



УДК: 616.34-002-07(045)

## БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Козлова И. В., Кудишина М. М., Пахомова А. Л.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, г. Саратов, Россия)

## BIOMARKERS OF THE INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Kudishina M. M., Kozlova I. V., Pahomova A. L.

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (410012, Saratov, Russia)

**Для цитирования:** Козлова И. В., Кудишина М. М., Пахомова А. Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9.

**For citation:** Kudishina M. M., Kozlova I. V., Pahomova A. L. Biomarkers of the inflammatory bowel diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9.

**Кудишина  
Мария Михайловна**  
Kudishina Mariya M.  
aleshechkina-mary@mail.ru

**Козлова И.В.** — кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, д.м.н.  
**Кудишина М.М.** — кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, аспирант  
**Пахомова А.Л.** — кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, доцент, к.м.н.  
**Kozlova I.V.** — Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, MD  
**Kudishina M.M.** — Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Post-graduate  
**Pahomova A.L.** — Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Assistant Professor, MC

### Резюме

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК)) ежегодно увеличивается. Актуальными остаются проблемы ранней и неинвазивной диагностики ВЗК. Цель настоящего обзора — анализ диагностической ценности различных биологических маркеров ВЗК. Основная цель поиска новых биомаркеров ВЗК заключается в возможности минимизировать повторные эндоскопические исследования для ранней диагностики и определения активности заболевания, оценки эффективности лечения и профилактики осложнений. Представлены широко используемые, рутинные, а также перспективные биологические маркеры, позволяющие верифицировать диагноз ВЗК, оценить течение и прогноз болезни.

**Ключевые слова:**  $M_2$ -пируваткина, матриксные металлопротеиназы (ММП), кальпротектин, лактоферрин, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), анти-Saccharomyces cerevisiae антитела (ASCA)

### Summary

The prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)) increases annually. The problems of early and non-invasive diagnosis of IBD remain relevant. The purpose of this review is to analyze the diagnostic value of various biological markers of IBD. The main objective of the search for new biomarkers of IBD is to minimize the possibility of repeated endoscopic studies for early diagnosis and determination of disease activity, evaluation of the effectiveness of treatment and prevention of complications. Widely used, routine, and also perspective biological markers allowing to verify the diagnosis of IBD, to estimate a course and a prognosis of a disease are presented.

**Key words:**  $M_2$ -pyruvate kinase, matrix metalloproteinases (MMP), calprotectin, lactoferrin, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies ASCA

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представлены язвенным колитом и болезнью Крона. Эпидемиологические данные о заболеваемости ВЗК в России единичны [1], в мире заболеваемость ВЗК существенно увеличилась. В конце 20-го века БК встречалась достаточно редко, в настоящее время заболеваемость БК достигает 25-200 случаев на 100000 населения. Заболеваемость ЯК за последнее десятилетие возросла в 6 раз и составляет 50-230 человек на 100000 населения [2].

Диагноз ВЗК ставится по совокупности клинико-инструментальных и морфологических данных. Клинические проявления этих заболеваний многочисленны и разнообразны; однако типичными для ЯК остаются выделение алой крови, слизи при дефекации, диарея, абдоминальная боль [3]. Клиническая картина БК складывается из кишечных симптомов, потери массы тела, лихорадки, наружных свищей и аноректальных поражений [4]. Разнообразны и многочисленны внекишечные проявления ВЗК.

Наиболее точным методом верификации ВЗК считают морфологический. Выделяют морфологическую и эндоскопическую активность болезни. Так, наличие клинических симптомов в сочетании с эрозиями и язвами, крипт-абсцессами и псевдополипами, выявленными эндоскопически, с высокой долей вероятности свидетельствуют о ЯК [5]. К морфологическим критериям активности ЯК относят нейтрофильную инфильтрацию стромы слизистой оболочки

толстой кишки (СОТК), внутриэпителиальные микроабсцессы, криптит [6].

Диагностика БК более сложна. При эндоскопическом исследовании обращают внимание очаговость поражения кишечника, афтоидные язвы и их продольная ориентация, слизистая по типу «бульжной мостовой», стриктуры кишки, кишечные свищи. Морфологически активность БК определяется наличием саркоидных гранулем, глубоких щелевидных язв, трансмуральной воспалительной инфильтрацией [7].

В 2001 году Национальным институтом здоровья США было введено понятие «биологический маркер», которое в настоящее время приобрело достаточно четкое определение. Биомаркер — это исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, позволяющее отражать напряженность физиологических процессов, состояние здоровья, степень риска или факт развития заболевания, его стадию и прогноз [8]. Интерес к поиску биологических маркеров ВЗК высок, многие маркеры были широко изучены и применялись в повседневной практике. Основная цель дальнейшего изучения биомаркеров ВЗК — это возможность избежать повторного эндоскопического исследования для оценки течения, активности заболевания или констатации ремиссии. Ниже представлены биологические маркеры, которые используются в рутинной практике, а также некоторые параметры, которые предложены сравнительно недавно.

## Биомаркеры как критерий активности ВЗК

Одним из самых чувствительных и специфичных неинвазивных методов исследования активности кишечного воспаления при язвенном колите и болезни Крона является экскреция с калом гранулоцитов, меченных Indium<sup>111</sup>. Чувствительность этого метода достигает 97%. Однако из-за массивного облучения во время проведения процедуры, сложности и дороговизны исследования данный метод чаще используется для научных исследований, чем в рутинной практике [9].

С-реактивный белок (СРБ) — белок плазмы крови, который вырабатывается печенью в ответ на любую воспалительную реакцию, протекающую в организме [10]. J.Y. Yoon с соавторами (2014) изучали корреляционную зависимость СРБ и СОЭ в сопоставлении с показателями эндоскопической активности у пациентов с ЯК. Были оценены 722 результата эндоскопических исследований 552 пациентов. В качестве показателей эндоскопической активности использовались индексы Мейо, Рахмилевича, Ханауэра. Слабая корреляция сывороточных маркеров воспаления с индексами эндоскопической активности ЯК отражала недостаточность использования только этих маркеров в качестве критериев оценки активности течения болезни [11]. В то же время установлено, что у пациентов, получающих стероиды парентерально, уровень СРБ > 45 мг/л в течение 48-72 ч после госпитализации

по поводу тяжелого ЯК в совокупности с частотой стула 3-8 раз в день является высоким предиктором колэктомии [12]. Таким образом, широко используемый СРБ для оценки активности заболевания не является абсолютно надежным при оценке активности ЯК.

Эластаза нейтрофилов — фермент из группы сериновых протеаз из числа химотрипсинов, содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов, участвует в анаэробном пути внеклеточного и внутриклеточного разрушения патогена [13]. Эластаза также выполняет антимикробную функцию, как представитель сериновых эстераз, играет важную роль в воспалительных процессах [14]. Установлено, что ее уровень возрастает в крови и СОТК у пациентов с ВЗК. J.V. Langhorst с группой соавторов (2016) оценивали различные показатели крови и фекальных биомаркеров при ЯК для выявления различий между эндоскопически определенным воспалением, ремиссией, клинически активным заболеванием и устойчивой клинической ремиссией, а также для определения прогностической ценности этих маркеров в период обострения. Оценивались показатели фекального кальпротектина, лактоферрина, эластазы нейтрофилов, СРБ и лейкоциты крови. У половины пациентов в течение года возник рецидив заболевания. Было установлено, что отсутствуют различия между

анализируемыми показателями при выявлении эндоскопической ремиссии ЯК [15].

Лактоферрин — многофункциональный белок из группы трансферринов, являющийся одним из компонентов иммунной системы, принимает участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления [16]. Он содержится в грудном молоке, плазме крови, практически во всех экзокринных секретах и нейтрофилах. Выделяется при их дегрануляции, может косвенно отражать интенсивность воспалительной реакции при ВЗК [17]. Лактоферрин относительно устойчив в окружающей среде, в неизменном виде может находиться в кале до пяти суток [18].

J. Dai с соавторами (2007) исследовали 177 образцов кала, собранных у 42 пациентов с активным ЯК; 17 — с ЯК в неактивной стадии, 13 — с активной БК и 5 — с неактивной БК, 41 — с инфекционным гастроэнтеритом, 25 — с синдромом раздраженного кишечника (СРК), у 34 здоровых добровольцев. Установлено, что лактоферрин является чувствительным и специфичным маркером активности ВЗК (чувствительность 92% и специфичность 88% — для ЯК; 92% и 80%, соответственно — для БК). При исследовании выявлено, что высокие концентрации лактоферрина свидетельствуют об активности заболевания, низкие или нормальные значения — о стадии ремиссии [19].

Фекальный кальпротектин — это кальций- и цинксвязывающий белок активной фазы, продуцируемый полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами и плоским эпителием разных органов, кроме эпителия кожи. Он устойчив во внешней среде, способен сохраняться в кале до 7 дней, что является результатом его связывания с кальцием. У здоровых лиц кальпротектин в кале определяется в малых количествах. При наличии воспалительной реакции в стенке кишки его количество может увеличиваться в десятки раз [20]. В 1999 году A.G. Roseth с соавторами доказали, что фекальный кальпротектин не уступает по чувствительности и специфичности «золотому стандарту» диагностики ВЗК с использованием Indium<sup>111</sup>, что делает целесообразным его использование в диагностике и прогнозировании рецидива ВЗК [21]. Последующие исследования подтвердили эти закономерности [22, 23]. K. Kawashima (2016) сравнивал показатели фекального кальпротектина и индекса Мейо у пациентов с ЯК. Было выявлено, что уровень кальпротектина тесно связан со степенью поражения слизистой оболочки кишки, с протяженностью процесса ( $p = 0.86$ ,  $p < 0.001$ ) [24].

Таким образом, исследование фекального кальпротектина имеет ряд неоспоримых преимуществ, определяющих его широкое использование в повседневной практике врача-гастроэнтеролога. Чувствительность показателя диагностики активной фазы для ВЗК составляет 100%, специфичность — 97%. Возможность использовать его для оценки ответа на терапию. Низкая стоимость, неинвазивность, доступность и простота проведения исследования.

S100A12 (кальгранулин С) — кальцийсвязывающий белок с провоспалительными свойствами,

который секретируется гранулоцитами в очаге воспаления [25], выполняет функции, сходные с кальпротектином, однако в цитоплазме нейтрофилов его количество составляет всего 5% [26].

D. Foell с соавторами (2003) изучали экспрессию кальгранулина С в колонобиоптатах пациентов с ЯК и БК в сопоставлении с его концентрацией в сыворотке крови. Установлено, что у пациентов с активным ВЗК в ткани кишки наблюдалась выраженная экспрессия белка в отличие от здоровых добровольцев. Сывороточное содержание S100A12 значительно превышало норму, наблюдалось у пациентов с ЯК и БК в активной стадии, в неактивной — также отмечалось повышение уровня показателя. Была обнаружена сильная корреляционная связь между активностью заболевания и кальгранулином С [27].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинковых протеиназ, которые регулируют обмен белков в межклеточном матриксе, морфогенез, ремоделирование тканей и их резорбцию, миграцию, дифференцировку и пролиферацию клеток, онкогенез и иные патологические процессы [28]. В свою очередь, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ регулируют продукцию ММП. В норме ММП содержатся в тканях в небольшом количестве, но при стимуляции различными веществами их количество возрастает (индуцируемые ферменты). Наиболее изученными при ВЗК являются ММП-1, -2, -3, -7, -9. ММП-1, или интерстициальная коллагеназа, относится к семейству протеиназ, способна гидролизовать разные типы нативного коллагена и белки соединительнотканного матрикса [28]. ММП-2 и ММП-9 принадлежат к семейству желатиназ, гидролизующих продукты деградации коллагена — желатины — и также белки соединительно-тканного матрикса [29]. ММП-3, или стромиелизин-1, продуцируется многими клетками соединительной ткани и деградирует компоненты экстрацеллюлярного матрикса протеогликанов и различные типы коллагена [30]. ММП-7 относится к недифференцированным протеиназам. Регулируют выработку и содержание ММП тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) [31].

Несколько исследований (2000, 2014, 2016) имели сходные выводы:

- повышенное содержание ММП-1, -2, -3, -7, -9 выявлено в биоптатах у пациентов с активной стадией ВЗК по сравнению с лицами в неактивной стадии или со здоровыми;
- непосредственное участие различных протеиназ (в том числе, и ММП-12, -13, -14, -22) в процессах инфильтрации собственной пластинки слизистой кишечника, разрушения архитектуры тканей при ВЗК;
- прямая связь значений исследуемых параметров со степенью воспаления кишки [32, 33, 34].

Диффузная эндокринная система (APUD-система, ДЭС) — комплекс рецепторно-эндокринных клеток, основная масса которых находится в эпителиальной ткани слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной, мочеполовой системы и кожи. И.В. Козлова с соавт. (2000) проводили исследование морфометрических

и функциональных параметров апудоцитов и тучных клеток толстой кишки как маркеров активности и дифференциации ЯК и БК. Установлено, что при БК в период активности заболевания число Ес2-клеток, продуцирующих мелатонин, достигает максимальных значений. При БК выявлена также гиперплазия и гиперфункция D1-клеток, продуцирующих вазоинтестинальный пептид (ВИП),

которая сохранялась в период ремиссии заболевания, что позволило отнести гиперплазию ВИП-продуцирующих апудоцитов к дополнительным морфологическим маркерам БК. В отличие от БК, при ЯК отмечалось уменьшение численности D1-клеток, снижение числа мастоцитов. В периоде ремиссии ЯК происходила нормализация морфометрических показателей ДЭС [35].

## Биомаркеры как предиктор рецидива ВЗК

Т. Yamamoto с соавторами (2014) в течение года изучали 21 случай рецидива ЯК. В качестве исследуемых маркеров были выбраны фекальный лактоферрин и кальпротектин. Выявлено, что уровни обоих маркеров на момент рецидива значительно превышали таковые в период медикаментозно достигнутой ремиссии. Однако фекальный кальпротектин как предиктор рецидивов ЯК показал лучшие результаты: его чувствительность и специфичность составили 76%, у лактоферрина — чувствительность — 67%, специфичность — 68% [36].

Эти же авторы (2013) исследовали фекальный кальпротектин и лактоферрин в качестве маркеров рецидива болезни Крона в сопоставлении с эндоскопической активностью заболевания. Установлено, что значения фекального кальпротектина и лактоферрина коррелируют с эндоскопическими признаками активности воспаления, выявленного при колоноскопии (CDAI>150), более высокие значения данных показателей свидетельствуют о более высоком риске рецидива заболевания [37]. Очевидно, фекальный лактоферрин может быть использован в качестве клинически значимого биомаркера.

## Маркеры системных проявлений ВЗК

Нередко ВЗК дебютируют с системных проявлений, кишечные симптомы присоединяются позже. Среди системных проявлений, связанных с активностью ВЗК, наиболее часто встречаются заболевания печени (аутоиммунный гепатит, НАЖБ, хронический стеатогепатит либо стеатоз печени), артропатии, поражения глаз.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — группа аутоантител, главным образом, IgG, образующихся к различным ферментам,

содержащимся в азурофильных гранулах нейтрофилов и моноцитов. Анти-Saccharomyces cerevisiae антитела (ASCA) — иммуноглобулины IgA и IgG, которые образуются при взаимодействии с гликопротеинами клеточной стенки пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [38]. Они обнаруживаются у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона и ассоциированы с первичным склерозирующим холангитом и аутоиммунным гепатитом [39].

## Биомаркеры онкологической трансформации ВЗК

Опухолевая M2-пируваткиназа (M2-PK) — метаболический онкомаркер, отражающий изменения обмена веществ в результате жизнедеятельности опухолевых клеток. Его определение в кале используют для ранней диагностики опухолей ЖКТ. Повышение M2-PK обнаружено при карциномах пищевода, желудка, толстой и прямой кишок [40,41,42].

J.M. Vazquez Moron с соавторами (2017) изучали M2-PK в сравнении с фекальным кальпротектином для прогнозирования эндоскопической активности или констатации гистологической ремиссии БК. Получены неоднородные результаты. Первую группу составили пациенты с активной БК: фекальный кальпротектин превышал норму в 3 и более раз (чувствительность 77,6%, специфичность 95,5%); эти значения говорят о высокой прогностической ценности маркера. Вторую группу составили пациенты с БК в стадии ремиссии с нормальными значениями кальпротектина (чувствительность 95,5%, специфичность 52,3%), что свидетельствует о заживлении СОТК. Третью группу образовали пациенты с промежуточными значениями кальпротектина и разной степенью активности воспаления

в СОТК. Опухолевая M2-пируваткиназа оказалась малоинформативна для прогнозирования течения заболевания [43]. W. Meng с соавторами (2012) изучали содержание в крови сывороточной M2-PK в массовом скрининге колоректального рака (КРР). Изучены образцы сыворотки крови от 93 пациентов с КРР, от 41 пациента — с распространенной аденомой, от 137 — с аденомой, от 47 с аденоматозными полипами, от 7 — с ВЗК и от 157 здоровых добровольцев. Установлено, что среднее значение M2-PK у здоровых людей и пациентов с ВЗК не превышало норму вне зависимости от пола. Среднее значение M2-PK у больных КРР превышало норму в 5-7 раз в зависимости от стадии опухолевого процесса. В остальных группах значения M2-PK составили 2-4 нормы. Диагностическая чувствительность M2-PK составила 100% для КРР, 95,12% — для распространенной аденомы, 82,48% — для аденомы, 82,98% — для аденоматозного полипа [44].

И.В. Козлова (2000) с соавт. изучали морфометрические особенности компонентов ДЭС как при ВЗК, так и при КРР. Установлено, что в СОТК при КРР уменьшается общее количество апудоцитов, а также снижается количество энтерохромаффинных

клеток, продуцирующих эндогенные цитостатики — серотонин и мелатонин [45].

T. Rath с соавт. (2006) оценивали уровни экспрессии ММП-2, -9, -7, -13, -14 и их специфического ингибитора ТИМП-1 при ВЗК и предраковых поражениях толстой кишки (аденоматозных полипах). Значительное

повышение уровня экскреции ММП-2, -7, -13 обнаружилось при ЯК и БК. Увеличение секреции ММП-7 и ММП-13 было выявлено у пациентов с аденоматозными полипами. Высокая секреция ММП-7, ММП-13 свидетельствуют о риске озлокачествления воспалительного процесса в кишечнике [46].

## Заключение

Таким образом, ни один из рассмотренных биомаркеров не может самостоятельно являться единственным надежным критерием диагностики и прогноза течения ВЗК. В то же время широкое динамическое исследование описанных биомаркеров в сопоставлении с клиническими симптомами, эндоскопическими и морфологическими

признаками, а также результатами других исследований повышает вероятность своевременной верификации ЯК и БК и может быть использовано для минимизации инвазивных, прежде всего эндоскопических исследований. Биомаркеры также могут быть использованы в оценке эффективности проводимой терапии.

## Литература | Reference

1. *Belousova E.A.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. *Falk Symposium*. 2006; 31.
2. *Magro F., Gionchetti P.P., Eliakim R. et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2017; 11(6): 650. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
3. *Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterologists. *Canadian journal of gastroenterology*. 2005; 19:5-36. doi: 10.1155/2005/269076.
4. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт.* Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. 2017:9-10. *Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al.* Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. 2017:9-10.
5. *Белюсова Е.А.* Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009; 13: 38-44. *Belousova E.A.* Recommendations of diagnosis and treatment of Chron's disease. *Pharmateca*. 2009; 13: 38-44.
6. *Reinink A.R., Lee T.C., Higgins P.D.* Endoscopic mucosal healing predicts favorable clinical outcomes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2016; 22:1859-1869. doi: 10.1097/MIB.0000000000000816.
7. *Lennard-Jones J.E., Shivananda S.* Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *EC-IBD Study Group. European journal of gastroenterology and hepatology*. 1997;4:353-359.
8. *Biomarkers Definitions Working Group.* Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 69(3): 89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
9. *Михайлова И.Е., Филипенко Н.В.* Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. *Лечебное дело*. 2011; 4(20): 61-66. *Mikhailova I.E., Philipenko N.V.* Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Medical science*. 2011; 4(20): 61-66.
10. *Thompson D., Pepys M.B., Wood S.P.* The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999; 7(2): 169-177. doi: 10.1016/S0969-2126(99)80023-9.
11. *Yoon J.Y., Park S.J., Hong S.P. et al.* Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014; 59(4): 829-837. doi: 10.1007/s10620-013-2907-3.
12. *Magro F., Gionchetti P.P., Eliakim R. et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2017; 11(6): 651. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
13. *Silberer H., Küppers B., Mickisch O. et al.* Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clinical laboratory*. 2005; 51(3-4): 117-126. doi: 10.1186/1471-230X-14-121.
14. *Fischbach W., Becker W., Mössner J. et al.* Leucocyte elastase in chronic inflammatory bowel diseases: a marker of inflammatory activity? *Digestion*. 1987; 37:88-95.
15. *Langhorst J.B., Boone J., Lauche R. et al.* Fecal lactoferrin, calprotectin, PMN-elastase, CRP, and white blood cell count as indicators for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: post hoc analysis of a prospective clinical trial. *Journal of Chron's & colitis*. 2016; 10(7): 786-794. doi: 10.1186/s12876-016-0462-z.
16. *Baker E.N., Baker H.M.* Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. *Cell Molecular Life and Science*. 2005; 62: 2531-2539. doi: 10.1007/s00018-005-5368-9.
17. *Gartia-Montoya I.A., Cendón T.S., Arévalo-Gallegos S. et al.* Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. *Biochemical Biophysycal Acta*. 2012; 1820: 226-236. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.06.018.
18. *Troost F.J., Steijns J., Saris W.H., Brummer R.J.* Gastric digestion of bovine lactoferrin in vivo in adults. *Journal of Nutrition*. 2001; 131(B): 2101-2104. doi: 10.1093/jn/131.8.2101.
19. *Dai J., Liu W.Z., Zhao Y.P. et al.* Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007; 42(12): 1440-1444. doi: 10.1080/00365520701427094.
20. *Fagerhol M.K., Dale I., Andersson T.* A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bulletin European de Physiopathologie Respiratoire*. 1980; 16: 273-282.

21. *Roseth A.G., Schmidt P.P., Fagerhol M.K.* Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 1999; 34(1): 50-54.
22. *Walsham N.E., Sherwood R.A.* Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology.* 2016; 9: 21-29. doi: 10.1155/2016/5423043.
23. *Lee Y.M., Lee K.M., Lee J.M. et al.* The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *The Korean journal of internal medicine.* 2018; 2016: 324. doi: 10.3904/kjim.2016.324.
24. *Kawashima K., Ishihara S., Yuki T. et al.* Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. *BMC gastroenterology.* 2016; 0462:1-6. doi: 10.1186 / s12876-016-0462-3.
25. *Vogl, T.* S100A12 is expressed exclusively by granulocytes and acts independently from MRP8 and MRP14. *Journal of biological chemistry.* 1999; 274: 25291–25296. doi: 10.1074/jbc.274.36.25291.
26. *Yang Z.* Proinflammatory properties of the human S100 protein. *Journal of leukocyte biology.* 2001; 69: 986–994. doi: 10.1189/jlb.69.6.986.
27. *Foell D., Kucharzik T., Kraft M. et al.* Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003; 52(6): 847-853. doi: 10.1136/gut.52.6.847.
28. *Соловьева, Н.И.* Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции. *Биоорганическая химия.* 1998; 24(4): 245-255.  
*Solovieva N.I.* Matrix metalloproteinases and their biological functions. *Bioorganic chemistry.* 1998; 24(4): 245-255.
29. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research.* 2003; 92(8): 827–839. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3 D.
30. *Vu T.H., Werb Z.* Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes & development.* 2000; 14: 2123-2133. doi: 10.1101/gad.815400.
31. *Ramnath N., Creaven P.P.J.* Matrix metalloproteinase inhibitors. *Current oncology reports.* 2004; 6(2): 96–102. doi: 10.1007/s11912-004-0020-7.
32. *von Lampe B., Barthel B., Coupland S.E. et al.* Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000; 47(1): 63–73. doi: 10.1136/gut.47.1.63.
33. *Faubion W.A. Jr., Fletcher J.G., O'Byrne S. et al.* Emerging BiomARKers in Inflammatory Bowel Disease (EMBARK) study identifies fecal calprotectin, serum MMP9, and serum IL-22 as a novel combination of biomarkers for Crohn's disease activity: role of cross-sectional imaging. *American journal of gastroenterology.* 2014; 109(5): 780. doi: 10.1038/ajg.2013.354.
34. *Jakubowska K., Pryczynicz A., Iwanowicz P. et al.* Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-7, and MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology research and practice.* 2016; 2016: 1-7. doi: 10.1155/2016/2456179.
35. *Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М., Понучиев В.В.* Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки: клинико-морфологические сопоставления. *Тер. архив.* 2000; 72(2): 32-35.  
*Kozlova I.V., Osadchuk M.A., Kvetnoy I.M., Popuchiev V.V.* Apudocytes and mast cells in chronic inflammation of the colon: clinicomorphological correlations. *Ther. archive.* 2000; 72(2): 32-35.
36. *Yamamoto T., Shira bbki M., Bamba T. et al.* Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *International journal of colorectal disease.* 2014; 29(4): 485-491. doi: 10.1007/s00384-013-1817-3.
37. *Yamamoto T., Shiraki M., Bamba T. et al.* Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European gastroenterology journal.* 2013; 1(5): 368-374. doi: 10.1177/2050640613501818.
38. *Бурместер Г.Р., Пеуцтто А., с участием Улрикса Т., Айхер А.* Наглядная иммунология. Лаборатория знаний; пер. с англ. 2018; 308 с.  
*Burmester G.R., Pecutto A., Ulrikhs T., Ayher A.* Visual immunology. *Laboratory of science. Trans. from eng.* 2018; 308 с.
39. *Czaja A.J., Shums Z., Donaldson P.T., Norman G.L.* Frequency and significance of antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in autoimmune hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2004; 49(4): 611-618. doi: 10.1023/B:DDAS.0000026306.36511.c8.
40. *Hardt P.P.D., Toepler M., Ngoumou B. et al.* Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Research.* 2003; 23(2A): 851-853.
41. *Goonetilleke K.S., Mason J., Siriwardana P. et al.* Diagnostic and prognostic value of plasma tumor M2 pyruvate kinase in periampullary cancer: evidence for a novel biological marker of adverse prognosis. *Pancreas.* 2007; 34(3): 318-324. doi: 10.1097 / MPA.0b013e31802ee9c7.
42. *Li Y., Wang J.J.* Clinical significance of blood and fecal tumor M2-pyruvate kinase expression in patients with colorectal cancer. *Nan fang Yi Ke da xue xue bao.* 2011; 31(12): 2087-2089.
43. *Vazquez Moron J., Pallarés Manrique H., Machancoses F.H. et al.* Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in Crohn's disease with fecal calprotectin. *Revista espanola de enfermedades degistivas.* 2017; 109(2): 130-136. doi: 10.17235 / reed.2017.4542/2016.
44. *Meng W., Zhu H.H., Xu Z.F.* Serum M2-pyruvate kinase: A promising non-invasive biomarker for colorectal cancer mass screening. *World journal of gastrointestinal oncology.* 2012; 4(6): 145-151. doi: 10.4251/wjgo.v4.i6.145.
45. *Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М., и соавтр.* Мелатонин и серотонин при воспалительных заболеваниях толстой кишки и колоректальном раке. *Клин. мед.* 2000;6: 32-35.  
*Kozlova I.V., Osadchuk M.A., Kvetnoy I.M. et al.* Melatonin and serotonin in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Clin. Med.* 2000;6: 32-35.
46. *Rath T., Roderfeld M., Graf J. et al.* Enhanced expression of MMP-7 and MMP-13 in inflammatory bowel disease: a precancerous potential? *Inflammatory bowel diseases.* 2006; 12(11): 1025–1035. doi: 10.1097/01.mib.0000234133.97594.04.