

УДК 616.34-002-071

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-169-178>

Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров

Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И., Кожевникова Е.О., Калиш С.В.

Российский университет медицины (РосУниМед)

Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

РЕЗЮМЕ

Омиксные технологии, в том числе протеомные и метаболомные подходы, предоставляют многообещающие возможности для повышения точности диагностики и мониторинга течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Интеграция этих передовых направлений исследований в клиническую медицину не только позволяет более углубленно оценить патогенез ВЗК, но и открывает путь к инновационным терапевтическим стратегиям, адаптированным к индивидуальным профилям пациентов и когорт пациентов.

Лекция посвящена анализу трендов выявления биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью, которые могут быть использованы как для диагностики и предикции течения подтипов ВЗК, так и прогнозировать ответную реакцию на терапию, что в конечном итоге будет способствовать не только улучшению результатов лечения, но и повышению качества жизни пациентов.

Авторами проведен несистематический, описательный поиск литературы с глубиной 10 лет, направленный на систематизацию данных о достижениях подходов протеомики и метаболомики для целей диагностики, мониторинга течения ВЗК и персонализации терапевтических стратегий. Поиск литературных источников проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований позволил выделить ряд биомаркеров – кандидатов для тестирования и потенциального внедрения в рутинную клиническую практику. Получены убедительные данные о потенциальных преимуществах интеграции протеомных и метаболомных исследований с другими омиксными подходами. Очевидна значимость междисциплинарного подхода, объединяющего результаты клинических исследований, современные подходы биоинформатики и молекулярной биологии для разработки более эффективных диагностических инструментов и стратегий.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, омиксные технологии, метаболом, протеом

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. 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.

Для цитирования: Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И., Кожевникова Е.О., Калиш С.В. Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):169–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-169-178>.

Trends in precision diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases: the potential of proteomic and metabolomic biomarkers

Lyamina S.V., Maev I.V., Ivanova T.I., Kozhevnikova E.O., Kalish S.V.

Russian University of Medicine

4 Dolgorukovskaya St., 127006 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Omics technologies, including proteomics and metabolomics approaches, provide promising opportunities to improve the accuracy of diagnosis and monitoring of the course of inflammatory bowel disease (IBD). Integration of these advanced research areas into clinical medicine not only allows for a more in-depth assessment of the pathogenesis of IBD, but also opens avenues for innovative therapeutic strategies adapted to individual patient profiles and patient cohorts.

The lecture analyzes trends in the identification of biomarkers with high sensitivity and specificity that can be used both for diagnosis and prognosis of the course of IBD subtypes, and for predicting the response to therapy, which, ultimately, will contribute not only to improved treatment outcomes, but also to an increase in the quality of life of patients.

The authors conducted a non-systematic, descriptive review of the literature with a search depth of 10 years, aimed at systematizing data on the achievements of proteomics and metabolomics approaches for the diagnosis, monitoring of the IBD course, and personalization of therapeutic strategies. The search for literary references was carried out using Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and RSCI databases.

The analysis of the results of experimental and clinical studies allowed to identify a number of biomarkers – candidates for testing and potential implementation in routine clinical practice. Convincing data were obtained on the potential benefits of integrating proteomics and metabolomics studies with other omics approaches. The importance of an interdisciplinary approach combining the results of clinical studies with modern approaches in bioinformatics and molecular biology for the development of more effective diagnostic tools and strategies is obvious.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, omics technologies, metabolome, proteome

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by Russian University of Medicine as part of the research topic of the Division of Introduction into Internal Diseases and Gastroenterology, Research Center for Biomedical Studies.

For citation: Lyamina S.V., Maev I.V., Ivanova T.I., Kozhevnikova E.O., Kalish S.V. Trends in precision diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases: the potential of proteomic and metabolomic biomarkers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):169–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-169-178>.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс поиска биомаркеров заболеваний ведет свое начало от момента формирования медицины как науки. Поиск биомаркеров при патологии, привлекающей пристальное внимание как клиницистов, так и ученых, – воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), не является исключением (рис. 1). Подходы прецизионной медицины и диагностики, ассоциированные с определением таргетности воздействий, неуклонно становятся новыми «горячими точками» и трендами современной медицины (см. рис. 1). На ранней стадии диагностических исследований ВЗК

основное внимание уделялось общим характеристикам и классическим диагностическим подходам. Сегодня тренд исследований все больше смещается в сторону таргетности терапии ВЗК и повышения качества жизни пациентов [1].

Одними из наиболее часто встречаемых по поиску ключевых слов маркеров для целей диагностики и мониторинга течения ВЗК являются С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин. Однако, очевидно, они не являются истинными, специфическими биомаркерами ВЗК, поскольку просто лишь отражают наличие воспаления и его выраженность, и изменение значений этих показателей свойствен-

но многим другим состояниям. Они обладают относительно низкой чувствительностью и специфичностью у пациентов с ВЗК [2]. Аналогично оценка

серологических биомаркеров имеет неопределенную ценность для прогнозирования прогрессирования заболевания или ответа на лечение.

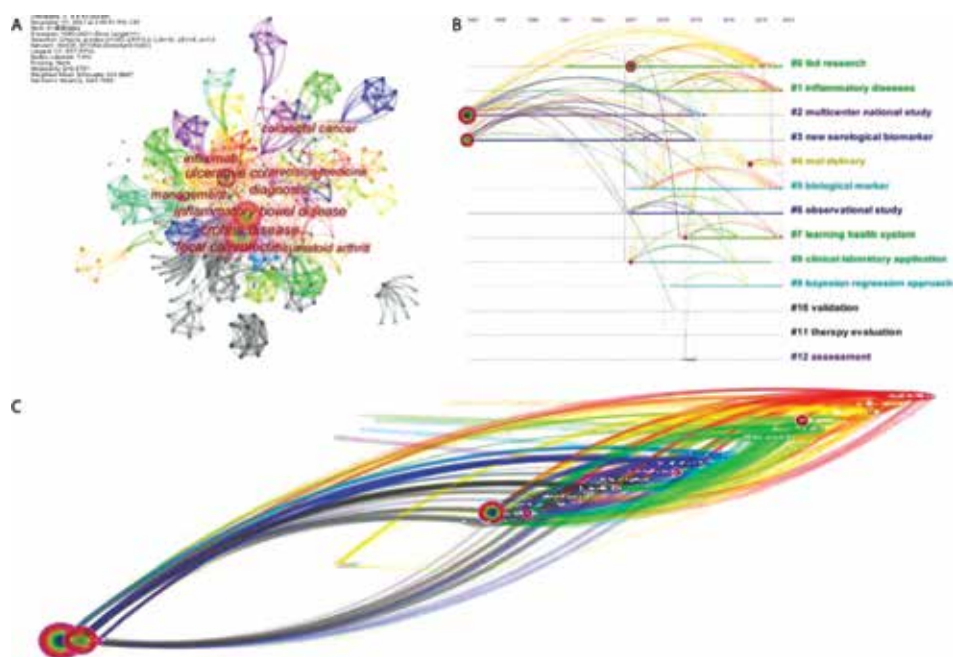


Рис. 1. Результаты библиометрического исследования мировых источников данных по выявлению «горячих точек» и тенденций в диагностике воспалительных заболеваний кишечника: *a* – совместная встречаемость ключевых слов; *b* – временная шкала кластеризации ключевых слов; *c* – карта «часовых поясов» ключевых слов в литературе по точной диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника [1]



Рис. 2. Текущие и потенциальные биомаркеры при ВЗК. Адаптировано из [3]

Значительные дополнительные преимущества для диагностики и мониторинга ВЗК, включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), сегодня представляют омиксные биомаркеры (см. рис. 2). Внедрение омиксных технологий и выявление геномных,

протеомных, метаболомных маркеров, углубленная оценка кишечного микробиома позволяют не только оценивать вероятность развития заболевания, но и более углубленно и всесторонне оценивать молекулярные основы патогенеза ВЗК. Значимость ранней

диагностики и понимание патогенеза БК и ЯК чрезвычайно ценны для выбора обоснованной персонализированной тактики патогенетической терапии при многообразии клинических проявлений.

Повышенное внимание исследователей и клиницистов среди омиксных биомаркеров сегодня оправданно привлекают результаты протеомных и метаболомных исследований. Их значимость как перспективных инструментов диагностики, мониторинга и контроля терапии ВЗК в современных реалиях персонализированной и прецизионной медицины несомненна.

Протеомика и метаболомика – одни из наиболее динамично развивающихся областей молекулярной диагностики. Неоспоримым преимуществом данных подходов является возможность неинвазивной оценки значительного числа показателей.

Протеомный анализ уже выявил ряд наиболее вероятных биомаркеров – кандидатов для апробации в клинической практике у пациентов с ВЗК, например, онкостатин М и антитела $\alpha\text{v}\beta 6$ [4]. Кроме того, подходы протеомики активно используются в качестве инструментов для идентификации панелей биомаркеров белков и пептидов стула для выявления пациентов с риском развития ВЗК и адаптации стратегий лечения [5].

Метаболомное профилирование также позволяет дифференцировать пациентов с ВЗК от здоровых людей и с высокой точностью идентифицировать БК и ЯК. Такие метаболиты, как триптофан и индол-3-уксусная кислота, были идентифицированы как потенциальные биомаркеры ВЗК, при этом кривые ROC

демонстрируют высокую дискриминационную способность (показатель AUC: 0,9738 для БК и 0,9887 для ЯК) [6]. Данные метаболомных исследований также позволяют выявить целый ряд обладающих потенциальной диагностической ценностью биомаркеров [7]. При этом интеграция метаболомных данных с другими потенциальными молекулярными биомаркерами, например липидными, может быть использована как дополнительное диагностическое преимущество при ВЗК [8].

Данная работа посвящена анализу результатов современных омиксных исследований по оценке протеомных и метаболомных показателей, что позволит определить потенциальный спектр биомаркеров для целей диагностики, мониторинга и, потенциально, ответа на терапию у лиц с ВЗК.

ПОТЕНЦИАЛ ОМИКСНЫХ БИОМАРКЕРОВ

На сегодняшний день изучение потенциала омиксных биомаркеров и интеграции различных омиксных данных при ВЗК сосредоточено в трех областях интереса: выявление новых диагностических протеомных биомаркеров, углубленная характеристика патогенеза заболевания и мониторинг ответа на лечение.

Протеомные и метаболомные биомаркеры позволяют получить целостное представление о заболевании, определить молекулярные сети и пути, участвующие в патогенезе ВЗК (рис. 3). Этот подход существенно помогает в разработке прогностических критериев для раннего выявления заболевания и мониторинга клинических исходов [9].

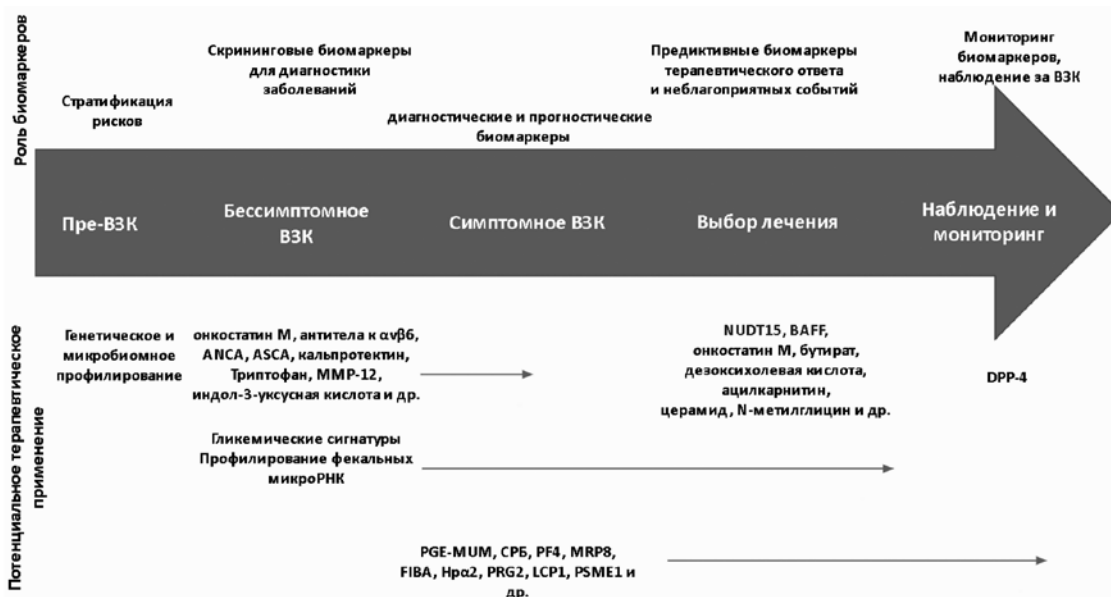


Рис. 3. Потенциальная роль биомаркеров в течении ВЗК, примеры существующих и новых биомаркеров, которые могли бы выполнять эти функции. Адаптировано из [3]

АНАЛИЗ ПРОТЕОМА

Учитывая наличие доказанных выраженных корреляций между уровнем экспрессии белков и активностью заболевания, особое внимание сегодня протеомика привлекает именно как инструмент диагностики [10]. При этом актуальным трендом протеомных исследований является формирование диагностических панелей, позволяющих максимально точно охарактеризовать особенности БК и ЯК.

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА

Очевидно, что многообразие клинических проявлений, недостаточная чувствительность и специфичность существующих биомаркеров свидетельствуют об особой значимости потенциальных биомаркеров и для дифференциальной диагностики ВЗК. Протеомные исследования в биологическом материале любой локализации с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют проводить дифференциальную диагностику ВЗК и иных заболеваний кишечника [11]. Впервые протеомные подходы при ВЗК были использованы в работах U. Berndt и соавт. В ходе исследований были выявлены различия в экспрессии белков различными популяциями Т-клеток при БК и ЯК [12]. Этот экспериментальный подход продемонстрировал высокую чувствительность (70%) и специфичность (72,5%) при БК.

Среди белков сыворотки особое внимание привлекают результаты работ, в которых уровни матриксной металлопротеиназы-12 и онкостатина-М эффективно отличали ВЗК от иных заболеваний кишечника [13]. В качестве еще одного перспективного биомаркера при ВЗК и, особенно, ЯК сегодня рассматриваются антитела к интегринам $\alpha\beta6$, определяемые в сыворотке крови [14]. Потеря целостности эпителиального барьера кишечника предшествует клиническим проявлениям заболевания, что объясняет возможность выявления антител к $\alpha\beta6$ в доклинический период ВЗК, а также возможную ассоциацию уровня антител к $\alpha\beta6$ с тяжестью течения заболевания, что потенциально прогностически значимо.

Еще одним кандидатом для применения в клинической практике является PGE-MUM, определяемый в моче и коррелирующий с эндоскопической и гистологической активностью ВЗК, особенно при ЯК. PGE-MUM лучше СРБ коррелировал с эндоскопическими показателями, что позволяет предполагать его диагностический потенциал. Кроме того, для PGE-MUM были предложены пороговые значения для прогнозирования эндоскопической и гистологической активности с заявленной чувствительностью 81–82% [15].

Значимым трендом молекулярной диагностики при ВЗК является формирование диагностических панелей для оценки экспрессии белков в биологическом материале различного типа. Так, в сыворотке выделены четыре наиболее диагностически значимых белковых биомаркера: тромбоцитарный фактор 4 (PF4), кальгранулин А (MRP8), фибриноген А (α -цепь) (FIBA) и гаптоглобин альфа-2 (Hра2). Hра2 был особенно значим для дифференциации ЯК и БК с точностью, аналогичной или превышавшей серологические тесты ANCA и ASCA [16]. Анализ образцов ткани слизистой оболочки толстой кишки у пациентов взрослого и детского возраста позволил сформировать две кандидатные панели белков [17].

Эти панели были эффективны в диагностике ВЗК и дифференциальной диагностике БК и ЯК соответственно. В состав диагностической панели вошли белок, связывающий жирные кислоты 5 (FABP5), уридиндифосфат- α -D-глюкозо-6-дегидрогеназа (UGDH), богатый лейцином митохондриальный белок, содержащий мотивы PPR (LRPPRC), висфатин (NAMPT), неорганическая пирофосфатаза 1 (PPA1). Повышение уровней NAMPT и PPA1 было особенно значимо при ВЗК. Дифференциально-диагностическая панель включала β -субъединицу трифункционального фермента, митохондриальную (HADHB), цитозольную аминопептидазу (LAP3), лейкотриен-А-4 гидролазу (LTA4H), металлотионеин-2 (MT2A), трикарбоксилатный транспортный белок, митохондриальный (SLC25A1), гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин H3 (HNRNPH3), митохондриальную дельта(3,5)-дельта(2,4)-диеноил-КоА-изомеразу (ECH1), белок-рецептор трансферрина 1 (TFRC), бета-2-микроглобулин (B2M), белок комплекса трансмембранного канала SEC61, субъединицу альфа 1 (SEC61A1), белок 1, содержащий стафилококковый нуклеазный домен (SND1), трансферрин (TF). Первые девять белков панели были значимо повышены при БК в сравнении с пациентами ЯК. Таким образом, они могут рассматриваться как кандидаты для углубленной оценки при дифференциальной диагностике БК и ЯК независимо от возраста пациентов. В ходе анализа протеома биоптатов толстого кишечника другими авторами три вновь выявленных биомаркера – главный основной белок эозинофилов (PRG2), пластин 2 (LCP1) и субъединица 1 комплекса активатора протеасомы (PSME1), были четко ассоциированы с активной формой БК [18].

Особый интерес представляет то, что многие биомаркеры по своему функциональному значению в основном являются компонентами метаболизма жирных кислот [17]. Это позволяет рассматривать перспективу возможного сочетания протеомных

исследований с оценкой липидного профиля пациентов ВЗК.

Анализ протеома также позволяет предположить патогенетическое значение митохондриальной дисфункции в развитии ВЗК, особенно ЯК [19]. Снижение экспрессии восьми митохондриальных белков (бета-субъединица АТФ-синтазы (ATP5B), митохондриальная малатдегидрогеназа 2 (MDH2), белок теплового шока 90 (HSPA9B), зависящий от напряжения анион-селективный каналный белок 1 (VDAC1), пероксиредоксин 1 (PRDX1), белок теплового шока 60 (HSPD1), пероксиредоксин 2 (PRDX2), прохитин (PHB) было особенно значимо при ЯК. А ключевой белок митохондриального комплекса, PHB, в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки был снижен при ЯК как у лиц в состоянии ремиссии, так и при обострении, что позволяет предполагать возможные ранние митохондриальные изменения при формировании заболевания.

Учитывая значимость иммунной регуляции воспалительных изменений в кишечнике при ВЗК, особое внимание среди протеомных биомаркеров сегодня привлекает представитель суперсемейства факторов некроза опухоли (TNF), продуцируемый большинством клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета – фактор активации В-клеток (BAFF) [20]. При ВЗК уровень BAFF повышен в сыворотке крови, кале и тканях толстой кишки, а также ассоциирован с воспалением в слизистой оболочке кишечника [21]. Патогенетически значимая избыточная экспрессия BAFF, в свою очередь, усугубляет провоспалительную активность иммунных клеток при ВЗК, в том числе через сигнальный путь NF-κB и инфламасому NLRP3 [22]. Эти данные позволяют рассматривать BAFF как кандидатный биомаркер для мониторинга течения ВЗК, в том числе на фоне проводимой терапии.

ПОТЕНЦИАЛ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

В дополнение к диагностическим биомаркерам протеомные подходы потенциально могут быть использованы для оценки ответной реакции пациентов ВЗК на проводимую терапию. Так, повышенный уровень упоминавшегося в предыдущем разделе BAFF в сыворотке крови у пациентов исходно был связан с более хорошим ответом на лечение инфликсимабом у пациентов с БК. У лиц с клиническим ответом на терапию инфликсимабом после лечения наблюдалось снижение показателя, в то время как у лиц, не отвечавших на терапию, наблюдалось увеличение его уровня [23]. Кроме того, специфические

однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *BAFF*, такие как rs1041569, были связаны с восприимчивостью к БК и ответом на лечение [24].

Потенциал блокады BAFF сегодня рассматривается в качестве одной из терапевтических стратегий. На экспериментальных моделях было показано, что блокада BAFF снижает выраженность воспаления, потерю массы тела и уменьшает гистопатологические повреждения при колите [25, 26]. Таким образом, BAFF может быть не только потенциальным диагностическим и прогностическим в плане терапии биомаркером, но и рассматриваться как одна из вероятных мишеней воздействия для лечения ВЗК.

В качестве кандидатных биомаркеров для оценки ответа на терапию ингибиторами TNF, в частности инфликсимабом, также используется динамическая оценка уровней циркулирующих хемокинов и активация моноцитов. Через 2 нед после начала терапии у пациентов без клинического ответа отмечалось очевидное снижение уровня белка из макрофагов CD14+/CD86+, а также содержания хемокина CCL2 [27].

В другом исследовании протеомные подходы были использованы для оценки ответа на инфликсимаб и преднизолон у детей с ВЗК. В ходе исследования была предложена кандидатная панель для мониторинга и оценки клинического ответа на данную терапию: 18 кандидатных белков и 3 микроРНК [28].

Таким образом, потенциал полученных в ходе протеомных исследований данных позволяет рассматривать этот подход как перспективный для диагностики и дифференциальной диагностики, расширения данных о патогенезе ВЗК, а также мониторинга и прогнозирования ответа на проводимую терапию. При этом результаты анализа протеома в ряде случаев демонстрируют ассоциативные связи с другими областями омиксной диагностики, например липидомикой, что позволяет говорить о возможности более углубленных исследований при ВЗК.

МЕТАБОЛОМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Метаболомные показатели также стали перспективными инструментами для диагностики и оценки ответа на лечение ВЗК, включая БК и ЯК. Характеристики, полученные в результате метаболомных исследований, могут быть использованы не только для определения патогенетических особенностей течения заболевания и, как ожидается, целей диагностики, но и потенциально могут определять терапевтические решения. Метаболомика находит все более широкое применение для выявления биомаркеров, позволяющих прогнозировать реакцию на лечение и различать подтипы ВЗК.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Сегодня метаболомные биомаркеры уже начали применяться в дифференциальной диагностике подтипов ВЗК и формировании ключевых отличий пациентов с ВЗК от здоровых людей. В качестве основных биологических сред для анализа метаболомных показателей рассматриваются сыворотка и плазма крови, кал, моча. Так, группа из пяти метаболитов сыворотки – пирувата, фенилацетилглутамина, изолистохоловой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты и гликолистохоловой кислоты – показала высокую точность ($AUC = 0,861$) для дифференциальной диагностики БК как от здоровых лиц, так и от ЯК в рамках группы ВЗК. Высокие показатели точности диагностики позволяют рассматривать их как неинвазивную диагностическую альтернативу применяемым в рутинной клинической практике тестам [29].

Также проведенные метаболомные исследования сыворотки крови продемонстрировали повышение уровня триптофана и индол-3-уксусной кислоты как у лиц с болезнью Крона, так и язвенным колитом, тогда как уровень кинуренина и индол-3-пропионовой кислоты был повышен только у пациентов с БК [6]. В исследовании Т. Vakhitov и соавт. в качестве потенциальных биомаркеров ЯК выявлены 14 сывороточных метаболитов, включая 2-гидроксимасляную кислоту и креатинин [30]. Другие дифференциальные отличия метаболитов плазмы – ацилкарнитин, 3-индолуксусная кислота и сульфат дегидроэпиандростерона, ассоциированные с кишечной микробиотой и формированием иммунного ответа, выделены как кандидатные маркеры для последующего углубленного анализа [31].

Анализ и идентификация метаболитов кала также сегодня используются для формирования метаболических профилей лиц с ВЗК. Например, среди выделенных 78 метаболитов в работе L. Ning и соавт. метаболиты классифицированы по трем основным категориям метаболизма питательных веществ, включая аминокислоты, углеводы и жирные кислоты [7]. По результатам работы обращает внимание повышение содержания таких аминокислот, как триптофан, глутамин, аргинин, 5-гидрокситриптофан и гистидин, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [32]. Различные органические кислоты, связанные с циклом трикарбоновых кислот, такие как пировиноградная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота и оксоглутаровая кислота, были повышены в кале у пациентов с ВЗК, что указывает на аномальный энергетический метаболизм кишечной микробиоты.

Наряду с возможностью использования метаболитов кала для идентификации ВЗК, возможно и проведение дифференциальной диагностики их подтипов. Так, были описаны значительные изменения в профилях фекального метаболома у пациентов с ЯК и БК. Метаболическая сигнатура фекального ВЗК включает изменения в короткоцепочечных жирных кислотах, метаболитах триптофана, сфинголипидах и уровнях витаминов. Несмотря на значительное совпадение метаболических сигнатур двух подтипов ВЗК, БК в первую очередь характеризуется обогащением первичных желчных кислот, тогда как для ЯК характерны более высокие уровни продуктов протеолитической ферментации [33].

Для формирования диагностических стратегий при ВЗК особое значение приобретает также анализ метаболомных путей. В ходе исследований продемонстрировано, что метаболизм глиоксилата и дикарбоксилата, метаболизм аланина, аспартата и глутамата, а также метаболизм глицеролипидов у пациентов с ВЗК ассоциированы с активностью заболевания и могут быть использованы для дифференциальной диагностики подтипов ВЗК [6]. Обращает внимание снижение соотношения первичных и вторичных желчных кислот при ВЗК по сравнению со здоровыми лицами. Метаболомный анализ также связывал метаболизм бета-аланина, аргинина и пролина с ВЗК, при этом метаболизм глицеролипидов при ЯК и БК заметно различался [6].

Описаны ассоциативные связи между активностью заболевания при ВЗК и изменениями в метаболизме аминокислот и β -окислении жирных кислот [34]. Было показано, что такие аминокислоты, такие как L-глутамин, глицин и L-аргинин, поддерживают окислительно-восстановительный баланс кишечника и иммунный гомеостаз и способны потенциально облегчить выраженность симптомов ВЗК.

Кроме того, метаболомный анализ также подтверждает значимость взаимосвязей между аминокислотами и различными сигнальными путями, включая mTOR и NF- κ B, задействованными в реализации воспалительных реакций. Эти пути играют важную роль в регуляции баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в кишечнике [35]. Изменения в метаболизме жирных кислот, особенно полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), также тесно ассоциированы с ВЗК. Изменения уровней ПНЖК ω -6 и ω -3 коррелируют с воспалительными маркерами, что позволяет предположить их роль в модуляции воспаления при ВЗК [36]. Подход, включающий оценку соотношений между провоспалительными и противовоспалительными

медиаторами – производными жирных кислот, также может быть использован в диагностических целях при ВЗК. Например, повышенное соотношение арахидоновой кислоты и эйкозодиеновой кислоты свидетельствует о провоспалительном состоянии у пациентов с ЯК.

МЕТАБОЛОМ КАК БИОМАРКЕР ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Метаболомные профили могут быть использованы с целью прогноза ответной реакции на ряд препаратов биологической терапии. Значимая роль кишечной микробиоты и ее эндогенных метаболитов в развитии и течении ВЗК бесспорна. Предполагается, что анализ метаболитов, в том числе эндогенных, может служить предикторами ответа на биологическую терапию у пациентов с ВЗК. По данным систематического анализа, включавшего 38 исследований, посвященных изучению потенциала фекальной и пристеночной микробиоты, а также эндогенных метаболомных маркеров в качестве предикторов ответа на биологическую терапию у пациентов с ВЗК, подтверждены данные о значимости метаболомных сигнатур для оценки реакции пациентов с ВЗК на различные биологические агенты [37]. В дальнейшем эти данные могут быть использованы для прецизионного и персонализированного выбора терапии. Так, уровни эндогенных метаболитов, таких как бутират и дезоксихолевая кислота, были в значительной степени ассоциированы с достижением клинической ремиссии после терапии препаратами анти-TNF-альфа.

Например, показано, что более высокие уровни бактерий, продуцирующих бутираты, и специфических метаболитов, таких как ацетамид, связаны с положительным ответом на ведолизумаб [37]. Кроме того, исходно более низкий уровень ацилкарнитина и церамида, а также повышенный уровень N-метилглицина были положительно связаны с ответом на ведолизумаб [38].

У лиц с БК с положительным клиническим ответом на лечение устекинумабом также отмечены особенности бактериального профиля кишечной микробиоты – более высокие уровни фекальных бактерий и более низкие уровни эшерихии/шигеллы. Это подтверждает предположение о возможности использования бактериальных профилей в качестве предикторов ответа на лечение при ВЗК [37].

Таким образом, очевидно, метаболомное профилирование представляет особый интерес и значимость в контексте прецизионной и персонализированной медицины пациентов с ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протеомные и метаболомные исследования открывают значительные перспективы для дальнейшего изучения ВЗК. Результаты экспериментальных и клинических исследований уже позволили выделить ряд биомаркеров – кандидатов для тестирования и внедрения в рутинную клиническую практику. Получены убедительные данные о потенциальных преимуществах интеграции этих направлений с другими подходами омиксных исследований, например, липидомикой.

Проведение интегрального анализа биомаркеров может быть использовано как для оценки патогенетических аспектов формирования ВЗК, так и персонализации подходов ведения пациентов и выбора терапевтической стратегии. Интеграция мультиомиксных данных, в том числе с помощью искусственного интеллекта, также может рассматриваться в качестве основы для инструментов прогнозирования развития и течения ВЗК [39], а также накопления полученных результатов и формирования баз данных и атласов биомаркеров для прогнозирования особенностей течения заболеваний [40].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Liu C., Yu R., Zhang J., Wei S., Xue F., Guo Y. et al. Research hotspot and trend analysis in the diagnosis of inflammatory bowel disease: A machine learning bibliometric analysis from 2012 to 2021. *Front. Immunol.* 2022;13:972079. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972079.
2. Fabian O., Bajer L., Drastich P., Harant K., Sticova E., Ďásková N. et al. A Current State of Proteomics in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Search and Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(11):9386–9386. DOI: 10.3390/ijms24119386.
3. Clough J., Colwill M., Poullis A., Pollok R., Patel K., Honap S. Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2024;17:1–19. DOI: 10.1177/17562848241251600.
4. Mestrovic A., Perkovic N., Bozic D., Kumric M., Vilovic M., Bozic J. Precision medicine in inflammatory bowel disease: a spotlight on emerging molecular biomarkers. *Advances in Cardiovascular Diseases.* 2024;12(7):1520–1520. DOI: 10.3390/biomedicines12071520.
5. D'Inca R., Sturniolo G. Biomarkers in IBD: what to utilize for the diagnosis? *Diagnostic.* 2023;13(18):2931. DOI: 10.3390/diagnostics13182931.
6. Kim J., Suh D.H., Park Y., Jae S., Kang Oh.H., Ji. Y. et al. P140 Serum metabolomic biomarkers can identify and characterize associated subtypes and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024;18:i437–i438. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.0270.
7. Ning L., Zhou Y.L., Sun H., Zhang Y., Shen Ch., Wang Z. et al. Microbiome and metabolome features in inflammatory bowel disease via multi-omics integration analyses across

- cohorts. *Nat. Commun.* 2023;14:7135. DOI: 10.1038/s41467-023-42788-0.
8. Chen L., Zhang C., Niu R., Mao R., Qiu Yun, Feng R. P915 multi-omics biomarkers for the prediction of response to biologics in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18(1):i1670–i1671. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.1045.
 9. Bourgonje A.R., Goor H., Faber K.N., Dijkstra G. Clinical value of multi-omics-based biomarker signatures in inflammatory bowel diseases: challenges and opportunities. *Clinical and translational gastroenterology*. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2023;14(7):e00579. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000579.
 10. Wright I., Van Eyk J.E. A Roadmap to successful clinical proteomics. *Clin. Chem.* 2017;63:245–247. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254664.
 11. Deeke S.A., Starr A.E., Ning Z., Ahmadi S., Zhang X., Mayne J. et al. Open: Mucosal-luminal interface proteomics reveals biomarkers of pediatric inflammatory bowel disease-associated colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:713–724. DOI: 10.1038/s41395-018-0024-9.
 12. 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. DOI: 10.4049/jimmunol.179.1.295.
 13. Kalla R., Adams A.T., Bergemalm D., Vatn S., Kennedy N.A., Ricanek P. et al. Serum proteomic profiling at diagnosis predicts clinical course, and need for intensification of treatment in inflammatory bowel disease. *BioRxiv*. 2020;15(5):699–708. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa230.
 14. Livanos A.E., Dunn A., Fischer J., Ungaro R.C., Turpin W., Lee S.H. et al. Anti-Integrin $\alpha\beta6$ autoantibodies are a novel biomarker that antedate ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164:619–629. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.12.042.
 15. Arai Y., Matsuura T., Matsuura M., Fujiwara M., Okayasu I., Ito S. et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for inflammation in ulcerative colitis: prostaglandins revisited. *Digestion*. 2016;93:32–39. DOI: 10.1159/000441665.
 16. Meuwis M.-A., Fillet M., Geurts P., de Seny D., Lutteri L., Chapelle J.-P. et al. Biomarker discovery for inflammatory bowel disease, using proteomic serum profiling. *Biochem. Pharmacol.* 2007;73:1422–1433. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.12.019.
 17. 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;66:1573–1583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310705.
 18. Han N.Y., Choi W., Park J.M., Kim E.H., Lee H., Hahm K.B. Label-free quantification for discovering novel biomarkers in the diagnosis and assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* 2013;14(4):166–174. DOI:10.1111/1751-2980.12035.
 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. DOI:10.1002/pmic.200500541.
 20. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal. Immunol.* 2015;8:969–978. DOI: 10.1038/mi.2015.49.
 21. Kumric M., Zivkovic P.M., Ticinovic Kurir T., Vrdoljak J., Vilovic M., Martinovic D. et al. Role of B-cell activating factor (BAFF) in inflammatory bowel disease. *Diagnostics*. 2021;12:45. DOI: 10.3390/diagnostics12010045.
 22. Uzzan M., Colombel J.F., Cerutti A., Treton X., Mehandru S. B Cell-activating factor (BAFF)-targeted b cell therapies in inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61:3407–3424. DOI: 10.1007/s10620-016-4317-9.
 23. Timmermans W.M., van Laar J.A., van der Houwen T.B., Kamphuis L.S., Bartol S.J., Lam K.H. et al. B-Cell Dysregulation in Crohn's disease is partially restored with infliximab therapy. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160103. DOI: 10.1371/journal.pone.0160103.
 24. Andreou N.P., Legaki E., Dovrolis N., Boyanov N., Georgiou K., Gkouskou K. et al. B-cell activating factor (BAFF) expression is associated with Crohn's disease and can serve as a potential prognostic indicator of disease response to Infliximab treatment. *Dig. Liver Dis.* 2021;53:574–580. DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.030.
 25. Quan R., Chen C., Yan W., Zhang Y., Zhao X., Fu Y. BAFF blockade attenuates inflammatory responses and intestinal barrier dysfunction in a murine endotoxemia model. *Front. Immunol.* 2020;11:570920. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570920.
 26. Zhang Y., Tao M., Chen C., Zhao X., Feng Q., Chen G. et al. BAFF blockade attenuates DSS-induced chronic colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome and NF- κ B activation. *Front. Immunol.* 2022;13:783254. DOI: 10.3389/fimmu.2022.783254.
 27. Magnusson M.K., Strid H., Isaksson S., Bajor A., Lasso A., Ung K.-A. et al. Response to infliximab therapy in ulcerative colitis is associated with decreased monocyte activation, reduced CCL2 expression and downregulation of tenascin C. *J. Crohn's Colitis*. 2014;9:56–65. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju008.
 28. Heier C.R., Fiorillo A.A., Chaisson E., Gordish-Dressman H., Hathout Y., Damsker J.M. et al. Identification of pathway-specific serum biomarkers of response to glucocorticoid and infliximab treatment in children with inflammatory bowel disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016;7:e192. DOI: 10.1038/ctg.2016.49.
 29. Ma R., Zhu Y., Li X., Hu S., Zheng D., Xiong S. et al. A novel serum metabolomic panel for the diagnosis of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023;29(10):1524–1535. DOI: 10.1093/ibd/izad080.
 30. Vakhitov T., Kononova S., Demyanova E., Morugina A.S., Utsal V.A., Skalinskaya M.I. et al. Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics. *Voprosy Detskoy Dietologii*. 2022;20(6):21–32. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-21-32.
 31. Wu X.P., Liu K., Wu Q., Wang M., Chen X., Li Y. et al. Biomarkers of Metabolomics in Inflammatory Bowel Disease and Damp-Heat Syndrome: A Preliminary Study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;33:19646. DOI: 10.1155/2022/3319646.

32. Gallaghe K., Catesson A., Griffin J.L., Holmes E., Williams H.R.T. Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J. Crohns Colitis*. 2021;15:813–826. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa227.
33. Vich Vila A., Zhang J., Liu M., Faber K.N., Weersma R.K. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2024;73(11):1909–1920. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329969.
34. Zheng X., Zhu Y., Zhao Z., Chu Y., Yang W. The role of amino acid metabolism in inflammatory bowel disease and other inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1284133. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1284133.
35. He F., Wu C., Li P., Li N., Zhang D., Zhu Q. et al. Functions and signaling pathways of amino acids in intestinal inflammation. *BioMed Research International*. 2018;9:171905. DOI: 10.1155/2018/9171905.
36. Yan D., Ye S., He Y., Wang S., Xiao Y., Xiang X. et al. Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: from mechanism to treatment. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1286667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1286667.
37. Wang C., Gu Y., Chu Q., Wang X., Ding Y., Qin X. et al. Gut microbiota and metabolites as predictors of biologics response in inflammatory bowel disease: A comprehensive systematic review. *Microbiology Research*. 2024;282:127660–127660. DOI: 10.1016/j.micres.2024.127660.
38. Reider S., Watschinger C., Koch R., Tilg H., Moschen A. P206 Metabolomic predictors of response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18(1):i527. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.0336.
39. Garg M., Karpinski M., Matelska D. Disease prediction with multi-omics and biomarkers empowers case-control genetic discoveries in the UK Biobank. *Nat. Genet.* 2024;56:1821–1831. DOI: 10.1038/s41588-024-01898-1.
40. Smelik M., Zhao Y., Li X., Loscalzo J., Sysoev O., Mahmud F. et al. An interactive atlas of genomic, proteomic, and metabolomic biomarkers promotes the potential of proteins to predict complex diseases. *Sci. Rep.* 2024;14(1):12710. DOI: 10.1038/s41598-024-63399-9.

Вклад авторов

Лямина С.В., Иванова Т.И. – формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных. Кожевникова Е.О. – подготовка и оформление текста рукописи, работа с графическим материалом. Калиш С.В. – редактирование текста рукописи. Маев И.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Лямина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, РосУниМед, г. Москва, svlvs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Маев Игорь Вениаминович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, РосУниМед, г. Москва, ProRekt-02@msmsu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Иванова Татьяна Игоревна – лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, РосУниМед, г. Москва, artlife1917@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7720-156X>

Кожевникова Екатерина Олеговна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, РосУниМед, г. Москва, katena_94@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Калиш Сергей Валерьевич – науч. сотрудник, лаборатория молекулярной патологии пищеварения, Научно-исследовательский центр биомедицинских исследований, РосУниМед, г. Москва, anahoret@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2781-9396>

(✉) Лямина Светлана Владимировна, svlvs@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2025;
одобрена после рецензирования 19.02.2025;
принята к публикации 27.02.2025