

Значение омиксных технологий в диагностике болезни Крона

А.И.Хавкин^{1,2}, А.В.Налетов³, П.В.Шумилов⁴

¹Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация;

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

³Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, Российская Федерация;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Крона демонстрирует гетерогенность клинической картины, анатомического поражения, клинического течения и ответа на проводимую терапию. Хотя патофизиология болезни Крона остается далекой от понимания, установленное сложное взаимодействие «омик» – геномики, транскриптомики, протеомики, эпигеномики, метагеномики, метаболомики, липидомики и иммунофеномики – обеспечивает многочисленные мишени для определения потенциальных молекулярных маркеров заболевания. Развитие технологий позволило идентифицировать небольшие молекулы внутри данных омик, которые можно использовать для дифференциации типов болезни Крона, определения рисков развития осложнений и исходов терапии. Мультиомное будущее болезни Крона является многообещающим, с потенциалом для прогресса в понимании ее патогенеза и внедрения персонализированной медицины.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, геномика, транскриптомика, протеомика, эпигеномика, метагеномика, метаболомика, липидомика, иммунофеномика

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. Значение омиксных технологий в диагностике болезни Крона. Вопросы детской диетологии. 2024; 22(4): 46–53. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-4-46-53

Role of 'OMICS' technologies in the diagnosis of Crohn's disease

A.I.Khavkin^{1,2}, A.V.Nalyotov³, P.V.Shumilov⁴

¹Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

³M.Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Crohn's disease demonstrates heterogeneity in clinical presentation, anatomical involvement, clinical course, and response to therapy. Although the pathophysiology of Crohn's disease is still far from clear, the established complex interaction of "omics" – genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics, metagenomics, metabolomics, lipidomics, and immunophenomics – provides numerous targets for identifying potential molecular markers of the disease. Advances in technologies have allowed the identification of small molecules within omics data that can be used to differentiate the types of Crohn's disease, determine the risks of complications and therapeutic outcomes. The multi-omics future of Crohn's disease is promising, with potential for progress in understanding its pathogenesis and implementing personalized medicine.

For citation: Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Shumilov P.V. Role of 'OMICS' technologies in the diagnosis of Crohn's disease. Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition). 2024; 22(4): 46–53. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2024-4-46-53

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института Белгородского государственного исследовательского университета

Адрес: Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

Телефон: (499) 237-0223

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 25.07.2024, принята к печати 30.09.2024

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood, Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases of the Medical Institute of the Belgorod National Research University

Address: 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

Phone: (499) 237-0223

ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 25.07.2024, accepted for publication 30.09.2024

Согласно данным статистического анализа распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), с 1990 по 2019 г. отмечается неуклонный рост данной патологии, составляя в 2019 г. 4,9 млн человек во всем мире [1]. В отличие от ЯК БК демонстрирует более выраженную гетерогенность клинической картины, анатомического поражения, клинического течения и ответа на проводимую терапию [1–3]. При этом частота и выраженность симптомов среди пациентов имеют значительные различия, а более чем у половины пациентов с БК развиваются осложнения, включая стриктуры, свищи, абсцессы, перфорацию, стеноз, перитонит и перианальные осложнения [4, 5].

В этом контексте особое значение приобретают высокотехнологичные методы диагностики, позволяющие создать молекулярно-генетическую и биоинформационную модель конкретного пациента, в рамках которой будут разрабатываться методы прецизионной терапии. На современном этапе развития медико-биологической науки подобные методы диагностики условно объединены в так называемые омиксные технологии.

Омиксные технологии: дефиниции

Согласно современным представлениям, человек – сложнейший «суперорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических клеток и микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших, архей), оптимальное соотношение, количество и функционирование которых определяет его здоровье. С химической точки зрения тело взрослого человека состоит из 2,5 млн различных молекул, включая около 1 млн белков, 300 тыс. липидов и сотни тысяч других простых и сложных соединений. Взаимодействие данных компонентов и факторов способно поддерживать здоровье человека или predisposing к риску возникновения и развития тех или иных заболеваний. Для комплексного изучения данного суперорганизма в последние годы находят свое применение разнообразные молекулярные омиксные технологии, которые используют секвенирование нуклеиновых кислот, масс-спектрометрию, хроматографию, биоинформационный анализ и др., что позволяет получать информацию об организме человека как единой интегрированной системе.

Таким образом, использование геномики, транскриптомики, протеомики, эпигеномики, метагеномики, метаболомики, липидомики и иммунофеномики позволяет лучше понять особенности процессов, обеспечивающих непосредственно процесс жизнедеятельности, а также функционирование генетических вариантов (фенотипов) в популяции за счет выявления и функционального анализа множества присутствующих в его организме низкомолекулярных биологически активных соединений. Это способствует получению комплексной объективной картины состояния различных систем организма и возможного развития патологических процессов, прогноза их течения и ответа на проводимую терапию [6].

Геномика

Хотя генетические основы БК остаются не до конца изученными, выявлен ряд генетических предрасположенностей к развитию данной патологии. Установлено, что до 80%

братьев и сестер с БК имели совпадение фенотипа заболевания [7].

Одним из первых идентифицированных генов был *NOD2/CARD15*, расположенный на 16-й хромосоме. Он был проанализирован с использованием специфичных для последовательности праймеров полимеразной цепной реакции с целью определения мутантных аллелей, которые являлись предикторами развития БК с поражением подвздошной кишки [8]. Однако истинная степень важности гена *NOD2/CARD15* при БК остается не полностью изученной.

Со временем были идентифицированы другие многочисленные потенциальные генные локусы, ассоциированные с возникновением БК. Мета-анализ полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявил 163 гена, связанных с БК, которые участвуют практически во всех аспектах клеточных функций, включая процессинг РНК, обмен липидов, окислительный стресс, метаболизм ксенобиотиков [9]. Недавнее исследование GWAS подтвердило наличие более 200 генных локусов, способствующих повышению риска развития БК, выявленных ранее, при этом идентифицировав 25 новых локусов. Среди них варианты *SLAMF8*, рецептора, который обеспечивает провоспалительный эффект, и *RORC*, транскрипционного регулятора дифференцировки клеток Th17. Они были идентифицированы как наиболее вероятные причины развития БК. Другими генами, которые могут участвовать в патогенезе БК, являются гены, кодирующие фосфолипазу (*PLCG2*) и интегрины (*ITGA4*, *ITGAV*, *ITGB8* и *ICAM1*) [10]. Анализ данных GWAS по секвенированию генов 30 000 пациентов с БК и 80 000 обследованных контрольной группы позволил подтвердить генетическое значение *NOD2* и идентифицировать новые гены, ассоциированные с БК, влияющие на процессы аутофагии [11]. Данные свидетельствуют о том, что эти закономерности могут различаться при БК с поражением подвздошной кишки и БК толстой кишки, что приближает нас к определению генотипа для БК с различной локализацией [12]. Однако, учитывая многофакторную природу БК, ни один генетический вариант не может точно предсказать риск заболевания или вариант его клинического течения. В то же время полигенные оценки риска позволяют выделять гены, участвующие в БК, чтобы затем потенциально предсказать вероятность развития заболевания у человека [13]. Недавно выявлено четыре генных локуса, которые ранее не рассматривались в отношении предрасположенности к заболеванию. Этими генами были *FOXO3*, *XACT*, локус, расположенный выше *IGFBP1*, и локус МНС [14]. Исследователи предполагают, что гены, связанные с риском развития заболевания, отличаются от тех, которые определяют прогноз болезни.

Таким образом, долгосрочной целью является идентификация генотипов, которые предрасполагают к определенным фенотипам заболевания (включая локализацию воспалительного процесса, течение заболевания, риск развития осложненных форм).

Транскриптомика

Транскриптомика направлена на молекулярную классификацию БК путем анализа экспрессии РНК в тканях или иммунных клетках (т.н. транскриптома). Ранние исследова-

ния с использованием микроматрицы выявили различия в РНК, экспрессируемой в ткани толстой кишки, между контрольной группой, пациентами с БК и больными с ЯК [15]. Аналогично, транскриптомные различия были выявлены в циркулирующих моноклеарных клетках крови у пациентов с ВЗК. Эти исследования выявили закономерности при нескольких заболеваниях, но не позволили идентифицировать отдельные генетические маркеры для использования в клинической практике [16].

Недавно выявлены различия в экспрессии цитокинов между воспаленными и невоспаленными тканями кишечника у одного и того же пациента с БК, включая лиганд хемокина 1 (CXCL1 – хемокин, обладающий хемоаттрактантной активностью в отношении нейтрофилов), лиганд хемокина 20 (CCL20, обладает хемотаксическим действием для лимфоцитов), C4b-связывающий белок (C4BP – белок, контролирующий каскад комплемента) и антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1RN) [17,18].

Транскриптомный анализ также позволил лучше понять роль, которую фиброз играет в патогенезе БК. Оценка тканей подвздошной и толстой кишки выявила специфические гены, регулирующие активацию миофибробластов, а именно *CHMP1A*, *TBX3* и *RNF168* [19]. В том же исследовании были отмечены различия в экспрессии генов между тканями подвздошной и толстой кишки, что подтверждает уже имеющиеся результаты геномных исследований, которые подчеркивают различия между БК с различной локализацией поражения [12].

Протеомика

Белки выполняют множество функций в различных биологических процессах, включая структурные, ферментативные, транспортные, иммунные и клеточные сигналы. Протеом можно считать более динамичным, чем геном, но при этом более стабильным, чем транскриптом. Т.е. протеом более точно отражает клеточную функцию и может предложить многообещающий подход при молекулярной характеристике БК.

Несколько исследований показали, что протеом можно использовать для диагностики ВЗК, дифференциации БК от ЯК или туберкулеза кишечника и даже оценки риска развития БК [20–22]. Более сложная, но актуальная задача – использовать протеомные профили в качестве основы для классификации БК. Этот подход, вероятно, обеспечит более точную стратификацию пациентов с БК для прецизионной терапии, контроля активности заболевания и прогнозирования его клинического исхода.

Одно из самых ранних исследований, изучавших протеом при БК, было направлено на прогнозирование ответа в отношении лечения инфликсимабом [23]. Анализ полученных данных позволил выявить роль метаболизма тромбоцитов, идентифицировав фактор агрегации тромбоцитов 4, уровень которого был повышен у пациентов, не ответивших на анти-TNF- α -терапию [23]. В другом раннем исследовании при изучении протеомных профилей моноклеарных клеток периферической крови было успешно идентифицировано 11 белков, различающихся у пациентов с БК и ЯК. Среди них два белка были связаны с активностью заболевания и уровнем С-реактивного белка [24].

Сывороточный протеом также можно использовать для определения формы БК. Так, при анализе сыворотки взрослых и детей с БК выявлено 16 белков, имеющих диагностическую значимость в отношении стенозирующей формы БК [25]. Данный набор белков включает α -2-макроглобулин, β -цепь L-лактатдегидрогеназы, катепсин D, аполипопротеин B-100, сывороточный альбумин, церулоплазмин и др. Дискриминантный анализ позволил выделить три группы показателей с точностью до 70% по пептидам и до 80% по белкам [25].

Биомаркеры кала также можно проанализировать для определения протеома. Так, в недавнем исследовании R.Vitali et al. выявлен 21 белок, коррелирующий с воспалением кишечника при БК [26]. Установлено, что химотрипсин C, гелсолин и ингибитор Rho GDP-диссоциации 2 (RhoGDI2) имели сильную корреляционную связь с тяжестью заболевания и были более чувствительными и специфичными, чем фекальный кальпротектин при диагностике БК [26].

Предложен эндоскопический индекс заживления (EHI), основанный на уровнях 13 сывороточных белков, которые участвуют в ангиогенезе (ANG1 и ANG2), воспалении (CRP и SAA1), иммуномодуляции (IL7), ремоделировании матрикса (EMMPRIN, MMP1, MMP2, MMP3 и MMP9), росте клеток (TGFA) и клеточной адгезии (CEACAM1 и VCAM1). Диагностическая точность EHI была выше, чем при использовании С-реактивного белка, и находилась на одном уровне с фекальным кальпротектином. Однако EHI непригоден для дифференцировки ремиссии от активной стадии заболевания в зависимости от локализации воспалительного процесса [27].

Шесть белков были связаны с эндоскопической ремиссией, тогда как CASP8 показал различную связь с ремиссией, в зависимости от того, получает ли пациент антицитокиновую или антиинтегриновую терапию. При этом комплексная модель, объединяющая клинические, метагеномные, метаболомные и протеомные маркеры, привела к оптимальным результатам прогнозирования ответа на лечение [28].

Представленные исследования подтверждают концепцию полезности протеомных технологий в диагностике БК, прогнозировании ответа на лечение и его результатов. Важным подходом может быть создание целевых протеомных панелей для количественного определения предварительно идентифицированных белков, которые тесно связаны с прогнозом БК.

Эпигеномика

Эпигеном относится к совокупности стабильных, но динамичных механизмов регуляции генов без изменений нуклеотидной последовательности [29]. Метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующая РНК – хорошо изученные эпигенетические механизмы, которые регулируют экспрессию генов путем изменения доступа к ДНК или мРНК. Считается, что эпигеном облегчает взаимодействие между генами и окружающей средой, что приводит к появлению разнообразных фенотипов в клетках или организмах с идентичными геномами [30]. Влияние факторов окружающей среды, таких как курение, питание, физическая активность и саплементация витамина D, на течение БК изучалось в ряде исследований [31–33].

Установлен ряд закономерностей метилирования ДНК в исследованиях, анализировавших образцы клеток кишечника или периферической крови пациентов с БК [34, 35]. Так, в образцах толстой кишки и подвздошной кишки у пациентов с БК идентифицированы избирательно метилированные области генома, связанные с фиброstenозом [36]. У пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, 5 отдельно метилированных областей были связаны с рецидивом заболевания [37].

В недавнем исследовании проанализированы паттерны метилирования ДНК и транскрипты эпителиальных клеток кишечника детей с впервые диагностированным ВЗК. Обнаружены специфичные для сегментов кишечника различия в профилях метилирования ДНК и транскрипции эпителиальных клеток по сравнению с контрольной группой. Эпителий толстой кишки у пациентов с БК и у пациентов с ЯК имел отчетливые изменения в паттернах метилирования ДНК и транскрипции по сравнению с контрольной группой. Статистический анализ профилей эпителиальных клеток позволил отличить детей с ВЗК от контрольной группы; профили коррелировали с параметрами исхода заболевания, такими как необходимость биологической терапии [38].

Эпигенетические панели в настоящее время оцениваются для прогнозирования ответа на лечение специфическими биологическими препаратами при БК. CpG-панели, состоящие из 100, 25 и 68 локусов периферической крови, позволяют прогнозировать клинический и эндоскопический ответ на применение адалимумаба, ведолизумаба и устекинумаба с точностью 73, 88 и 94% соответственно [39].

Пригодность использования эпигенетических маркеров для диагностики и прогноза БК у взрослых пациентов подтверждается стабильностью подмножества дифференциально метилированных областей с течением времени [40]. В течение 7-летнего периода 5% дифференциально метилированных областей в периферической крови были стабильными, включая 22 гена, ассоциированных с БК, и гены HLA [40]. Однако у детей с БК изменения метилома крови пришли к исходным показателям в течение 1–3 лет лечения. Это происходило наряду со снижением уровней маркеров воспаления. Авторы работы пришли к выводу, что у детей эпигеномные признаки могут быть следствием воспаления, вызванного БК, а не способствовать патогенезу заболевания, что ограничивает их использование для диагностики и прогноза [41].

Таким образом, преимуществом использования эпигеномных маркеров для классификации БК является возможность исследовать образцы периферической крови, которая более доступна по сравнению с биоптатами.

Метагеномика

Изменения микробиома кишечника являются хорошо известным фактором патогенеза БК. У людей кишечник населен триллионами бактерий, простейших, грибов и вирусов, среди которых преобладают 5 типов бактерий: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*. Нарушения в составе микробиоты кишечника приводят к уменьшению разнообразия и дисбалансу бакте-

рий, способствуя развитию воспаления. В этом контексте углубленное изучение нарушений регуляции иммунного ответа слизистой оболочки в ответ на изменения качественно-количественных характеристик кишечного микробиома является крайне важным для понимания патогенеза ВЗК [5]. Изучение микробиома расширилось в геометрической прогрессии за счет интеграции секвенирования генов 16S рРНК [42].

Установлено, что БК можно отличить от ЯК на уровне микробиома при помощи высокопроизводительного секвенирования ДНК образцов фекалий. Очевидна повышенная степень нарушений микробиома кишечника: более низкая относительная численность групп микроорганизмов *Faecalibacterium*, *Peptostreptococcaceae*, *Anaerostipes*, *Methanobrevibacter*, *Christensenellaceae* и *Collinsella* при БК в сравнении с ЯК и более высокая относительная численность *Fusobacterium* и *Escherichia*. Именно *Fusobacterium* – род, который наиболее часто ассоциируется с БК и может служить потенциальным биомаркером диагностики данного заболевания [43].

Недавнее исследование микробиома кишечника пациентов с локализацией воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки, других отделах тонкой кишки и толстой кишке показало, что состав микробиоты при заболевании терминального отдела подвздошной кишки, хотя и характеризуется увеличением *Faecalibacterium*, в значительной степени не имеет значимых отличий от состава микробиоты здоровых людей [44]. И, наоборот, при локализации воспаления в толстой кишке и других отделах тонкой кишки состав микробиома характеризовался увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов *Streptococcus* и *Burkholderia*, а также *Escherichia* и *Acinetobacter* соответственно. Значительные различия в микробиоме у пациентов с БК с разной локализацией были подтверждены и в других исследованиях [45]. Изменения микробиома также можно использовать для стратификации риска развития осложнений БК. Так, в исследовании, включавшем пациентов детского возраста, установлено, что увеличение *Ruminococcus* связано с развитием стенозирующей формы, а рост *Veillonella* – с пенетрирующей формой БК [46].

Метаболомика

Метаболом включает малые молекулы (молекулярная масса <1500 Да в биологических образцах). Метаболомный анализ можно проводить на легкодоступных образцах (кровь, кал, моча и слюна). В зависимости от образца метаболом отражает клеточный метаболизм, метаболизм микробиома, диету и ксенобиотики. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрия являются наиболее мощными аналитическими методами определения метаболомных профилей, особенно в контексте заболеваний [47].

По результатам исследования, проведенного для характеристики метаболома при ВЗК, использовался протонный ядерный магнитный резонанс для анализа фекалий пациентов с БК или ЯК и здоровых людей [48]. У пациентов с ВЗК наблюдалось более низкое содержание бутирата и ацетата, а также метиламина и триметиламина по сравне-

нию с контрольной группой. Данные изменения были более выраженными у пациентов с БК относительно ЯК. Авторы пришли к выводу, что установленные различия в метаболических профилях между БК и ЯК указывают на более тяжелое течение и анатомическую протяженность воспаления при БК [48].

Установлено, что у пациентов с ВЗК наблюдаются повышенные метаболитные маркеры воспаления (производные арахидоновой кислоты), изменения клеточного метаболизма (промежуточные соединения цикла трикарбоновых кислот) и нарушения в микробиоме кишечника (снижение короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), гиппурата и изменения уровней желчных кислот) [49]. Более того, различия в метаболических профилях наблюдаются между БК и ЯК, а также между различными формами БК [48]. Однако большинство исследований имели небольшой размер выборки.

В исследовании A.V.Vila et al. оценивали корреляцию уровней метаболитов в фекалиях со спектром кишечных бактерий, соблюдаемой диетой и генетическими маркерами [50]. По сравнению с контрольной группой больные БК отличались по содержанию 324 метаболитов. У пациентов с БК наблюдалось повышение уровня сфинголипидов и этаноламинов, что могло быть связано с воспалением. Около 60% данных потенциальных биомаркеров были общими для БК и ЯК, при этом снижение содержания витаминов и КЦЖК наблюдалось при обоих заболеваниях. Интересно, что рацион питания и генетика не оказали значительного влияния на фекальный метаболит [50].

Аналогичные результаты были получены у детей с БК. Содержание таких метаболитов, как N-ацетилгликопротеин, глицерин и фенилаланин коррелировало с уровнем сывороточного С-реактивного белка. Уровни метаболитов также коррелировали с генами, ответственными за развитие воспаления, включая *IL12B*, *IL12RB2*, *IL6* и *NFKB* [51].

Таким образом, обсуждая фекальный метаболит, можно говорить о корреляциях между специфическими метаболитами и наличием специфических бактериальных таксонов, причем на численность бактерий приходится >40% вариаций уровней метаболитов по сравнению с 20%, приходящимися на пищевые факторы [50].

Липидомика

Липидомика – раздел метаболомики, посвященный липидам, является новым направлением омиксных технологий в изучении патогенеза и диагностики ВЗК. Липиды выполняют в организме множество функций, в т.ч. формируют клеточные мембраны, служат источником энергии, регулируют метаболические процессы (источник стероидных гормонов, витаминов и других биологически активных соединений). Предполагается, что как эндогенные, так и экзогенные липиды участвуют в патогенезе ВЗК. Их можно анализировать непосредственно из биологических образцов (например, сыворотки, плазмы, тканей или кала) или после экстракции различными растворителями. Жидкостно-жидкостная и твердофазная экстракция являются наиболее распространенными методами подготовки в липидомике. Методы анализа липидов аналогичны методам, используемым в протеомике – масс-спектрометрии [52].

Липидомика применялась для дифференциации здоровых людей, пациентов с БК и с ЯК путем определения липидных маркеров и их относительных концентраций в данных группах, дополнительно анализировали липидные профили для изучения измененных метаболических путей, ассоциированных с БК и связанных с утомляемостью, которая присутствует почти у 80% пациентов с активным течением ВЗК и у 50% пациентов в стадии ремиссии заболевания [53–57]. Анализ выявил значительное снижение уровней восьми липидов у пациентов с ВЗК и симптомами усталости; дальнейший анализ путей показал нарушение регуляции метаболизма арахидоновой кислоты и глицерофосфолипидов, а также сфинголипидного пути [57].

Применение липидомики для разработки стратегий лечения и достижения ремиссии ВЗК находится на ранних стадиях, при этом исследования в основном ограничиваются экспериментальными опытами на мышах [58, 59]. Анализ липидного состава сыворотки крови мышей, которые получали декстрансульфат натрия с питьевой водой для индукции воспаления кишечника, а затем питьевую воду для ускорения заживления, установил снижение уровней арахидоновой кислоты (предшественника простагландина F2 α), 19H-PGF1 α (метаболита простаглицина) и 20H-PGF2 α (метаболита простагландина F2 α), что предполагает уменьшение воспаления. Повышенные уровни активного метаболита резольвина D1 (липидного медиатора, обладающего противовоспалительными свойствами) и пониженные уровни его предшественника (DHA) и предшественника резольвина E (EPA) свидетельствуют о заживлении слизистой оболочки [58]. Прием мышами рыбьего жира и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот ускоряли заживление слизистой оболочки, что указывает на потенциальную роль экзогенных липидов, способствующих заживлению, в поддержании ремиссии ВЗК [59].

Поскольку липидомика при БК является достаточно новым способом изучения биомаркеров при ВЗК по сравнению с другими омиксными технологиями, имеются лишь ограниченные исследования по данному направлению. Также нет единого мнения относительно лучшего биосубстрата для проведения липидного анализа – кровь, ткани или фекалии, которые предусматривают разные уровни инвазивности и простоты сбора. Дальнейшие целевые липидные исследования и клинические испытания необходимы в качестве следующего шага для определения клинического значения липидов и их использования в персонализированной медицине.

Иммунофеномика

Тонкие патофизиологические механизмы БК неизвестны, поэтому изучение иммунофенома может предоставить важную информацию для характеристики БК и ее подтипов, а также для прогнозирования того, какие группы пациентов будут лучше реагировать на проводимую терапию. Иммунофенотипирование при ВЗК может проводиться как на местном (тканевом), так и на периферическом (кровяном) уровне. Исследование, сравнивающее уровни иммунных клеток, их рецепторов и связанных с ними цитокинов в слизистой оболочке кишечника у пациентов детского возраста с ВЗК и их здоровых сверстников, выявило определенные

закономерности экспрессии между патологиями. К ним относятся повышенные уровни интерферона- γ и сниженные уровни CD3 и Т-клеточных рецепторов α/β и γ/δ у пациентов с БК относительно пациентов с ЯК и здоровых обследованных [60].

В недавнем исследовании изучались изменения периферического иммунофенома у пациентов с ЯК и БК по сравнению со здоровыми людьми [60]. Анализ показал выраженные различия иммунофенома у пациентов с БК в отличие от ЯК и группы контроля. Пациенты с БК имели более высокие показатели нейтрофилов, Th1, Th17, CD4 и CD27 В-клеток и более низкие показатели общих Т-клеток [61].

Помимо дифференциации ЯК и БК, иммунофенотипирование играет роль в определении локализации БК (подвздошная кишка или толстая кишка). Два исследования сравнивали иммунные клетки слизистой оболочки кишечника у пациентов с БК. Выявлено увеличение количества клеток Th17 в подвздошной, но не в толстой кишке, а также увеличение количества клеток Th1 как в подвздошной, так и в толстой кишках [60, 62].

Иммунофенотипирование осложнений БК может выявить потенциальные биомаркеры течения заболевания и, следовательно, мишени для лекарственной терапии БК. В вышеупомянутом исследовании иммунофенотипированные образцы крови пациентов с БК показали, что повышенный уровень CD4 и CD8⁺ связан с пенетрирующей и стенозирующей формами заболевания, а снижение количества CD4⁺ ассоциировано с увеличением длительности БК и повышением количества операций [61].

В другом исследовании подтверждены данные о том, что пациенты с БК, у которых позднее развилась стенозирующая или пенетрирующая форма заболевания, имели более высокие уровни CD4⁺ и Treg по сравнению с пациентами с неосложненной БК [63].

Выводы

БК является многофакторным заболеванием, где воздействие эпигенетических факторов при наличии генетической предрасположенности приводит к развитию заболевания. Хотя знания о патофизиологии БК остаются далекими от понимания, использование омиксных технологий (геномики, транскриптомики, протеомики, эпигеномики, метагеномики, метаболомики, липидомики и иммунофеномики) обеспечивает многочисленные мишени для изучения потенциальных молекулярных маркеров заболевания, что позволит в дальнейшем не только прогнозировать развитие, течение и возможные осложнения болезни, но и использовать персонализированный подход в терапии.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023 Mar 28;13(3):e065186. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065186
2. Хавкин АИ, Налетов АВ, Марченко НА. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):7-15. / Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7-15. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15 (In Russian).
3. Cho CW, You MW, Oh CH, Lee CK, Moon SK. Long-term Disease Course of Crohn's Disease: Changes in Disease Location, Phenotype, Activities, and Predictive Factors. *Gut Liver*. 2022 Mar 15;16(2):157-170. DOI: 10.5009/gnl210118
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481-517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
5. Хавкин АИ, Налетов АВ, Марченко НА, Слуцкий ВЭ. Эффективность энтерального питания в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей: современный взгляд на проблему. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(3):65-72. / Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA, Slutskii VE. Effectiveness of enteral nutrition in the treatment of inflammatory bowel diseases in children: a modern view of the problem. *Vopr. prakt. pediatrii*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2024;19(3):65-72. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-3-65-72 (In Russian).
6. Шендеров БА. «Омик»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. *Вестник восстановительной медицины*. 2012;3:70-78. / Shenderov BA. "Omik"-technologies and their importance in modern preventive and restorative medicine. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2012;3:70-78. (In Russian).
7. Cleyne I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):156-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1
8. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599-603. DOI: 10.1038/35079107
9. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24. DOI: 10.1038/nature11582
10. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):256-261. DOI: 10.1038/ng.3760
11. Sazonovs A, Stevens CR, Venkataraman GR, Yuan K, Avila B, Abreu MT, et al. Large-scale sequencing identifies multiple genes and rare variants associated with Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2022 Sep;54(9):1275-1283. DOI: 10.1038/s41588-022-01156-2
12. Weiser M, Simon JM, Kochar B, Tovar A, Israel JW, Robinson A, et al. Molecular classification of Crohn's disease reveals two clinically relevant subtypes. *Gut*. 2018 Jan;67(1):36-42. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312518
13. Wray NR, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Murray GK, et al. From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jan 1;78(1):101-109. DOI: 10.1001/jamapsychiatry

14. Lee JC, Biasci D, Roberts R, Gearry RB, Mansfield JC, Ahmad T, et al; UK IBD Genetics Consortium; Traherne JA, Lyons PA, Parkes M, Smith KG. Genome-wide association study identifies distinct genetic contributions to prognosis and susceptibility in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2017 Feb;49(2):262-268. DOI: 10.1038/ng.3755
15. Lawrance IC, Fiocchi C, Chakravarti S. Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes. *Hum Mol Genet.* 2001 Mar 1;10(5):445-56. DOI: 10.1093/hmg/10.5.445
16. Burczynski ME, Peterson RL, Twine NC, Zuberek KA, Brodeur BJ, Casciotti L, et al. Molecular classification of Crohn's disease and ulcerative colitis patients using transcriptional profiles in peripheral blood mononuclear cells. *J Mol Diagn.* 2006 Feb;8(1):51-61. DOI: 10.2353/jmoldx.2006.050079
17. Hong SN, Joung JG, Bae JS, Lee CS, Koo JS, Park SJ, et al. RNA-seq Reveals Transcriptomic Differences in Inflamed and Noninflamed Intestinal Mucosa of Crohn's Disease Patients Compared with Normal Mucosa of Healthy Controls. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jul;23(7):1098-1108. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001066
18. Dobre M, Milanese E, Mănuș TE, Arsene DE, Țieranu CG, Maj C, et al. Differential Intestinal Mucosa Transcriptomic Biomarkers for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Immunol Res.* 2018 Oct 17;2018:9208274. DOI: 10.1155/2018/9208274
19. Kong L, Pokatayev V, Lefkovich A, Carter GT, Creasey EA, Krishna C, et al. The landscape of immune dysregulation in Crohn's disease revealed through single-cell transcriptomic profiling in the ileum and colon. *Immunity.* 2023 Feb 14;56(2):444-458.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.01.002
20. Basso D, Padoan A, D'Inca R, Arrigoni G, Scapellato ML, Contran N, et al. Peptidomic and proteomic analysis of stool for diagnosing IBD and deciphering disease pathogenesis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(6):968-979. DOI: 10.1515/cclm-2019-1125
21. Klein O, Fogt F, Hollerbach S, Nebrich G, Boskamp T, Wellmann A. Classification of Inflammatory Bowel Disease from Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Biopsies via Imaging Mass Spectrometry. *Proteomics Clin Appl.* 2020 Nov;14(6):e1900131. DOI: 10.1002/prca.201900131
22. Leibovitch H, Lee SH, Raygoza Garay JA, Espin-Garcia O, Xue M, Neustaeter A, et al; Crohn's and Colitis Canada (CCC) Genetic, Environmental, Microbial (GEM) Project Research Consortium. Immune response and barrier dysfunction-related proteomic signatures in preclinical phase of Crohn's disease highlight earliest events of pathogenesis. *Gut.* 2023 Aug;72(8):1462-1471. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328421
23. Meuwis MA, Fillet M, Lutteri L, Marée R, Geurts P, de Seny D, et al. Proteomics for prediction and characterization of response to infliximab in Crohn's disease: a pilot study. *Clin Biochem.* 2008 Aug;41(12):960-7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.021
24. Hatsugai M, Kurokawa MS, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, et al. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2010 May;45(5):488-500. DOI: 10.1007/s00535-009-0183-y
25. Townsend P, Zhang Q, Shapiro J, Webb-Robertson BJ, Bramer L, Schepmoes AA, et al. Serum Proteome Profiles in Stricturing Crohn's Disease: A Pilot Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1935-41. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000445
26. Vitali R, Palone F, Armuzzi A, Fulci V, Negroni A, Carissimi C, et al. Proteomic Analysis Identifies Three Reliable Biomarkers of Intestinal Inflammation in the Stools of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2023 Jan 27;17(1):92-102. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac110
27. D'Haens G, Kelly O, Battat R, Silverberg MS, Laharie D, Louis E, et al. Development and Validation of a Test to Monitor Endoscopic Activity in Patients With Crohn's Disease Based on Serum Levels of Proteins. *Gastroenterology.* 2020 Feb;158(3):515-526.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.034
28. Lee JWW, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe.* 2021 Aug 11;29(8):1294-1304.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2021.06.019
29. Noble AJ, Nowak JK, Adams AT, Uhlig HH, Satsangi J. Defining Interactions Between the Genome, Epigenome, and the Environment in Inflammatory Bowel Disease: Progress and Prospects. *Gastroenterology.* 2023 Jul;165(1):44-60.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.03.238
30. Нетребенко ОК, Шумилов ПВ. Эпигенетические основы программирования хронического воспаления: роль питания и микробиома. *Вопросы детской диетологии.* 2022;20(5):36-43. / Netrebenko OK, Shumilov PV. Epigenetic programming of chronic inflammation: role of nutrition and microbiome. *Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition).* 2022;20(5):36-43. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-5-36-43 (In Russian).
31. Wang T, Xia P, Su P. High-Dimensional DNA Methylation Mediates the Effect of Smoking on Crohn's Disease. *Front Genet.* 2022 Apr 5;13:831885. DOI: 10.3389/fgene.2022.831885
32. Vieujean S, Caron B, Haghnejad V, Jouzeau JY, Netter P, Heba AC, et al. Impact of the Exposome on the Epigenome in Inflammatory Bowel Disease Patients and Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 9;23(14):7611. DOI: 10.3390/ijms23147611
33. Ивашкин КВ, Гречишников ВР, Решетова МС, Зольникова ОЮ, Лещенко ВИ, Седова АВ, и др. Витамин D при болезни Крона: участие в патогенезе и перспективы применения. *Вопросы детской диетологии.* 2021;19(1):24-31. / Ivashkin KV, Grechishnikova VR, Reshetova MS, Zolnikova OYu, Leschenko VI, Sedova AV, et al. Vitamin D in Crohn's disease: involvement in pathogenesis and application prospects. *Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition).* 2021;19(1):24-31. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-1-24-31 (In Russian).
34. Hornschuh M, Wirthgen E, Wolfien M, Singh KP, Wolkenhauer O, Däbritz J. The role of epigenetic modifications for the pathogenesis of Crohn's disease. *Clin Epigenetics.* 2021 May 12;13(1):108. DOI: 10.1186/s13148-021-01089-3
35. Joustra V, Hageman IL, Satsangi J, Adams A, Ventham NT, de Jonge WJ, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Peripheral Blood DNA Methylation Studies in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2023 Mar 18;17(2):185-198. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac119
36. Li Yim AYF, de Bruyn JR, Duijvis NW, Sharp C, Ferrero E, de Jonge WJ, et al. A distinct epigenetic profile distinguishes stenotic from non-inflamed fibroblasts in the ileal mucosa of Crohn's disease patients. *PLoS One.* 2018 Dec 27;13(12):e0209656. DOI: 10.1371/journal.pone.0209656
37. Ventham NT, Kennedy NA, Kalla R, Adams AT, Noble A, Ennis H; TOPPIC Study Group; IBD-BIOM Consortium; Mowat C, Dunlop MG, Satsangi J. Genome-Wide Methylation Profiling in 229 Patients With Crohn's Disease Requiring Intestinal Resection: Epigenetic Analysis of the Trial of Prevention of Post-operative Crohn's Disease (TOPPIC). *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023;16(3):431-450. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.06.001
38. Howell KJ, Kraiczy J, Nayak KM, Gasparetto M, Ross A, Lee C, et al. DNA Methylation and Transcription Patterns in Intestinal Epithelial Cells From Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Diseases Differentiate Disease Subtypes and Associate With Outcome. *Gastroenterology.* 2018 Feb;154(3):585-598. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.007
39. Joustra V, Li Yim AYF, Hageman I, Levin E, Noble A, Chapman T, et al. OP03 Highly stable epigenome-wide peripheral blood DNA methylation signatures accurately predict endoscopic response to adalimumab, vedolizumab and ustekinumab in Crohn's disease patients: The EPIC-CD study, *Journal of Crohn's and Colitis. J. Crohn's Colitis.* 2023;17:i6-i8. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0003
40. Joustra V, Li Yim AYF, Hageman I, Levin E, Adams A, Satsangi J, et al. Long-term Temporal Stability of Peripheral Blood DNA Methylation Profiles in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023;15(4):869-885. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.12.011
41. Somineni HK, Venkateswaran S, Kilari V, Marigorta UM, Mo A, Okou DT, et al. Blood-Derived DNA Methylation Signatures of Crohn's Disease and Severity

- of Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2254-2265.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.270
42. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 23;23(7):3464. DOI: 10.3390/ijms23073464
43. Abdel-Rahman LIH, Morgan XC. Searching for a Consensus Among Inflammatory Bowel Disease Studies: A Systematic Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jan 5;29(1):125-139. DOI: 10.1093/ibd/izac194
44. Amos GCA, Sergaki C, Logan A, Iriarte R, Bannaga A, Chandrapalan S, et al. Exploring how microbiome signatures change across inflammatory bowel disease conditions and disease locations. *Sci Rep*. 2021 Sep 21;11(1):18699. DOI: 10.1038/s41598-021-96942-z
45. Gonzalez CG, Mills RH, Zhu Q, Saucedo C, Knight R, Dulai PS, et al. Location-specific signatures of Crohn's disease at a multi-omics scale. *Microbiome*. 2022 Aug 24;10(1):133. DOI: 10.1186/s40168-022-01331-x
46. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1710-1718. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3
47. Aldars-García L, Gisbert JP, Chaparro M. Metabolomics Insights into Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 20;14(11):1190. DOI: 10.3390/ph14111190
48. Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, et al. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res*. 2007 Feb;6(2):546-51. DOI: 10.1021/pr060470d
49. Gallagher K, Catesson A, Griffin JL, Holmes E, Williams HRT. Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4;15(5):813-826. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa227
50. Vich Vila A, Hu S, Andreu-Sánchez S, Collij V, Jansen BH, Augustijn HE, et al. Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2023 Aug;72(8):1472-1485. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328048
51. Mossotto E, Boberska J, Ashton JJ, Stafford IS, Cheng G, Baker J, et al. Evidence of a genetically driven metabolomic signature in actively inflamed Crohn's disease. *Sci Rep*. 2022 Aug 18;12(1):14101. DOI: 10.1038/s41598-022-18178-9
52. Cajka T, Fiehn O. Comprehensive analysis of lipids in biological systems by liquid chromatography-mass spectrometry. *Trends Anal Chem*. 2014 Oct 1;61:192-206. DOI: 10.1016/j.trac.2014.04.017
53. Manfredi M, Conte E, Barberis E, Buzzi A, Robotti E, Caneparo V, et al. Integrated serum proteins and fatty acids analysis for putative biomarker discovery in inflammatory bowel disease. *J Proteomics*. 2019 Mar 20;195:138-149. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.10.017
54. Iwatani S, Iijima H, Otake Y, Amano T, Tani M, Yoshihara T, et al. Novel mass spectrometry-based comprehensive lipidomic analysis of plasma from patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1355-1364. DOI: 10.1111/jgh.15067
55. Guan S, Jia B, Chao K, Zhu X, Tang J, Li M, et al. UPLC-QTOF-MS-Based Plasma Lipidomic Profiling Reveals Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease Diagnosis. *J Proteome Res*. 2020 Feb 7;19(2):600-609. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00440
56. Tefas C, Ciobanu L, Tanțău M, Moraru C, Socaciu C. The potential of metabolic and lipid profiling in inflammatory bowel diseases: A pilot study. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020 May 1;20(2):262-270. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4235
57. Horta D, Moreno-Torres M, Ramírez-Lázaro MJ, Lario S, Kuligowski J, Sanjuan-Herráez JD, Quintas G, Villoria A, Calvet X. Analysis of the Association between Fatigue and the Plasma Lipidomic Profile of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Proteome Res*. 2021 Jan 1;20(1):381-392. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00462
58. Lee Y, Choo J, Kim SJ, Heo G, Pothoulakis C, Kim YH, et al. Analysis of endogenous lipids during intestinal wound healing. *PLoS One*. 2017 Aug 11;12(8):e0183028. DOI: 10.1371/journal.pone.0183028
59. Cecerska-Heryć E, Ronkowski B, Heryć R, Serwin N, Grygorcewicz B, Roszak M, et al. Proteomic and lipidomic biomarkers in the diagnosis and progression of inflammatory bowel disease – a review. *Proteomics Clin Appl*. 2023 Jan;17(1):e2200003. DOI: 10.1002/prca.202200003
60. Verdier J, Begue B, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Compartmentalized expression of Th1 and Th17 cytokines in pediatric inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jul;18(7):1260-6. DOI: 10.1002/ibd.21905
61. Kosoy R, Kim-Schulze S, Rahman A, Friedman JR, Huang R, Peters LA, et al. Deep Analysis of the Peripheral Immune System in IBD Reveals New Insight in Disease Subtyping and Response to Monotherapy or Combination Therapy. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(2):599-632. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.012
62. Kredel LI, Jödicke LJ, Scheffold A, Gröne J, Glaubien R, Erben U, et al. T-cell Composition in Ileal and Colonic Creeping Fat – Separating Ileal from Colonic Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019 Jan 1;13(1):79-91. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy146
63. Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Drylewicz J, Roosenboom B, Groenen MJM, van Koolwijk E, et al. Intestinal T Cell Profiling in Inflammatory Bowel Disease: Linking T Cell Subsets to Disease Activity and Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2018 Mar 28;12(4):465-475. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx160

Информация о соавторах:

Налетов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
ORCID: 0000-0002-4733-3262

Шумилов Петр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0002-9567-6761

Information about co-authors:

Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2 of the M.Gorky Donetsk National Medical University; Chief freelance Pediatric Specialist-Gastroenterologist of the Ministry of Health, Donetsk People's Republic
ORCID: 0000-0002-4733-3262

Petr V. Shumilov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Academician V.A.Tabolin Department of Hospital Pediatrics, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0002-9567-6761