

# Потенциальные молекулярные биомаркеры, используемые для прогнозирования ответа на биологическую терапию при язвенном колите

Жунь-Фэн Чжан<sup>1</sup>, Шуан Лю<sup>1</sup>, Юнь-Вэй Ван<sup>2</sup>, Цзи Ли<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение гастроэнтерологии, Китайская академия медицинских наук и клиника Медицинского колледжа Пекин Юнион, Пекин, 100730, Китай

<sup>2</sup> Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Медицинский университет Чикаго, Чикаго, США

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются двумя основными типами воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В последние десятилетия применение биологических препаратов, включая антагонист фактора некроза опухолей (ФНО), анти-интегринов, анти-интерлейкинов (ИЛ)-12/ИЛ-23 и ингибиторов Янус-киназы (Янк) способствовало клинической ремиссии, заживлению слизистой оболочки и снижению объема хирургии, таким образом, значительно улучшая качество жизни пациентов с ВЗК. Однако сообщалось, что примерно 20-30% пациентов с ЯК не демонстрируют ответа на анти-ФНО терапию в клинических исследованиях (первичное отсутствие ответа), и ответ дополнительных 15-30% пациентов был утрачен с течением времени<sup>[1]</sup>. Кроме того, сообщалось, что первичное отсутствие ответа на терапию против интегринов наблюдалось у 43% пациентов с ЯК в клинических исследованиях<sup>[2]</sup>. В многоцентровом исследовании в реальных условиях 32,1% пациентов с ЯК, которые прошли лечение ведолизумабом, не добились клинического ответа через 14 недель<sup>[3]</sup>. В отношении долгосрочной эффективности только у 33% пациентов с ЯК сохранялся клинический ответ через 400 недель лечения<sup>[4]</sup>.

Ранее обнаружение отсутствия ответа на определенные типы биологической терапии является неотложной необходимостью в клинической практике, оно помогает предотвратить применение ненужных препаратов, снизить расходы и своевременно найти альтернативные соответствующие препараты. Однако необходимость представления новых маркеров все еще не удовлетворена из-за ограничений и отсутствия эффективности клинических проявлений, уровня С-реактивного белка и кальпротектина кала. За последние двадцать лет были исследованы предиктивные значения новых молекулярных биомаркеров ответа на биологические препараты при ВЗК, в том числе геномика, транскриптомика, протеомика, которые фокусируются на приобретенном или естественном иммунитете, воспалительные цитокины и адгезия клеток. Для пациентов с ЯК были приняты многие виды биологической терапии. Однако несколько опубликованных исследований сфокусированы на молекулярных предикторах ответа на терапию против ИЛ-12/23, селективных ингибиторах трансдукции ИЛ-6 и ингибиторах Янк у пациентов с ЯК.

В настоящей работе мы суммировали наиболее потенциальные молекулярные предикторы ответа на анти-ФНО терапию и препараты против интегринов при ЯК в зависимости от патофизиологии. Все потенциальные молекулярные предикторы представлены на Дополнительном рисунке S1, <http://links.lww.com/CM9/A465>.

Препараты против ФНО-а являются препаратами первой линии биологической терапии, используемой при лечении ВЗК. Активация путей, независимых от ФНО-а, считалась основной для первичного отсутствия ответа на препараты против ФНО-а, в том числе ИЛ-17/Th17 и ИЛ-6, а также для протеолитического расщепления. Интерферон (ИФН)- $\gamma$  и ИЛ-17А являются типичными цитокинами клеток Th1 и Th17 соответственно. Дален и др.<sup>[5]</sup> определили, что пациенты с ЯК с ответом на анти-ФНО терапию демонстрировали пониженную экспрессию мРНК ИФН- $\gamma$ , ИЛ-17А, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО-а. Рисмо и др.<sup>[6]</sup> доказали, что более высокая экспрессия мРНК ИЛ-17А и ИФН- $\gamma$  в слизистой оболочке связана с клинической ремиссией. Эти противоречивые результаты могут быть обусловлены различиями во времени клинического эффекта, степени тяжести заболевания, определением ответа и этическими соображениями в отношении участников.

ИЛ-12 и ИЛ-18 могут вызывать синтез ИФН- $\gamma$  и вносить вклад в дифференцировку Th1-клеток. Бэнк и др.<sup>[7]</sup> обнаружили 21 ОНП в 14 генах, которые регулируют воспаление у 738 пациентов с ВЗК, которым не проводилась анти-ФНО терапия. Вариант аллеля *IL-12B* (rs3212217), связанный с повышением уровня ИЛ-12 в сыворотке, предсказывал отсутствие ответа на анти-ФНО терапию. Кроме того, вариант аллеля *IL-18* (rs1946518), связанный со снижением уровня ИЛ-18 в сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), прогнозировал ответ.

Несколько молекулярных биомаркеров в естественной иммунной системе были указаны как имеющие потенциал прогнозирования ответа на биологическую терапию при ЯК, например, гены *ATG16L1* и *IRGM* (Дополнительная таблица 1, <http://links.lww.com/CM9/A465>).

Читайте эту статью в Интернете

Код быстрого доступа:



Веб-сайт:  
[www.cmj.org](http://www.cmj.org)

DOI:  
10.1097/CM9.0000000000001390

Автор для корреспонденции: Доктор Цзи Ли, Отделение гастроэнтерологии, Китайская академия медицинских наук и клиника Медицинского колледжа Пекин Юнион, Шуайфуяоуань, Ванфуцзин, Пекин, 100730, Китай  
E-mail: [hj0235@pumch.cn](mailto:hj0235@pumch.cn)

Авторское право © 2021 г. Китайская медицинская ассоциация, издатель «Уолтерс Клувер, Инк.» (Wolters Kluwer, Inc.) по лицензии CC-BY-NC-ND. Эта статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с условиями Публичной лицензии Creative Commons с указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0 (CCBY-NC-ND), при которых разрешено загружать и делиться публикацией при условии корректного цитирования. Публикация не может быть изменена каким-либо образом или использована в коммерческих целях без разрешения журнала.

Китайский журнал медицины, 2021 г.; 134(9) (Chinese Medical Journal 2021;134(9))

Получено: 12.08.2020 г. Редакторы: Янь-Цзе Инь и Сю-Юань Хао

В образцах биопсии кишечника пациентов с ВЗК с активным заболеванием было выявлено значительное снижение регуляции триггерного рецептора 1, экспрессируемого на уровне мРНК миелоида (*TREM-1*) и белка. Вершток и др.<sup>[6]</sup> обнаружили, что пониженная экспрессия мРНК *TREM-1* в цельной крови на исходном уровне могла предсказывать ответ на анти-ФНО терапию (площадь под кривой [AUC]: 0,777). Аналогичная точность может быть достигнута у пациентов с низким уровнем мРНК *TREM-1* в слизистой оболочке. Однако недавнее исследование с участием 22 пациентов с БК продемонстрировало противоречивые результаты. Уровень белка *TREM-1* в сыворотке не представлял собой предиктивного значения.

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который играет центральную роль в росте активированных и терминальной дифференцировке В-клеток, активации Т-клеток и пролиферации и дифференцировке цитотоксичных Т-клеток<sup>[9]</sup>. Сато и др.<sup>[10]</sup> измерили уровень 17 цитокинов в сыворотке крови пациентов с ЯК. При оценке ответа через 26 недель в исходных уровнях любого исследуемого цитокина между пациентами с клиническим ответом и с отсутствием ответа значимых различий не наблюдалось, а уровень ИЛ-6 в сыворотке через 8 недель был значительно ниже у пациентов с клиническим ответом. Однако, Нишида и др.<sup>[9]</sup> продемонстрировали, что меньший уровень ИЛ-6 в сыворотке на исходном уровне был независимо связан с ответом на инфликсимаб через 14 недель. Дален и др.<sup>[6]</sup> сообщили о том, что уровень ИЛ-6 мРНК в слизистой оболочке на исходном уровне был ниже у пациентов с ответом, чем у пациентов без ответа, но не наблюдалось значимых различий в уровне ИЛ-6 в сыворотке на исходном уровне между двумя группами. Это расхождение может быть частично объяснено различиями времени ответа и степенью тяжести заболевания.

Онкостатин М (ОСМ) является членом семейства провоспалительных ИЛ-6. Уэст и др.<sup>[11]</sup> сосредоточили внимание на ОСМ у пациентов с ВЗК и предположили, что он может являться новым потенциальным предиктором и терапевтической мишенью. Во-первых, они подтвердили, что уровень экспрессии ОСМ, ИЛ-6, ИЛ-1А и ИЛ-1В был выше у 227 пациентов с ВЗК из пяти баз данных, чем у участников контрольной группы без ВЗК. Они обнаружили, что более высокая экспрессия мРНК ОСМ в слизистой оболочке до лечения была связана с понижением ответа на анти-ФНО терапию. Сообщалось, что экспрессия ОСМ в сыворотке или цельной крови не может точно предсказать ответ<sup>[6]</sup>.

Протеолитическое расщепление может способствовать отсутствию ответа на препараты против ФНО. В недавнем исследовании<sup>[12]</sup> сообщается о матричной металлопротеиназе 3 (ММП3) в качестве возможного биомаркера, поскольку она расщепляет инфликсимаб и адалимумаб *in vitro*, и это коррелировало с повышением уровня провоспалительных цитокинов. Пациенты с ЯК, чей ответ на инфликсимаб был утрачен через 52 недели, продемонстрировали более высокий уровень ММП3 через 14 недель. Это различие наблюдалось до 52 недель.

Из-за ограниченного потенциала отдельного биомаркера некоторые исследования сфокусировались на разработке прогнозных моделей с несколькими генами, панелями цитокинов и комплексных моделях фенотипов и генотипов. Дубинский и др.<sup>[13]</sup> разработали исследование общегеномной связи (GWAS) по изучению потенциальной роли участков чувствительности ВЗК в прогнозировании ответа. Наиболее предиктивная модель сравнивала рАНСА, диагноз ЯК, 3 ОНП из фармагенетического GWAS и чувствительность ОНП, сообщаемые для ВЗК в детской популяции. С помощью этой модели выявлялись пациенты с отсутствием ответа с примечательным значением AUC 0,98.

Бэнк и др.<sup>[14]</sup> оценили 37 ОНП, регулирующих воспаление, в частности, гены пути NF-κB. Они обнаружили, что 19 ОНП были связаны с ответом на анти-ФНО терапию. Берк и др.<sup>[15]</sup> разработали две генетически-клинические комбинированные модели первичного отсутствия ответа и продолжительности ответа. При объединении предиктивных моделей ОНП с клиническими факторами (возраст постановки диагноза, продолжительность заболевания и пр.), предиктивная ценность результирующих моделей была выше, чем только клинических моделей. Генная матрица приобретенного иммунитета (кодирование остеопротегерина-TNFRSF11B, стanniокальцина-1, простагландин-эндопероксидазы 2, рецептора альфа 2 ИЛ-13 и ИЛ-11) у пациентов с ЯК может выявить пациентов с первичным ответом с точностью 89,1%. Эти высокоточные модели предполагают потенциальную клиническую пользу геномных вариантов, особенно в сочетании с традиционными предикторами.

Недавно оказалось, что РНК является существенным медиатором иммунных функций, таких как аутофагия, указывая на ее потенциальную эффективность в качестве биомаркера. Моррия и др.<sup>[16]</sup> выполнили валидацию сигнатуры девяти мРНК с помощью алгоритма глубокого обучения с точностью 84%. Метод точного измерения цитокинов в сыворотке является простым и недорогим. Образцов и др.<sup>[17]</sup> определили модель с подгруппой цитокинов сыворотки (ФНО-α, ИЛ-12, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-1b и ИФН-γ). Эта модель разделяет пациентов на пациентов с первичным ответом и без ответа с чувствительностью 84,2%, специфичностью 93,3% и общей точностью 89,8%.

Препараты против интегринов главным образом включают ведолизумаб и этролизумаб (Дополнительная таблица 2, <http://links.lww.com/CM9/A465>). Ведолизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела с мишенью в виде гетеродимера *a4b7*. В исследовании Бодена и др.<sup>[18]</sup> 14 из 26 пациентов, прошедших лечение ведолизумабом, достигли клинических эффектов, а исходный уровень экспрессии *a4b7* был выше в подгруппах нескольких клеток. Вершток и др.<sup>[19]</sup> определили исходные уровни экспрессии четырех генов (*PIWIL1*, *MAATS1*, *RGS13* и *DCHS2*). Модель предсказала ответ с точностью 80% в группах данных обнаружения и точностью 100; 81,3 и 76,9% в трех различных группах данных валидации.

Аналогично анти-ФНО препаратам, была обнаружена фокусировка протеомных предикторов на цитокинах сыворотки. Меньший исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке и больший исходный уровень остеокальцина предсказал клинический ответ через 14 недель после лечения ведолизумабом. Ранняя оценка уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке полезна в прогнозировании как клинической ремиссии, так и заживления слизистой оболочки через 54 недели лечения ведолизумабом<sup>[20]</sup>.

Этролизумаб селективно связывается с *a4b7* и *aEb7*. Пациенты с ЯК с высоким уровнем экспрессии мРНК интегрин *aE* (*ITGAE*) в исходных образцах биопсии толстой кишки более вероятно достигали клинической ремиссии. Более того, Тью и др.<sup>[21]</sup> сравнили различия в исходном уровне экспрессии в толстой кишке генов, связанных с Т-клетками, между пациентами с ответом и без ответа. Результаты показали, что более высокий исходный уровень экспрессии транскрипта А (*GZMA*) и мРНК *ITGAE* был связан с клинической ремиссией при приеме этролизумаба, особенно у пациентов, не получавших ранее анти-ФНО терапию.

Хотя во многих исследованиях уже были изучены потенциальные предиктивные молекулярные биомаркеры ответа на биологическую терапию, в реальной клинической практике были проведены еще несколько исследований. Самой большой проблемой является отсутствие внешней валидации этих биомаркеров. Несогласованные определения ответа на биологическую терапию, различные предположения воздействия биологических препаратов, различные методы тестирования биомаркеров, различные геномные предпосылки и течение заболевания у участников вносит вклад в противоречивость данных опубликованных на сегодняшний день исследований. При этом научное усовершенствование, включая разработку новых технологий, применение больших массивов данных и более точный алгоритм искусственного интеллекта вероятно смогут упростить определение более предиктивных молекулярных биомаркеров<sup>[22]</sup>, которые также были выделены в некоторых упомянутых выше исследованиях.

Идеальный молекулярный биомаркер должен быть легко получаемым, демонстрировать высокую точность и иметь быстрый ответ в клинической практике. Прогресс в установлении точного патогенеза ЯК станет важным фактором исследования предиктивных биомаркеров. Ожидается, что многоцентровые когортные исследования с включением большого количества участников с различными геномными предпосылками приведут к разработке обширной предиктивной модели, включающей клинические факторы, факторы окружающей среды, факторы, связанные с микрофлорой, геномные, транскриптомные, биохимические и/или протеомные факторы.

**Финансирование**

Настоящая работа была проведена при поддержке в виде грантов от некоммерческого Центрального фонда Исследовательского института Китайской академии медицинских наук (№ 2019XK320043 и 3332018012) и в рамках Инновационной обучающей программы для студентов Национального колледжа (№ 202010023002).

**Конфликт интересов**

Отсутствует

**Список литературы**

1. С. О'Донелл, Дж. М. Стемпах, А. Х. Стейнхарт, М. С. Сильверберг. Повышенная частота оптимизации дозы для пациентов с ответом на инфликсимаб при язвенном колите по сравнению с болезнью Крона. *Журнал болезни Крона и колита*, 2015 г.; 9:830-836. DOI: 10.1093/ecco-icc/jjv115 (O'Donnell S, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Higher rates of dose optimisation for infliximab responders in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9:830-836. doi: 10.1093/ecco-icc/jjv115)
2. А. Амье, Ж. К. Гримо, Л. Пейрин-Бурле, Ж. Фламин, Б. Парьенте, К. Роблин и др. Эффективность и безопасность индукционной терапии ведолизумабом для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*, 2016 г.; 14:1593-1601. e1592. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.016 (Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi I, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1593-1601. e1592. doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.016)
3. Ф. С. Макалусо, В. Фриес, С. Ренна, А. Виола, М. Мучинисси, М. Капелло и др. Эффективность и безопасность ведолизумаба для пациентов, ранее не получавших биологическую терапию: практическое многоцентровое исследование. *Объединенный европейский журнал гастроэнтерологии*, 2020 г.; 8:1045-1055 (Mascaluso FS, Fries W, Renna S, Viola A, Muscianisi M, Carrello M, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in biologically naive patients: a real-world multi-centre study. *United European Gastroenterol J* 2020; 8:1045-1055)
4. Э. В. Лофтус мл, Б. Г. Фиган, Р. Паначичине, Х. Ф. Коломбель, У. Дж. Сэндборн, Б. Э. Сандс и др. Долгосрочная безопасность ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. *«Пищевая фармакология и диетотерапия»*, 2020 г.; 52:1353-1365. DOI: 10.1111/apt.16060 (Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52:1353-1365. doi: 10.1111/apt.16060)
5. Р. Дале, М. К. Магнуссон, А. Бахор, А. Лассон, К. А. Унг, Х. Стрид и др. Глобальный профиль цитокинов слизистой оболочки и сыровязкости у пациентов с язвенным колитом, проходящим анти-ФНО терапию. *Скандинавский журнал гастроэнтерологии*, 2015 г.; 50:1118-1126. DOI: 10.3109/00365521.2015.1031167 (Dahlén R, Magnusson MK, Bajor A, Lasson A, Ung KA, Strid H, et al. Global mucosal and serum cytokine profile in patients with ulcerative colitis undergoing anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1118-1126. doi: 10.3109/00365521.2015.1031167)
6. Р. Ризмо, Т. Олсен, Г. Куч, И. Христиансен, Дж. Флоранен, Р. Голл. Профиль экспрессии генов цитокинов слизистой оболочки в качестве биомаркеров ответа на инфликсимаб при язвенном колите. *Скандинавский журнал гастроэнтерологии*, 2012 г.; 47:538-547. DOI: 10.3109/00365521.2012.667146 (Rismo R, Olsen T, Cui G, Christiansen I, Florholmen J, Goll R. Mucosal cytokine gene expression profiles as biomarkers of response to infliximab in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:538-547. doi: 10.3109/00365521.2012.667146)
7. С. Бэнк, П. С. Андерсен, Дж. Бурши, Н. Педерсен, С. Руг, Дж. Галсгаард и др. Генетически определенная высокая активность ИЛ-12 и ИЛ-18 при язвенном колите и TLR5 при болезни Крона связана с отсутствием ответа на анти-ФНО терапию. *Журнал фармакогеномики*, 2018 г.; 18: 87-97. DOI: 10.1038/tpj.2016.84 (Bank S, Andersen PS, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, et al. Genetically determined high activity of IL-12 and IL-18 in ulcerative colitis and TLR5 in Crohns disease were associated with non-response to anti-TNF therapy. *Pharmacogenomics* 2018; 18:87-97. doi: 10.1038/tpj.2016.84)

8. Б. Вершток, С. Вершток, Дж. Декэйр, В. Баллет, Х. Блеви, У. Дж. Уоллантс и др. Низкая экспрессия TREM1 в цельной крови прогнозирует ответ на анти-ФНО терапию при воспалительных заболеваниях кишечника. *«EBioMedicine»*, 2019 г.; 40:733-742. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.027 (Verstokt B, Verstokt S, Dehairs J, Ballet V, Blevi H, Wollants WJ, et al. Low TREM1 expression in whole blood predicts anti-TNF response in inflammatory bowel disease. *EBioMedicine* 2019; 40:733-742. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.027)
9. Ю. Нисида, С. Хосони, К. Ватанабе, К. Ватанабе, Т. Юкава, К. Отани и др. Уровень интерлейкина-6 в сыровязкости связан с ответом на инфликсимаб при язвенном колите. *Скандинавский журнал гастроэнтерологии*, 2018 г.; 53:579-585. DOI: 10.1080/00365521.2017.1403647 (Nishida Y, Hosomi S, Watanabe K, Watanabe K, Yukawa T, Otani K, et al. Serum interleukin-6 level is associated with response to infliximab in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53:579-585. doi: 10.1080/00365521.2017.1403647)
10. С. Сато, Т. Чiba, С. Накамура, Т. Мацумото. Изменения профиля цитокинов могут предсказать терапевтическую эффективность инфликсимаба для пациентов с язвенным колитом. *Журнал гастроэнтерологии и гепатологии*, 2015 г.; 30:1467-1472. DOI: 10.1111/jgh.13008 (Sato S, Chiba T, Nakamura S, Matsumoto T. Changes in cytokine profile may predict therapeutic efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1467-1472. doi: 10.1111/jgh.13008)
11. Н. Р. Уэст, А. Н. Хегаз, Б. М. Дж. Оуэнс, С. Дж. Баллерс, Б. Лингги, С. Бунокорре и др. Онкостатин М обуславливает воспаление кишечника и прогнозирует ответ на терапию, нейтрализующую фактор некроза опухоли, для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *«Природа. Медицина»*, 2017 г.; 23:579-589. DOI: 10.1038/nm.4307 (West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, 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; 23:579-589. doi: 10.1038/nm.4307)
12. Б. Барберо, Р. Д'Инса, С. Фаскин, М. Давла Гасперина, К. А. Фокон Тагге, Р. Кардин и др. Матриксная металлопротеиназа 3 прогнозирует терапевтический ответ у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника при лечении инфликсимабом. *«Воспалительные заболевания кишечника»*, 2020 г.; 26:756-763. DOI: 10.1093/ibd/izj195 (Barbero B, D'Inca R, Faschin S, Dalla Gasperina M, Fohom Tagne CA, Cardin R, et al. Matrix metalloproteinase 3 predicts therapeutic response in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26:756-763. doi: 10.1093/ibd/izj195)
13. М. К. Дубинский, Л. Мей, М. Фридман, Т. Дере, Т. Харитунянц, Х. Хаконарсон и др. Предикторы полигеномной ассоциации (GWA) терапевтического ответа на анти-ФНО терапию у детей с воспалительным заболеванием кишечника. *«Воспалительные заболевания кишечника»*, 2019 г.; 25:24-31. DOI: 10.1093/ibd/izy358 (Dubinsky MS, Mei L, Fridman M, Dere T, Haritunyan T, Hakonarson H, et al. Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNFalpha therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:24-31. doi: 10.1093/ibd/izy358)
14. С. Бэнк, П. С. Андерсен, Дж. Бурши, Н. Педерсен, С. Руг, Дж. Галсгаард и др. Связь между функциональным полиморфизмом в сигнальном пути NFκappaB и ответом на лечение препаратами против ФНО датских пациентов с воспалительным заболеванием кишечника. *Журнал фармакогеномики*, 2014 г.; 14:526-534. DOI: 10.1038/tpj.2014.19 (Bank S, Andersen PS, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, et al. Associations between functional polymorphisms in the NFκappaB signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics* 2014; 14:526-534. doi: 10.1038/tpj.2014.19)
15. К. Э. Бурке, Х. Халили, Дж. Дж. Гарбер, Т. Харитунянц, Д. П. Б. МакГоверн, Р. Ж. Кэвье и др. Генетические маркеры прогнозируют отсутствие ответа и долговременный ответ на терапию против фактора некроза опухоли при язвенном колите. *«Воспалительные заболевания кишечника»*, 2018 г.; 24:1840-1848. DOI: 10.1093/ibd/izy083 (Burke KE, Khalil H, Garber JJ, Haritunyan T, McGovern DPB, Xavier RJ, et al. Genetic markers predict primary nonresponse and durable response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:1840-1848. doi: 10.1093/ibd/izy083)
16. И. Моррия, М. Уззан, Д. Лахари, Д. Казалс-Хатем, К. Деност, Ф. Дниоль и др. Профили микро-РНК толстой кишки, идентифицированные с помощью алгоритма глубокого обучения, которые прогнозируют ответ на терапию, получаемую пациентами с острым тяжелым язвенным колитом. *«Клиническая гастроэнтерология и гепатология»*, 2019 г.; 17:905-913. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.068 (Morilla I, Uzzan M, Laharie D, Cazals-Hatem D, Denost G, Daniel F, et al. Colonic MicroRNA profiles, identified by a deep learning algorithm, that predict responses to therapy of patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:905-913. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.068)
17. И. В. Обращено, К. Е. Широких, О. И. Обращено, М. В. Шанина, М. Ж. Ван, И. Л. Халиф. Множественное профилирование цитокинов: новая модель прогнозирования ответа на антигенности фактора некроза опухоли у пациентов с язвенным колитом. *«Воспалительные заболевания кишечника»*, 2019 г.; 25:254-531. DOI: 10.1093/ibd/izy358 (Obraztsova IV, Shirokikh KE, Obraztsova OI, Shapina MV, Wang MH, Khalif IL. Multiple cytokine profiling: a new model to predict response to tumor necrosis factor antagonists in ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:254-531. doi: 10.1093/ibd/izy358)
18. Э. К. Боден, Д. М. Шоус, М. В. Чюрин, Дж. Д. Лорд. Идентификация биомаркеров-кандидатов, связанных с ответом на ведолизумаб при воспалительных заболеваниях кишечника. *«Заболевания пищеварительного тракта»*, 2018 г.; 63:2419-2429. DOI: 10.1007/s10620-018-4924-8 (Boden EK, Shows DM, Chioran M, Lord JD. Identification of candidate biomarkers associated with response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2018; 63:2419-2429. doi: 10.1007/s10620-018-4924-8)
19. Б. Вершток, С. Вершток, М. Вени, Дж. Декэйр, К. Арнаутс, Г. Ван Ассе и др. Уровень экспрессии 4 генов в тканях толстой кишки можно использовать для прогнозирования эндоскопической ремиссии у некоторых пациентов после терапии ведолизумабом при воспалительном заболевании кишечника. *«Клиническая гастроэнтерология и гепатология»*, 2020 г.; 18:1142-1151.e1110. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.030 (Verstokt B, Verstokt S, Venu M, Dehairs J, Arnauts K, Van Assche G, et al. Expression levels of 4 genes in colon tissue might be used to predict which patients will enter endoscopic remission after vedolizumab therapy for inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:1142-1151.e1110. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.030)
20. Л. Бертани, Л. Байлетто, Л. Антониоли, М. Формай, Г. Талете, Э. Альбано и др. Оценка уровня цитокинов в сыровязкости прогнозирует клинический и эндоскопический исход приема ведолизумаба у пациентов с язвенным колитом. *Британский журнал клинической фармакологии*, 2020 г.; 86:1296-1305. DOI: 10.1111/bcp.14235 (Bertani L, Baglietto L, Antonioni L, Fornai M, Tarate G, Albano E, et al. Assessment of serum cytokines predicts clinical and endoscopic outcomes to vedolizumab in ulcerative colitis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86:1296-1305. doi: 10.1111/bcp.14235)
21. Г. У. Тью, Дж. Э. Хэкин, Д. Гиббонс, К. Э. Лэмб, Д. Лука, Дж. Г. Эген и др. Связь между ответом на этролизумаб и экспрессией интегрина альфа и гранозина при биопсии толстого кишечника у пациентов с язвенным колитом. *«Гастроэнтерология»*, 2016 г.; 150:477-487.e479. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.041 (Tew GW, Hackney JA, Gibbons D, Lamb CA, Lasa D, Egen JG, et al. Association between response to etrolizumab and expression of integrin alpha and granuzyme a in colon biopsies of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016; 150:477-487.e479. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.041)
22. Ц. Ли, Ц. М. Цянь. Искусственный разум при воспалительных заболеваниях кишечника. *Журнал клинической медицины (Англия)*, 2020 г.; 133:757-759. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000714 (Li J, Qian J-M. Artificial intelligence in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133:757-759. doi: 10.1097/cm9.0000000000000714)

Как цитировать эту статью: Ж. Ф. Чжан, С. Лю, Я. В. Ван, Ц. Ли. Потенциальные молекулярные биомаркеры, используемые для прогнозирования ответа на биологическую терапию при язвенном колите. *Журнал клинической медицины*, 2021 г.; 134:1058-1060. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001390 (Zhang RF, Liu S, Wang YW, Li J. Potential molecular biomarkers used to predict the response to biological therapies in ulcerative colitis. *Chin Med J* 2021; 134:1058-1060. doi: 10.1097/CM9.0000000000001390)