatory bowel disease: serial observations in 37 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:695–702. doi: 10.1097/MIB.0000000000000004.
78. Zidar N., Bostjancic E., Jerala M. et al. Down-regulation of microRNAs of the miR-200 family and up-regulation of Snail and Slug in inflammatory bowel diseases – hall-mark of epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Mol Med*. 2016; 20:1813–20. doi: 10.1111/jcmm.12869.
79. Lewis A., Nijhuis A., Mehta S. et al. Intestinal Fibrosis in Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21:1141–50. doi: 10.1097/MIB.0000000000000298.
80. Nijhuis A., Biancheri P., Lewis A. et al. In Crohn’s disease fibrosis-reduced expression of the miR-29 family enhances collagen expression in intestinal fibroblasts. *Clin Sci*. 2014; 127:341–50. doi: 10.1042/CS20140048.
81. Lewis A., Mehta S., Hanna L. N. et al. Low serum levels of MicroRNA-19 are associated with a stricturing Crohn’s disease phenotype. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21:1926–34. doi: 10.1097/MIB.0000000000000443.
82. Paul S., Boschetti G., Rinaudo-Gaujous M. et al. Association of anti-glycan antibodies and inflammatory bowel disease course. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:445–51. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv063.
83. Kevans D., Waterman M., Milgrom R. et al. Serological markers associated with disease behavior and response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30:64–70. doi: 10.1111/jgh.12661.
84. Caneparo V., Pastorelli L., Pisani L. F. et al. Distinct Anti-IFI16 and anti-GP2 antibodies in inflammatory bowel disease and their variation with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22:2977–87. doi: 10.1097/MIB.0000000000000926.
85. Sachar D. B. Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: a “nonsystematic” review. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:2511–18. doi: 10.1097/MIB.0000000000000135.
86. Solem C.A., Loftus E. J., Tremaine W. J. et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11:707–12. doi: 10.1097/01.MIB.0000173271.18319.53.
87. Tran D.H., Wang J., Ha C. et al. Circulating cathelicidin levels correlate with mucosal disease activity in ulcerative colitis, risk of intestinal stricture in Crohn’s disease, and clinical prognosis in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17:63. doi: 10.1186/s12876-017-0619-4.
88. Nakov R., Velikova T., Nakov V. et al. Serum trefoil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23:788. doi: 10.26355/eurrev_201901_16893.
89. Lacruz-Guzman D., Torres-Moreno D., Pedrero F. et al. Influence of polymorphisms and TNF and IL1beta serum concentration on the infliximab response in Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69:431–8. doi: 10.1007/s00228-012-1389-0.
90. Billiet T., Cleynen I., Ballet V. et al. Evolution of cytokines and inflammatory biomarkers during infliximab induction therapy and the impact of inflammatory burden on primary response in patients with Crohn’s

- disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52:1086–92. doi: 10.1080/00365521.2017.1339825.
91. Feng T., Chen B., Li L. et al. Serum interleukin 9 levels predict disease severity and the clinical efficacy of infliximab in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23:1817–24. doi: 10.1097/MIB.0000000000001172.
 92. Baird A.C., Mallon D., Radford-Smith G. et al. Dysregulation of innate immunity in ulcerative colitis patients who fail anti-tumor necrosis factor therapy. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:9104. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9104.
 93. Magnusson M.K., Strid H., Isaksson S. et al. Response to infliximab therapy in ulcerative colitis is associated with decreased monocyte activation, reduced CCL2 expression and downregulation of Tenascin C. *J Crohns Colitis.* 2015; 9:56–65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju008.
 94. Obraztsov I.V., Shirokikh K.E., Obraztsova O.I. et al. Multiple cytokine profiling: a new model to predict response to tumor necrosis factor antagonists in ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25:524–31. doi: 10.1093/ibd/izy358.
 95. Sands B.E., Chen J., Feagan B.G. et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterology.* 2017; 153:77–86. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.049.
 96. Bertani L., Baglietto L., Antonioli L., et al. Assessment of serum cytokines predicts clinical and endoscopic outcomes to vedolizumab in ulcerative colitis patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;86(7):1296–1305. doi: 10.1111/bcp.14235.
 97. Louis E., Belaiche J., van Kemseke C. et al. A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9:939–44. doi: 10.1097/00042737-199710000-00004.
 98. Luo J., Wang Y., Lan D. et al. Differential expression of serum microRNAs in glucocorticoid-resistant patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018; 11:936–946.
 99. Wang S., Hou Y., Chen W. et al. KIF9AS1, LINC01272 and DIO3OS lncRNAs as novel biomarkers for inflammatory bowel disease. *Mol Med Rep.* 2018; 17:2195–202. doi: 10.3892/mmr.2017.8118.
 100. Hisamatsu T., Okamoto S., Hashimoto M. et al. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS ONE.* 2012; 7: e31131. doi: 10.1371/journal.pone.0031131.
 101. Cleynen I., Boucher G., Jostins L. et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet.* 2016; 387:156–67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
 102. Nielsen O.H., Rejnmark L., Moss A. C. Role of Vitamin D in the Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018 May 25;12(6):742–752. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy025.
 103. Zator Z.A., Cantu S.M., Konijeti G. G. et al. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel diseases. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:385–91. doi: 10.1177/0148607113504002.
 104. Santos-Antunes J., Nunes A. C., Lopes S., Macedo G. The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:1101–6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000697.
 105. Reich K.M., Fedorak R.N., Madsen K., Kroeker KI. Role of vitamin D in infliximab-induced remission in adult patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:92–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000588.
 106. Stidham R.W., Wu J., Shi J., Lubman D. M., Higgins P. D. Serum Glycoproteome Profiles for Distinguishing Intestinal Fibrosis from Inflammation in Crohn's Disease. *PLoS One.* 2017 Jan 23;12(1): e0170506. doi: 10.1371/journal.pone.0170506.

Приложение / Appendix

Таблица 1.
Сывороточные
биомаркеры,
используемые
при ВЗК
Table 1.
Serum biomarkers
used in IBD

Биомаркеры		Ассоциации
Антитела	pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Определение нозологической формы ВЗК (специфичность для ЯК), более низкая частота ответной реакции на терапию Инфликсимабом [3, 4]
	ASCA – антитела к сахаромицетам	Определение нозологической формы ВЗК (специфичность для БК), раннее начало заболевания, стенозирование, пенетрирующий фенотипический вариант [9]
	Anti-GP2- антитела к антигену гликопротеина 2 поджелудочной железы	Определение подкласса ВЗК (пациенты с БК, у которых наблюдается поражение подвздошной кишки) [15, 16]
	Anti-CUZD1 – антитела к CUB и zona pellucida-подобного домену, содержащему белок 1	Пациенты с БК и образованием стриктур [20]
	Anti-CHI3L1 – антитела к хитиназа-3-подобному белку 1	Определение нозологической формы ВЗК (пациенты с БК) [25]
	Anti-GM-CSF – антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору	Определение нозологической формы ВЗК (пациенты с БК), агрессивно прогрессирующее заболевание, с поражением участков подвздошной кишки [23]
	Anti-ACA – антитела к кардиолипину	Диагностический потенциал [24]
	Anti-PS/PT- антитела к фосфатидилсерину-протромбину	Диагностический потенциал [24]
	ALCA – антитела к ламинарибиозида карбогидрату	Определение нозологической формы (пациенты с БК) [28]
	ACCA – антитела к хитобиозида карбогидрату	Определение нозологической формы (БК) стероидозависимость [28, 81]
	AMCA – антитела к маннибиозида карбогидрату	Определение нозологической формы ВЗК (БК) [28]
	Anti-OmpC- антитела к порину C внешней мембраны <i>Escherichia coli</i>	Определение нозологической формы (специфичность для БК), неоднократные операции, низкий клинический ответ на терапию, раннее послеоперационное рецидивирование [31–32, 82]
	Anti-I2 – антитела к микробной последовательности I2	Определение нозологической формы ВЗК (специфичность для БК), развитие стриктур, большая продолжительность заболевания, а также раннее послеоперационное рецидивирование [31, 33, 34, 35]
	Anti-CBir1 – антитела к бактериальному флагеллину CBir1	Определение подкласса ВЗК (специфичность для БК), развитие стриктур, проникающий характер поражения, большая продолжительность заболевания, раннее послеоперационное рецидивирование [31, 33, 34, 35]
	Anti-L- антитела к ламинарину	Определение подкласса ВЗК (специфичность для БК), проникающий характер поражения, необходимость хирургического вмешательства [37]
	Anti-C – антитела к хитину	Определение подкласса ВЗК (специфичность для БК), проникающий характер поражения, необходимость хирургического вмешательства [37]
	Anti-IFI16 – антитела к цитоплазматическим рецепторам IFI16	Прогнозирование клинических реакций [83]
	СРБ С-реактивный белок	Наблюдение за активностью заболевания, индикатор активного заболевания, прогнозирование клинических реакций [84, 85]
Цитокины	IL-37 Анти-микробный пептид	Наблюдение за активностью заболевания, образование стриктур у пациентов с БК [86]
	TFF3 Фактор триплекса 3	Наблюдение за активностью заболевания [87]
	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-9, IFN- γ , TNF, CCL2, IL-22	Прогнозирование ответной реакции на терапию биологическими препаратами и заживление слизистых оболочек [88–95]
	Интерлейкины IL-2, IL-6	Рецидивирование заболевания [96]

Таблица 1.
Продолжение
Table 1.
Continuation

Биомаркеры		Ассоциации
Некодирующие РНК	микроРНК/ miRNA	Диагностический потенциал, классификация, мониторинг активности заболевания, стриктурирующий фенотип, резистентность к глюкокортикоидам [97]
	длинные некодирующие РНК / lncRNA	Диагностический потенциал [51, 98]
Метаболизма		Диагностический и классификационный потенциал [53–56, 99]
Протеомика		Потенциал для диагностики, классификации, дифференциальной диагностики [57–59, 100]
Галектины		Диагностический потенциал [62, 63]
Витамин D		Прогнозирование рецидивов заболевания, госпитализаций, хирургического вмешательства, ответной реакции на терапию анти-ФНО-альфа [101–104]
Онкостатин М / OSM		Диагностический потенциал [60, 61]
Компоненты внеклеточного матрикса, ВКМ / ECM	РІІІNP (<i>N-терминальный пропептид проколлагена ІІІ</i>), РІСР (<i>карбокситерминальный пропептид проколлагена І типа</i>), ІТСР (<i>C-терминальный телопептид коллагена І типа</i>), фибронектин, ламинин, ТІМР (<i>тканевый ингибитор металлопротеиназ</i>), СОМР (<i>олигомерный матриксный белок хряща</i>), НGFA (<i>активатор фактора роста гепатоцитов</i>)	Патология с развитием фиброstenоза [65–73, 105]
Факторы роста	оФРФ /bFGF (<i>основной фактор роста фибробластов</i>), YKL-40 (<i>хрящевой гликопротеин</i>), ФРЭС / VEGF (<i>факторы роста эндотелия сосудов</i>)	Патология с развитием фиброstenоза [65–73, 105]