

БИОХИМИЯ



<https://elibrary.ru/uovufd>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Лямина С.В., Маев И.В., Кожевникова Е.О.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: СЕГОДНЯ И ЗАВТРА (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, 127006, Москва, Россия

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – это особая категория лиц, для которых тактика диагностики и лечения часто требует внимания и участия врачей разного профиля, поскольку большинство клинических симптомов неспецифичны для ВЗК и часто могут встречаться при других заболеваниях с воспалительным компонентом, таких как кишечные инфекции, лекарственно-индуцированный колит и моногенные заболевания. Кроме того, к настоящему времени непросто задачей как для клиницистов, так и для пациентов остается мониторинг течения ВЗК, поскольку отсутствуют верифицированные неинвазивные критерии оценки достижения клинической и эндоскопической ремиссии заболеваний, а также биомаркеры эффективности проводимой лекарственной терапии. Данный обзор посвящён анализу существующих подходов оценки биомаркеров при ВЗК, а также выбору их возможных сочетаний с учетом данных о специфичности и чувствительности, для целей прецизионной диагностики и персонализации подходов терапии. Поиск литературных источников проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; биомаркеры; серологические маркеры; фекальные биомаркеры; протеомика; прецизионная диагностика; персонализация; обзор

Для цитирования: Лямина С.В., Маев И.В., Кожевникова Е.О. Молекулярные биомаркеры для неинвазивной диагностики и мониторинга активности воспалительных заболеваний кишечника: сегодня и завтра (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (2): 79-88.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-79-88>

EDN: UOVUFD

Для корреспонденции: Лямина Светлана Владимировна, д-р мед. наук, доц., зав. лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований; e-mail: svlvs@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в рамках реализации научной тематики кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научно-исследовательского центра биомедицинских исследований.

Поступила 12.09.2024

Принята к печати 17.09.2024

Опубликовано 25.01.2025

Lyamina S.V., Maev I.V., Kozhevnikova E.O.

MOLECULAR BIOMARKERS FOR NONINVASIVE DIAGNOSIS AND MONITORING OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: TODAY AND TOMORROW (review of literature)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127006, Moscow, Russia

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) are a special category of individuals for whom diagnostic and treatment tactics often require attention and participation of physicians of different specialties, since most clinical symptoms are not specific for IBD and can often occur in other diseases with an inflammatory component, such as intestinal infections, drug-induced colitis, and monogenic diseases. In addition, monitoring the course of IBD remains a difficult task for both clinicians and patients, since there are no verified non-invasive criteria for assessing the achievement of clinical and endoscopic remission of diseases, as well as biomarkers for the effectiveness of drug therapy. This review is devoted to the analysis of existing approaches to assessing biomarkers in IBD, as well as the choice of their possible combinations, taking into account data on specificity and sensitivity, for the purposes of precision diagnostics and personalization of therapeutic approaches. The search for literary sources was conducted using the following databases: Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and RSCI.

Key words: inflammatory bowel diseases; biomarkers; serologic biomarkers; fecal biomarkers; proteomics; precision diagnostics; personalization; review

For citation: Lyamina S.V., Maev I.V., Kozhevnikova E.O. Molecular biomarkers for noninvasive diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease: today and tomorrow (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (2): 79-88 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-79-88>

EDN: UOVUFD

For correspondence: Lyamina Svetlana Vladimirovna, MD, PhD, Doct of Med. Sci. (Russ), head of the Molecular pathology of digestion laboratory; e-mail: svlvs@mail.ru

Information about authors:

Lyamina S.V., <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>;

Maev I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>;

Kozhevnikova E.O., <https://orcid.org/0000-0002-9835-694X>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The work was carried out with the financial support of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of Russia within the framework of the scientific study of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology and the Scientific Center for Biomedical Research.*

Received 12.09.2024

Accepted 17.09.2024

Published 25.01.2025

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) на сегодняшний день прочно продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения и остаются одной из актуальных проблем клинической медицины. Это обусловлено не только особенностями развития, но и вариабельностью течения заболеваний, частотой их осложнений, летальностью. ВЗК сегодня объединяет группу идиопатических хронических воспалительных заболеваний кишечника, которые, с одной стороны, характеризуются тесной взаимосвязью с функциональными заболеваниями кишечника (до 30% ВЗК), а, с другой стороны, с онкологическими заболеваниями или их наличием в анамнезе [4,6]. Несомненно, это требует особого внимания уже на этапе диагностики, поскольку сопряжено с необходимостью анализа индивидуальных клинических и лабораторных характеристик пациента, позволяющих сформировать оптимальные для пациента протоколы лечения. Учитывая значимость ранней и дифференциальной диагностики, мониторинга активности ВЗК на фоне проводимой терапии [1,2], очевидна особая ценность биомаркеров, которые позволили бы наиболее точно и с минимальной инвазивностью оценивать состояние пациентов.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики продолжает оставаться эндоскопическое исследование с последующим выполнением морфологического анализа, что в силу инвазивности и затрат на проведение может выступать фактором, ограничивающим их частое применение прежде всего для мониторинга активности заболевания на фоне проводимой терапии. Очевидно, что дополнительные существенные преимущества в виде неинвазивного характера исследований, более коротких сроков получения результатов, экономической эффективности и возможности стандартизации результатов сегодня могли бы быть получены при применении дополнительных лабораторных методов исследования доступного биологического материала пациентов (крови, мочи, образцов кала). Также для диагностики и мониторинга активности ВЗК предложено применение сочетания лабораторных маркеров и эндоскопических и/или визуализирующих методик, при этом изолированное применение минимально инвазивных биомаркеров в настоящее время не используется в качестве самостоятельного диагностического или верификационного метода. В связи с этим, одной

из актуальных задач современной медицинской и биологической наук является поиск новых, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью биомаркеров, позволяющих обеспечить не только прецизионную диагностику ВЗК, но и обосновать выбор персонализированной тактики терапии.

Актуальный статус исследований и разработок.

С целью выявления наиболее часто и эффективно используемых биомаркеров для диагностики и, потенциально, мониторинга терапии при ВЗК был выполнен поиск литературных источников, патентов, а также данных клинических исследований в международных базах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, международных патентных базах The Lens, Questel Orbit, патентных базах ФИПС с глубиной поиска 20 лет.

Два последних десятилетия отмечены прогрессирующим увеличением числа работ и патентов по поиску диагностически значимых биомаркеров при ВЗК (рис. 1, А). Текущее распределение количества патентов по типу используемых биомаркеров представлено на кольцевой диаграмме, при этом обращает внимание наибольший интерес к биомаркерам, свойственным для конкретных типов заболеваний – болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК), а также использующихся с целью диагностики или тераностики. Также обращает внимание незначительное число работ, в которых были представлены биомаркеры, использующиеся для возможностей дифференциальной диагностики БК и ЯК (рис. 1, А). По данным проанализированных патентов, как для диагностики, так и мониторинга активности заболеваний наиболее широко используются 20 биомаркеров. Среди них обращают внимание, помимо фекального кальпротектина, антитела против *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) (рис. 1, Б). Результаты анализа клинических исследований также подтверждают весьма ограниченный набор используемых биомаркеров для диагностики, стратификации и мониторинга ВЗК (рис. 1, В). Так, в качестве дополняющих эндоскопическую картину заболеваний и количественную оценку симптомов при ВЗК (например, индекс активности БК (СДАИ), шкалу Мейо для ЯК), среди биомаркеров наиболее часто используются фекальный кальпротектин и С-реактивный белок (СРБ). Другие оцениваемые биомаркеры (ASCA/ANCA, лак-

тоферрин и липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL)/липокалин 2 (LCN2)) лишь

изредка применялись как дополнительные параметры оценки [51].

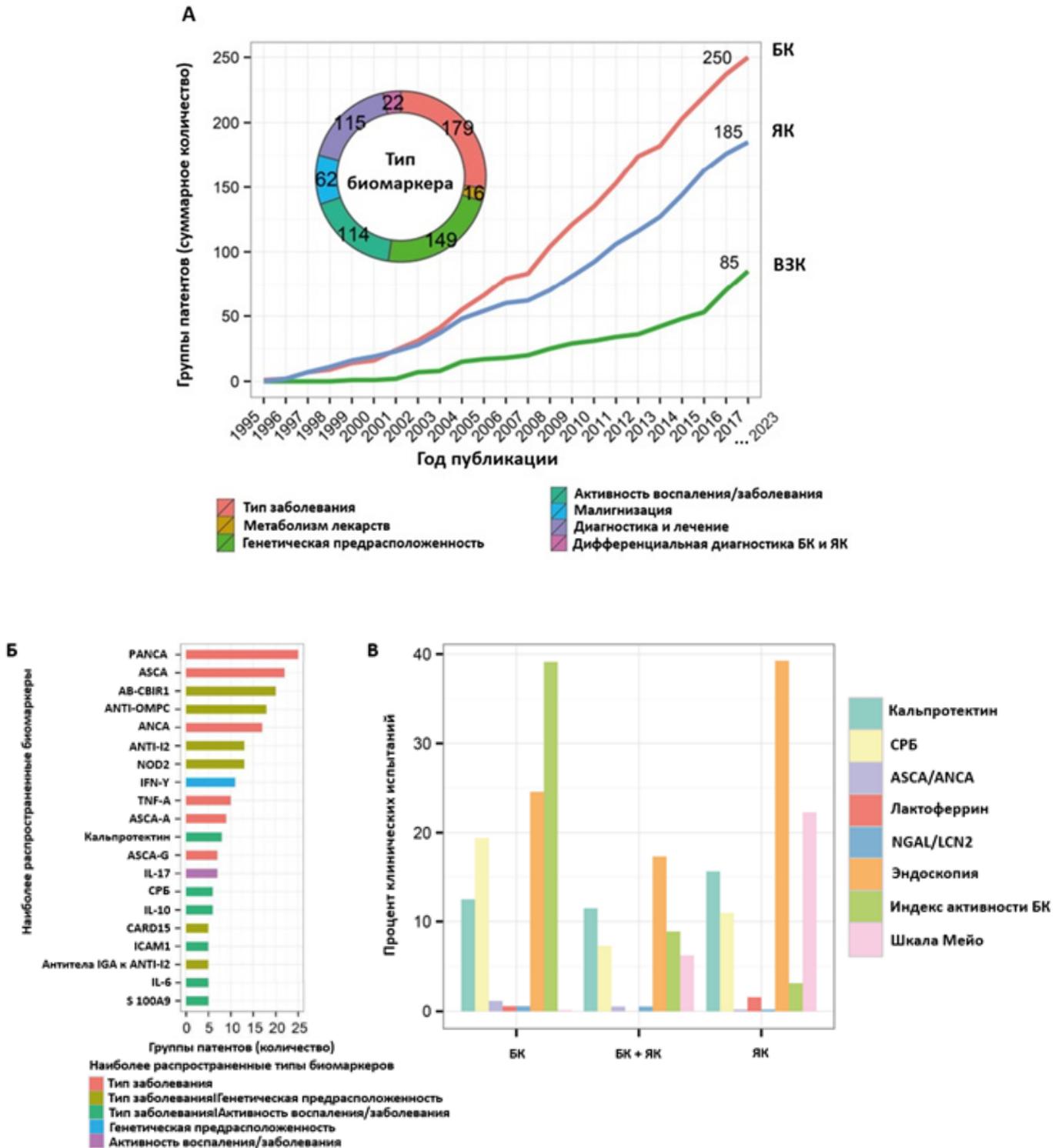


Рис. 1. Обзор биомаркеров ВЗК.

А - зарегистрированные патенты по применению биомаркеров для диагностики ВЗК;

Б - топ-20 групп патентов, в которых представлены ассоциированные с ВЗК биомаркеры;

В - биомаркеры ВЗК, применяемые в клинических исследованиях в мире (по данным ClinicalTrials.gov, проанализировано ЯК: 512 КИ, БК: 695 КИ, ЯК+БК: 191 КИ (адаптировано [51])).

ab-CIBR1 - антитела к бактериальному флагеллину *Clostridium CIBR1*, anti-OMPC - антитела к порину С мембраны *Escherichia coli*, anti-I2 - антитела к компонентам *Pseudomonas fluorescens*, NOD2 - нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2, ASCA-A - антитела к *Saccharomyces cerevisiae* классов IgA, ASCA-G - антитела к *Saccharomyces cerevisiae* классов IgG, CARD15 - протеин 15, содержащий домен активации каспазы, ICAM1 - молекула межклеточной адгезии 1, S 100A9 - S100 кальций-связывающий белок A9.

Проведенный анализ продемонстрировал устойчивую тенденцию применения общеизвестных молекулярных биомаркеров в клинической практике для диагностики и мониторинга активности ВЗК. Тем не менее, учитывая современные возможности молекулярной биологии, очевидно, необходимым и перспективным является поиск новых потенциальных биомаркеров, в том числе омиксных, для реализации и совершенствования подходов прецизионной диагностики и терапии.

Наиболее известные неинвазивные молекулярные биомаркеры ВЗК. Биомаркеры играют решающую роль в раннем выявлении ВЗК, мониторинге прогрессирования заболевания и оценке терапевтического ответа на проводимую терапию (рис. 2). В качестве одного из подходов оценки активности заболевания сегодня активно применяются лабораторные тесты, по-

зволяющие оценить циркулирующие биомаркеры в крови (сыворотке или плазме), тканях или фекалиях [3]. Несмотря на достаточное количество кандидатных биомаркеров, эффективность оцениваемого параметра для целей диагностики или мониторинга обеспечивается соответствием ряду характеристик: неинвазивность, экономическая эффективность, возможность забора проб, воспроизводимость, а также специфичность для конкретного заболевания. Кроме того, очевидно, что для идеального биомаркера значимо также время, затрачиваемое на выполнение теста до получения результата, возможность стандартизации результатов тестирования, доступность и стабильность параметров при хранении образцов, связь с изменением воспалительного статуса [43].

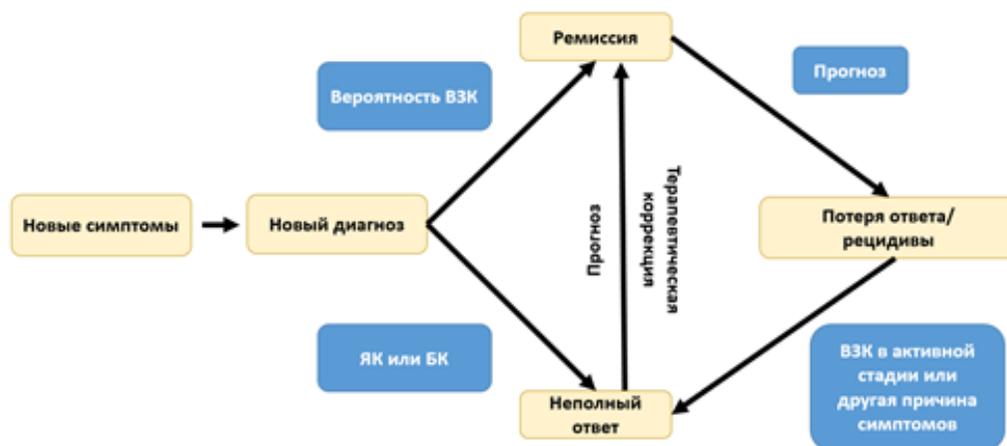


Рис. 2. Потенциальная роль биомаркеров для диагностики и оценки эффекта проводимой терапии у пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом ВЗК [адаптировано [29]].

В качестве наиболее значимых и надежных для оценки активности заболевания при ВЗК в настоящее время используются молекулярные биомаркеры сыворотки крови, мочи, фекальные биомаркеры [43,54].

Сывороточные биомаркеры. Сегодня сывороточные биомаркеры уже являются частью рутинных лабораторных исследований, особенно, в части определения выраженности воспалительного процесса при ВЗК. Несмотря на отсутствие специфичности именно для ВЗК, они, как правило, применяются для диагностики на начальных этапах из-за простоты использования, их низкой стоимости и хорошо зарекомендовавших себя лабораторных протоколов. К наиболее распространенным тестам среди сывороточных сегодня могут быть отнесены определение СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

СРБ - пентамерный белок, вырабатываемый гепатоцитами, уровень которого в сыворотке при физиологических условиях не превышает 1 мг/л. Его концентрация возрастает по мере развития острой фазы воспалительного ответа, коррелируя с такими провоспалительными цитокинами, как IL-6, фактор некроза опухоли (TNF- α), а другой цитокин с провоспалительной активностью, IL-1, стимулирует его продукцию в гепатоцитах. СРБ имеет относительно короткий пери-

од полувыведения (около 19 часов) [52], что делает его лучшим индикатором воспаления, чем большинство других белков острой фазы воспалительного ответа. Согласно многочисленным исследованиям, повышение уровня СРБ более характерно для активных случаев БК, тогда как при ЯК повышение СРБ может не отмечаться [44]. Этот факт может объясняться особенностями выработки СРБ брыжеечными адипоцитами у пациентов с болезнью Крона [40]. Однако, несмотря на широкое использование биомаркера СРБ в качестве значимого диагностического показателя и критерия мониторинга, он не является специфичным для ВЗК [37]. Тем не менее, концентрация СРБ меняется быстрее и имеет более широкий диапазон отклонений от референсных показателей при минимальных возраст-ассоциированных колебаниях, чем значение другого провоспалительного сывороточного маркера - скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [17]. СОЭ же в контексте действенного маркера дополнительной или дифференциальной диагностики ВЗК является абсолютно не специфичным, поскольку его изменения могут быть вызваны любым воспалительным стимулом и определенными физиологическими состояниями (беременность, возраст и пол, изменение уровня гематокрита у пациентов с анемией и полицитемией) [33].

Серологическое тестирование является хорошо зарекомендовавшим себя диагностическим инструментом для различных заболеваний с аутоиммунным компонентом. При подозрении на ВЗК наибольшее внимание сегодня привлекают р-ANCA и ASCA. ANCA представляют собой группу антител, вырабатываемых против антигенов в цитоплазме нейтрофилов. ASCA продуцируются против маннана и других компонентов клеточной стенки дрожжей. По имеющимся на настоящее время данным, оба антитела обладают клинически значимыми положительными или отрицательными прогностическими значениями. Так, р-ANCA+/ASCA- более характерны для пациентов при ЯК, тогда как р-ANCA-/ASCA+ наблюдаются преимущественно у пациентов с БК. Однако, несмотря на имеющиеся данные о возможности использования указанных антител для проведения дифференциальной диагностики ЯК и БК в рамках ВЗК, они оба статистически имеют низкую точность и чувствительность [46]. Положительные результаты для любого из данных антител не являются уникальными для ВЗК и могут быть ассоциированы с рядом других заболеваний с воспалительным компонентом, например, глютенная энтеропатия, болезнь Бехчета, кистозный фиброз, ревматоидный артрит [21].

Фекальные биомаркеры. Сегодня к ключевым фекальным биомаркерам - белкам, обнаруживаемым в образцах кала пациентов с ВЗК, относят прежде всего кальпротектин, кальгранулин С, лактоферрин и LCN-2. Они обладают рядом преимуществ перед биомаркерами крови, включая простоту доступа к образцам, высокий уровень биомаркеров вследствие прямого контакта образца фекалий с очагом воспаления, а также более высокую специфичность для ВЗК, поскольку они отражают воспаление ЖКТ (в отличие от сывороточных биомаркеров, уровень которых повышается в ответ на развивающееся воспаление любой локализации) [32].

Наиболее широко используемым фекальным биомаркером ВЗК сегодня является кальпротектин. Это кальций- и цинк-связывающий белок, содержащийся в значительном количестве в нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах. Изменения его концентрации характерны для различных секреторных и экскреторных продуктов организма при активации гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов [22]. Повышенные уровни фекального кальпротектина характерны для пациентов с активным ВЗК из-за наличия большого количества нейтрофилов в ЖКТ [52]. Кальпротектин устойчив к деструкции и стабилен в течение 7 дней в образцах фекалий, хранящихся при комнатной температуре. Тем не менее, изменения уровня кальпротектина в кале не являются абсолютно специфичными для ВЗК; изменения его уровня могут наблюдаться и при иных заболеваниях толстой кишки и кишечника.

Биомаркеры мочи. Биомаркеры мочи в настоящее время не применяются в рутинной клинической практике для диагностики и мониторинга активности ВЗК. Однако проведенный поиск выявил ряд исследований, которые были посвящены изучению мочи как потенциальному источнику неинвазивных биохимических индикаторов активности ВЗК [43]. В качестве наиболее перспективного среди них отмечены метаболиты простагландина E₂ (PGE₂). Простагландины синтезируются под действием фосфолипазы A₂, катализирующей

фосфорилирование арахидоновой кислоты. Этот процесс запускается различными воспалительными триггерами. PGE₂ выводится с мочой в виде нескольких переработанных метаболитов, в первую очередь метаболита тетранора-простагландина E. По данным Y. Arai и соавт. [5], концентрация метаболита тетранора-простагландина E в моче коррелирует с уровнем фекального кальпротектина при активном воспалении у пациентов с ЯК ($p < 0,01$), а также согласуется с данными достижения гистологической и эндоскопической ремиссии. У детей с ВЗК уровень PGE₂ в моче также положительно коррелировал как с эндоскопическими, так и с клиническими показателями активности при ЯК ($r = 0,594$ и $r = 0,462$ соответственно) [18]. В работе N. Ishida и соавт. [20] изучался потенциал PGE₂ в прогнозировании рецидива ВЗК, при этом в качестве прогностически значимого критерия предложено значение PGE₂ 25,2 мкг/г и AUC 0,721 (95% доверительный интервал: 0,556–0,886). У пациентов со значениями PGE₂ $\geq 25,2$ мкг/г наблюдался значительно более короткий безрецидивный период (логарифмический ранговый критерий: $p < 0,001$). Накопленные данные позволяют рассматривать PGE₂ и его метаболиты как потенциальные, но требующие более детального изучения неинвазивные биомаркеры ВЗК.

Кандидатные биомаркеры ВЗК: перспективы и новые тренды клинической диагностики. Все больше внимание в последнее время уделяется доступным в рутинной практике и не требующим специализированного оборудования и реактивов соотношениям, основанным на изменении количества клеток крови, таким как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), а также их потенциальной связи с различными иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями [8]. В недавно опубликованной работе I. Soufli и соавт. [48] выполнена оценка показателей NLR и PLR у пациентов с осложненной БК по сравнению со здоровыми лицами, по данным которой выявлены статистически значимые различия указанных маркеров между двумя группами ($p < 0,001$) до и после терапии кортикостероидами или анти-TNF препаратами. Определены пороговые значения для прогнозирования заболевания (NLR $> 2,43$; PLR $> 156,4$, соответственно). Кроме того, в ряде работ отмечается потенциал еще одного соотношения - коэффициент "альбумин/глобулин" (AGR), который предлагается для тестирования в дифференциальной диагностике ВЗК и оценке активности заболевания. AGR заметно снижен у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами без ВЗК. У лиц с ЯК наблюдается обратная корреляция между сывороточным AGR и оценкой по шкале Мейо ($r = -0,413$, $p < 0,001$) [56].

В последние годы также все более активно появляются данные о новых кандидатах-биомаркерах ВЗК [30]. Так, одним из имеющих перспективы клинического применения является новый потенциальный серологический биомаркер ВЗК - богатый лейцином альфа-2-гликопротеин (LRG). LRG представляет собой белок с молекулярной массой 50 кДа, секретируется гепатоцитами, нейтрофилами, макрофагами и эпителиальными клетками кишечника [35]. По имеющимся экспериментальным данным, уровни LRG повышены у пациентов с активным ЯК, при этом снижение активности забо-

левания сопровождается тенденцией к падению показателей LRG [47]. Более того, повышение уровня LRG более значимо коррелирует с клиническими и эндоскопическими показателями у пациентов с активными ЯК и БК, чем значения СРБ [24,25]. Также есть данные о возможности использования LRG в качестве предиктора заживления слизистой оболочки как при ЯК, так и при БК при наличии показателей СРБ в пределах референсных значений [59].

В качестве еще одного потенциального фекального биомаркера ВЗК, относящегося к семейству низкомолекулярных кальций связывающих белков S100, активирующих путь NF- κ B и увеличивающих высвобождение цитокинов во время воспалительных процессов, можно выделить кальгранулин С (S100A12) [33]. Концентрация кальгранулина С у пациентов с ВЗК высока и в сыворотке, однако его концентрация в кале выше, что делает его определение более чувствительным для диагностики ВЗК. Тем не менее, повышение уровня кальгранулина С может отмечаться и при других воспалительных состояниях, например, при артрите [38].

Еще одним потенциальным биомаркером, уровни которого значительно повышены при активном ВЗК, является лактоферрин. Это железосвязывающий гликопротеин содержится только в нейтрофилах, что значимо отличает его от широко применяемого для диагностики кальпротектина, который обнаруживается в нескольких типах клеток. Данный факт позволяет говорить о достаточной специфичности и чувствительности лактоферрина для диагностики активного ВЗК [23].

Липокалин-2 (LCN-2), также известный как липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) или сидерокалин (Scn), представляет собой бактериостатический белок, также хранящийся в гранулах нейтрофилов [10,27]. LCN-2 - это высокостабильный белок, чья повышенная экспрессия эпителиальными клетками кишечника была выявлена в биоптатах толстой кишки из воспаленных участков у пациентов с ВЗК. Предположительно, активация LCN-2 индуцируется IL-22 и IL-17A. LCN-2 уже успешно применялся в качестве биомаркера ЯК в ряде экспериментальных и клинических работ [49].

Новые тенденции в неинвазивной диагностике ВЗК представлены оценкой микроРНК в образцах кала [55]. МикроРНК представлены группой небольших некодирующих РНК с переменной экспрессией при различном спектре заболеваний, от неврологических расстройств до онкологических заболеваний. Неоспоримым преимуществом анализа микроРНК является возможность их определения в биологическом материале любого типа различными методами молекулярной диагностики, в первую очередь, методом ПЦР и секвенирования нового поколения [11]. Одной из наиболее значимых микроРНК является микроРНК 21, повышение которой при ВЗК четко отмечается в сравнении с контрольными пациентами без ВЗК [41]. Также уровни микроРНК 21 и микроРНК 223 оценивали в стуле пациентов с ВЗК, при этом более высокие уровни наблюдались при ЯК по сравнению с БК (микроРНК 223 была в 5,7 раза выше для БК и в 10,2 раза выше для ЯК по сравнению с контрольной группой) [45]. Эти данные позволяют рассматривать определение микроРНК как одно из перспективных для дальнейшего изучения биомаркеров

ВЗК направлений.

За последние десятилетия уже накоплено существенное количество данных о преобладающих цитокиновых профилях при БК и ЯК, а также описаны ключевые различия направленности Th1/Th2 ответов при различных формах ВЗК. Тем не менее, до настоящего времени определение цитокинов и интерлейкинов при ВЗК не является рутинным способом диагностики заболевания, являясь дополнительными исследованиями [16]. Одним из ключевых кандидатных биомаркеров среди цитокинов остается уровень TNF α . Имеются данные о его повышении в слизистой оболочке толстой кишки и подвздошной кишки у пациентов, страдающих ВЗК [12]. Несмотря на противоречивые результаты в ранее проведенных исследованиях на образцах сыворотки крови, М. Komatsu и соавт. [26] выявили статистически значимое увеличение сывороточных концентраций TNF α у пациентов с ВЗК (и при БК, и при ЯК) в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,0001$). Эти результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования уровней TNF α в сыворотке крови в качестве биомаркера для оценки активности ВЗК. Также более подробно проанализированы сывороточные концентрации IL-10 у пациентов с ВЗК. В работах Т. Kucharzik и соавт. [28] отмечены более высокие концентрации сывороточного IL-10 у пациентов с активными БК и ЯК в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Мицуяма и соавторы [34] представили анализ трех воспалительных биомаркеров — IL-6, CRP и IL-10, у пациентов с ЯК, БК в сравнении со здоровыми лицами. Согласно полученным результатам, повышение уровней сывороточных IL-6 и CRP при активных ЯК и БК в сравнении со здоровыми лицами было значимым ($p < 0,0001$), тогда как более высокие сывороточные концентрации IL-10 наблюдались только при активном ЯК в сравнении с группой контроля ($p = 0,0086$) [34]. Представленные данные дают основание для продолжения исследований по формированию панели цитокинов и интерлейкинов, изменение которых может иметь диагностически значимое значение при ВЗК, а также для дифференциальной диагностики БК и ЯК.

Также в качестве двух новых серологических кандидатов-биомаркеров при ВЗК в последние годы рассматриваются ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, так же известный как IL1RL1) и TNFAIP6 (индуцированный фактором некроза опухоли альфа белок 6). ST2 — интерлейкин, относящийся к надсемейству IL-1 [36], положительно коррелирующий с эндоскопической и клинической активностью при ЯК и БК в сравнении со здоровыми лицами [9]. Кроме того, сывороточные уровни ST2 были ниже у лиц с ЯК с ответом на проводимую терапию (производные 5-АСК, глюкокортикостероиды или иммуномодуляторы) в сравнении с пациентами ЯК, у которых не достигался надлежащий ответ на проводимую терапию ($p < 0,05$) [14]. Также в ряде работ представлены данные о схожем потенциале анализа уровня TNFAIP6 при ВЗК [60]. Еще одним представителем семейства цитокинов и регуляторов роста является онкостатин М, значение которого для диагностики ВЗК и, потенциально, прогнозирования ответа на проводимую терапию активно обсуждаются. Пациенты с ВЗК экспрессируют более высокие уровни цитокинов OSM и их рецепторов

(OSMR) в воспаленной ткани кишечника в сравнении со здоровыми лицами, что коррелирует с гистологической тяжестью заболевания. Также OSM предложено использовать в качестве предиктора эффектов антител против TNF α : пациенты с низким уровнем OSM плазмы крови до начала лечения имели достоверно более высокую частоту клинической ремиссии через 1 год после терапии TNF [53].

Одним из наиболее активно рассматриваемых в качестве перспективного метода исследования для поиска биомаркеров сегодня является протеомика. Исследование потенциальных биомаркеров при ВЗК, как правило, проводят в образцах сыворотки или плазмы, или в биоптатах толстой кишки. К наиболее широко используемым протеомным методам при ВЗК относятся высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением (LC-ESI-MS/MS) и двумерный гель-электрофорез в сочетании с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI)-MS и иммунофлуоресцентная микроскопия.

Учитывая наличие выраженных корреляций между уровнем экспрессии белков и активностью заболевания, применение протеомики как диагностического инструмента - перспективная и активно развивающаяся область исследований [58]. Впервые протеомные подходы при ВЗК были использованы в работах U. Berndt и соавт. [7], что позволило выявить различия в экспрессии белков различными популяциями Т-клеток при БК и ЯК. Этот экспериментальный подход продемонстрировал высокую чувствительность (70%) и специфичность (72,5%) при БК.

Скрининг биоптатов слизистой оболочки детей с подозрением на ВЗК, позволил составить две различные панели белков, которые включали 5 (панель 1) и 12 (панель 2) биомаркеров, для дифференциальной диагностики между пациентами с ВЗК и здоровыми лицами, а также дифференцировки БК и ЯК, соответственно. Панель 1 включала белок, связывающий жирные кислоты 5 (FABP5), урацилдифосфатглюкоза-6-дегидрогеназа (UGDH), богатый лейцином митохондриальный белок, содержащий PPR-мотив (LRPPRC), висфатин или никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT), неорганическая пирофосфатаза (PPA1), притом уровень последних двух белков был значимо повышен у пациентов с ВЗК. Панель 2 включала митохондриальную бета-субъединицу трифункционального фермента, (HADHB), цитозольную аминопептидазу (LAP3), лейкотриен-А-4 гидролазу (LTA4H), металлотионеин-2 (MT2A), митохондриальный транспортный белок трикарбоксилата (SLC25A1), гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин H3 (HNRNP3), митохондриальную дельта(3,5)-дельта(2,4)-диеноил-КоА-изомеразу (ECH1), белок-рецептор трансферрина 1 (TFRC), бета-2-микроглобулин (B2M), альфа-изоформу 1 субъединицы транспортного белка Sec61 (SEC61A1), содержащий стафилококковый нуклеазный домен белок 1 (SND1), трансферрин (TF). Первые девять белков панели были значимо повышены при БК в сравнении с пациентами ЯК. Эти белковые биомаркеры рассматриваются как кандидаты для оценки их потенциала при дифференциальной диагностике БК и ЯК, что может быть проверено в дальнейших исследованиях. Иденти-

фицированные биомаркеры в обеих панелях по своему функциональному значению в основном являются компонентами метаболизма жирных кислот [50]. Это является дополнительным обоснованием целесообразности проведения липидомных исследований при ВЗК, что может быть использовано для углубленного изучения патогенеза заболеваний и с целью дополнительной диагностики.

Результаты работы S.Y. Hsieh и соавт. [19] на основании данных протеомного анализа биоптатов толстого кишечника позволяют предположить вовлечение митохондриальной дисфункции в этиологию ЯК. Так, авторами были выявлены 13 белков с пониженной экспрессией, из которых 6 (зависящий от напряжения анион-селективный каналный белок 1 (VDAC1), белок теплового шока 60 (HSPD1), тиоредоксинпероксидаза (PRDX1), белок теплового шока 70 (HSPA9B), тиол-специфический антиоксидант (PRDX2), прохитин (PHB)) вовлечены в реакции на стрессовое воздействие, 3 (PRDX1, PRDX2, селен-связывающий белок 1 (SELENBP1)) выполняют роль клеточных антиоксидантов, а 8 относились к митохондриальным белкам (H⁺-транспортирующая двухсекторная АТ-Фаза (ATP5B), митохондриальная малатдегидрогеназа (MDH2), белок теплового шока 90 (HSPA9B), VDAC1, PRDX1, HSPD1, PRDX2, PHB). Ключевой белок митохондриального комплекса, PHB, оказался сниженным и у пациентов с ремиссией, и с обострением ЯК в слизистой оболочке толстой кишки, что позволяет предполагать возможные ранние митохондриальные изменения при ЯК. Три других потенциальных белка-биомаркера с нарушенной функциональностью (ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT), антиген отторжения опухоли 1, белок, связанный с рецептором полиовируса 1) были выявлены в слизистой толстой кишки при ЯК.

Таким образом, полученные результаты многочисленных исследований могут быть использованы не только для потенциальной трансляции в клиническую практику и определения кандидатных протеомных биомаркеров для неинвазивной диагностики, но и для расширения имеющихся данных о патогенезе БК и ЯК. При этом результаты анализа протеома в ряде случаев демонстрируют ассоциативные связи с другими технологиями омиксной диагностики, например, липидомикой, что позволяет говорить о неполностью раскрытом потенциале протеомики для диагностических целей при ВЗК.

Диагностическая/прогностическая точность сывороточных, серологических и фекальных биомаркеров. Одним из ключевых вопросов для практикующих специалистов сегодня остается возможность применения тех или иных уже известных биомаркеров для прецизионной диагностики ВЗК. Так, на основании результатов целого ряда работ, выявлены коэффициенты корреляции биомаркеров с данными эндоскопического исследования, при этом обращает на себя внимание их выраженная вариабельность. Так, коэффициент корреляции для кальпротектина составляет 0,48 - 0,83, для лактоферрина - 0,19 - 0,87 (см. таблицу). Уточняющие данные были получены при сопоставлении эндоскопических результатов с данными гистопатологического исследования. Так, высокая достоверность была получена при сопоставлении уровней экспрессии онкоста-

тина M (OSM) или рецептора онкостатина M (OSMR) в воспаленной ткани кишечника пациентов с активным ВЗК - для OSM ($n = 42$) - $p < 0,001$ и для OSMR ($n = 86$) - $p < 0,05$, соответственно [57].

Корреляция биомаркеров с активностью ВЗК по данным эндоскопического исследования и определения потенциальных наиболее значимых неинвазивных биомаркеров [адаптировано, 29]

Заболевание	Оценка эндоскопически определенного заболевания	Лактоферрин (коэффициент корреляции)	Фекальный кальпротектин (коэффициент корреляции)	СРБ (коэффициент корреляции)
Болезнь Крона	SES-CD	0,19	0,48	Нет данных
	SES-CD	0,63	0,64	0,52
	SES-CD	0,76	0,72	0,46
	CDEIS	0,87	0,83	0,61
	CDEIS	Нет данных	0,75	0,53
	CDEIS	0,77	0,73	0,55
Язвенный колит	Шкала Мейо	0,35	0,51	Нет данных
	Шкала Мейо	Нет данных	0,57	Нет данных
	Шкала Мейо	Нет данных	0,81	Нет данных
	Индекс Рахмилевича	Нет данных	0,83	0,5

Примечание. CDEIS - эндоскопический индекс тяжести БК. SES-CD - простая эндоскопическая шкала БК. Шкала Мейо, индекс Рахмилевича - индексы клинической и эндоскопической активности ЯК.

ASCA-положительный статус обычно наблюдался у пациентов с БК с чувствительностью 100%, однако специфичность для диагностики БК составила 50%. p-ANCA был достоверно выше у пациентов с ЯК и БК толстой кишки. По данным метаанализа чувствительность и специфичность отношения ASCA+/p-ANCA- составили 0,55 и 0,93 для диагностики БК и 0,63 и 0,93 для диагностики ВЗК, соответственно [46]. Таким образом, это может помочь отличить БК от ЯК или выявить лиц с ВЗК. Однако следует помнить, что его чувствительность относительно низкая, за исключением диагностики БК у детей, где чувствительность и специфичность ASCA+/p-ANCA- составили 0,70 и 0,93 соответственно.

Обсуждение. Ранняя диагностика и своевременная оценка активности ВЗК имеют решающее значение для мониторинга заболевания и оценки ответа на проводимую терапию [39]. В связи с этим особую клиническую значимость приобретают сегодня неинвазивные биомаркеры, являющиеся наиболее простыми инструментами диагностики, позволяющие оптимизировать и своевременно выявлять изменения состояния пациентов ВЗК [31]. Учитывая совокупность имеющихся научных, экспериментальных и практических данных, СРБ и фекальный кальпротектин оправданно являются наиболее надежными на сегодняшний день биомаркерами активности ВЗК [15], также достаточно часто в клинической практике применяют лактоферрин [42]. Повышение точности диагностики с помощью многоцелевых панелей биомаркеров сегодня постепенно становится новым трендом диагностики ВЗК. Появляющиеся результаты вновь проводимых исследований позволяют расширить имеющийся перечень кандидатными биомаркерами для использования в рутинной клинической практике. К новым таргетам диагностики сегодня можно отнести оценку сывороточных провоспалительных цитокинов, интерлейкинов, микроРНК, кальгранулина С, LCN2, биомаркеров мочи (особенно PGE2). Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для их потенциального внедрения в клини-

ческую практику [31]. Расширение репертуара биомаркеров может сыграть ключевую роль в реализации тактики прецизионной диагностики и достижения возможностей непрерывного мониторинга как активности заболевания, так и ответа на проводимую терапию при ВЗК [13]. Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, следует дополнительно отметить необходимость стандартизации получаемых результатов, определение соответствующих пороговых значений и установление единых критериев интерпретации, поскольку соблюдение этих условий необходимо для интеграции предлагаемых методов в рутинную клиническую практику. Внедрение дополнительных неинвазивных биомаркеров открывает возможности для раннего выявления, оценки активности заболевания и разработки индивидуальных подходов к лечению. По мере того, как продолжающиеся исследования раскрывают сложность генеза ВЗК и необходимость подбора персонализированной терапии пациентам для достижения клинического эффекта, интеграция неинвазивных биомаркеров в тактику диагностики и дальнейшего ведения лиц с ВЗК становится все более целесообразной.

Заключение. Диагностика и активный мониторинг течения ВЗК продолжают оставаться непростой задачей для клиницистов и пациентов, при этом часто оценка активности заболевания имеет решающее значение для прогнозирования, понимания ответов на проводимую терапию, своевременной корректировки тактики ведения пациента и достижения долгосрочных результатов. Биомаркеры сегодня являются оптимальными неинвазивными инструментами для диагностики и мониторинга течения ВЗК. Динамично развивающийся ландшафт этих индикаторов состояния пациентов с ВЗК предоставляет обширные перспективы для возможностей прецизионной диагностики заболеваний данной группы и реализации целей персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации РФ 2024. Болезнь Крона. 25.08.2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_2.
2. Клинические рекомендации РФ 2024. Язвенный колит. 25.08.2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_2.

REFERENCES

1. Clinical guidelines of the Russian Federation. Crohn's disease. 25.08.2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_2. (in Russian)
2. Clinical guidelines of the Russian Federation. Ulcerative colitis. 25.08.2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_2. (in Russian)
3. Alghoul Z., Yang C., Merlin D. The Current status of molecular biomarkers for inflammatory bowel disease. *Biomedicine*.2022;10(7):1492.
4. Ami D.S., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Magnus S., Tack J. et al Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders. *Results of Rome Foundation Global Study Gastroenterology*. 2021; 160:99–114.
5. Arai Y., Arihiro S., Matsuura T., Kato T., Matsuoka M., Saruta M. et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2014;20(7):1208-16.
6. Aziz I., Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*.2021;6(2):139-148.
7. Berndt U., Bartsch S., Philipsen L., Danese S., Wiedenmann B., Dignass A.U. et al. Proteomic Analysis of the Inflamed Intestinal Mucosa Reveals Distinctive Immune Response Profiles in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J. Immunol*. 2007; 179:295–304.
8. Bernsmeier C., Cavazza A., Fatourou E.M., Theocharidou E., Akinimehin A., Baumgartner B. et al. Leucocyte ratios are biomarkers of mortality in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol. Ther*. 2020; 52(5):855-65.
9. Boga S., Alkim H., Koksal A.R., Ozagari A.A, Bayram M., Tekin N.S. et al. Serum ST2 in inflammatory bowel disease: a potential biomarker for disease activity. *J. Investig. Med*. 2016; 64(5):1016-24.
10. Buisson A., Vazeille E., Minet-Quinard R., Goutte M., Bouvier D., Goutorbe F. et al. Fecal matrix metalloprotease-9 and lipocalin-2 as biomarkers in detecting endoscopic activity in patients with Inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018; 52:e53–e62.
11. Correia C.N., Nalpas N.C., McLoughlin K.E., Browne J.A., Gordon S.V., MacHugh D.E. et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of infectious disease. *Front. Immunol*.2017;8:118.
12. Cuković-Cavka S., Vucelić B., Urek M.C., Brinar M., Turk N. The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis. *Acta Med. Croatica*. 2013; 67(2):171-7.
13. Danese S., Vermeire S., D'Haens G., Panés J., Dignass A., Magro F., et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 7(4):294-306.
14. Díaz-Jiménez D., De la Fuente M., Dubois-Camacho K., Landskron G., Fuentes J., Pérez T., et al. Soluble ST2 is a sensitive clinical marker of ulcerative colitis evolution. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1):103.
15. Dragoni G., Innocenti T., Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig. Dis*.2020; 39: 190–203.
16. Furfaro F., Ragaini E., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Novel therapies and approaches to inflammatory bowel disease (IBD). *J. Clin. Med*.2022;11(15):4374.
17. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med*.1999; 340:448–54.
18. Hagiwara S.I., Okayasu I., Fujiwara M., Matsuura M., Ohnishi H., Ito S. et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for pediatric ulcerative colitis activity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*.2017;64(6):955-961.
19. Hsieh S.-Y., Shih T.-C., Yeh C.-Y., Lin C.-J., Chou Y.-Y., Lee Y.-S. Comparative proteomic studies on the pathogenesis of human ulcerative colitis. *Proteomics*.2006;6(19):5322-5331.
20. Ishida N., Sugiura K., Miyazu T., Tamura S., Suzuki S., Tani S. et al. Prostaglandin E-Major urinary metabolite predicts relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin. Transl. Gastroenterol*.2020; 11(12):e00289.
21. Iskandar H.N., Ciorba M.A. Biomarkers in inflammatory bowel disease: Current practices and recent advances. *Transl. Res*. 2012; 159:313–25.
22. Johné B., Fagerhol M.K., Lyberg T., Prydz H., Brandtzaeg P., Naess-Andresen C.F., Dale, I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol. Pathol*.1997; 50:113–23.
23. Kane S.V., Sandborn W.J., Rufo P.A., Zholudev A., Boone J., Lysterly D. et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol*.2003;98:1309–14.
24. Kawamoto A., Takenaka K., Hibiya S., Ohtsuka K., Okamoto R., Watanabe M. Serum leucine-rich alpha2 glycoprotein: a novel biomarker for small bowel mucosal activity in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 20:e1196–e1200.
25. Kawamura T., Yamamura T., Nakamura M., Maeda K., Sawada T., Ishikawa E. et al. Accuracy of serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein in evaluating endoscopic disease activity in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2023; 29(2):245-53.
26. Komatsu M., Kobayashi D., Saito K., Furuya D., Yagihashi A., Arake H. et al. Tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immunoprecipitation-PCR. *Clin. Chem*. 2001; 47(7):1297-1301.
27. Krzystek-Korpacka M., Kempinski R., Bromke M., Neubauer K. Biochemical biomarkers of mucosal healing for inflammatory bowel disease in adults. *Diagnostics*. 2020; 10:367.
28. Kucharzik T., Stoll R, Lügering N., Domschke W. Circulating anti-inflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin. Exp. Immunol*. 1995;100(3):452-6.
29. Lewis J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140:1817-26.
30. Liu D., Saikam V., Skrada K.A., Merlin D., Iyer S.S. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med. Res. Rev*. 2022; 42(5):1856-87.
31. Liu F., Lee S.A., Riordan S.M., Zhang L., Zhu L. Global studies of using fecal biomarkers in predicting relapse in inflammatory bowel disease. *Front. Med. (Lausanne)*.2020; 7:580803.
32. Lopez R.N., Leach S.T., Lemberg D.A., Duvoisin G., Geary R.B., Da A.S. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 32:577–82.
33. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: Practical consideration for clinicians. *Gastroentérologie Clin. Biol*. 2009; 33:S158–S173.
34. Mitsuyama K., Tomiyasu N., Takaki K., Masuda J., Yamasaki H., Kuwaki K., et al. Interleukin-10 in the pathophysiology of inflammatory bowel disease: increased serum concentrations during the recovery phase. *Mediators Inflamm*. 2006; 2006(6):26875.
35. Naka T., Fujimoto M. LRG is a novel inflammatory marker clinically useful for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *Immunol. Med*. 2018; 41:62–7.
36. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel. *Am. J. Cardiol*. 2015; 115,7:3B-7B.
37. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: A critical update. *J. Clin. Investig*.2003; 111:1805–12.
38. Perera C., McNeil H.P., Geczy, C.L. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunol. Cell Biol*. 2010; 88:41–9.
39. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R.V. et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am. J. Gastroenterol*. 2015; 110(9):1324-38.
40. Peyrin-Biroulet L., Gonzalez F., Dubuquoy L., Rousseaux C., Dubuquoy C., Decourcelle C. et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut*. 2012; 61:78–85.
41. Rashid H., Hossain B., Siddiqua T., Kabir M., Noor Z., Ahmed M., et al. Fecal MicroRNAs as potential biomarkers for screening and diagnosis of intestinal diseases. *Front. Mol. Biosci*. 2020; 7:181.
42. Sakurai T., Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Digestion*.2023;104(1):30-41.
43. Sands B.E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015; 149(5):1275-85.
44. Saverymuttu S.H., Hodgson H.J., Chadwick V.S., Pepys M.B. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis.

- Gut*. 1986; 27:809–13.
45. Schönauen K., Le N., von Arnim U., Schulz C., Malferteiner P., Link A. Circulating and fecal microRNAs as biomarkers for inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24(7):1547-57.
 46. Sellin J.H., Shah R.R. The Promise and Pitfalls of Serologic Testing in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2012; 41:463–82.
 47. Shinzaki S., Matsuoka K., Iijima H., Mizuno S., Serada S., Fujimoto M. et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative. *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11:84–91.
 48. Soufli I., Hablal A., Bessaad S., Amri M., Labsi M., Boussa R.S. et al. Nitric oxide, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte ratios as promising inflammatory biomarkers in complicated crohn's disease: outcomes of corticosteroids and anti-TNF- α therapies. *Inflammation.* 2023; 46(3):1091-1105.
 49. Stallhofer J., Friedrich M., Konrad-Zerna A., Wetzke M., Lohse P., Glas J. et al. Lipocalin-2 is a disease activity marker in inflammatory bowel disease regulated by IL-17A, IL-22, and TNF-alpha and modulated by IL23R genotype status. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, 21: 2327–40.
 50. Starr A.E., Deeke S.A., Ning Z., Chiang C.-K., Zhang X., Mottawea W. et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC. *Gut.* 2017; 66:1573–83.
 51. Titz B., Gadaleta R.M., Lo Sasso G., Elamin A., Ekroos K., Ivanov N.V., Peitsch M.C., Hoeng, J. Proteomics and lipidomics in inflammatory bowel disease research: from mechanistic insights to biomarker identification. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:2775.
 52. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006; 55:426.
 53. Verstockt S., Verstockt B., Machiels K., Vancamelbeke M., Ferrante M., Cleynen I. et al. Oncostatin M Is a biomarker of diagnosis, worse disease prognosis, and therapeutic nonresponse in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021; 27(10):1564-75.
 54. Viennois E., Zhao Y., Merlin D. Biomarkers of inflammatory bowel disease: from classical laboratory tools to personalized medicine. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21:2467-74.
 55. Wan T.M., Iyer D.N., Ng L. Roles of microRNAs as non-invasive biomarker and therapeutic target in colorectal cancer. *Histol. Histo-pathol.* 2020; 35(3):225-37.
 56. Wang Y., Li C., Wang W., Wang J., Li J., Qian S. et al. Serum albumin to globulin ratio is associated with the presence and severity of inflammatory bowel disease. *J. Inflamm. Res.* 2022; 15:1907-20.
 57. West N.R., Hegazy A.N., Owens B.M.J., Bullers S.J., Linggi B., Buonocore S. 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.
 58. Wright I., Van J.E. A Roadmap to Successful Clinical Proteomics. *Clin. Chem.* 2017; 63: 245–7.
 59. Yasutomi E., Inokuchi T., Hiraoka S., Takei K., Igawa S., Yamamoto S. et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a marker of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Sci. Rep.* 2021; 11:11086.
 60. Yu Q., Zhang S., Wang H., Zhang Y., Feng T., Chen B. et al. TNFAIP6 is a potential biomarker of disease activity in inflammatory bowel disease. *Biomark. Med.* 2016;10(5):473-83.