

УДК 616.33/34-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-177-186>

Маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта

Останко В.Л.¹, Калачева Т.П.¹, Кулумаева К.А.¹, Ли Н.А.², Белобородова Е.В.¹,
Пурлик И.Л.¹, Калюжина Е.В.¹, Бразовская Н.Г.¹, Калюжин В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский областной онкологический диспансер

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Образ жизни современного человека, неправильное питание – факторы, влияющие на рост заболеваний органов пищеварения у людей во всем мире. Поиск новых методов ранней диагностики болезни – актуальный вопрос современной медицины. В последнее десятилетие большое внимание уделяется различным биологическим маркерам, позволяющим оценивать риск развития заболевания, ответ на терапию и возможное развитие осложнений. Биомаркеры в клинической медицине могут использоваться в качестве дополнительных инструментов, способных не только улучшить своевременную диагностику заболеваний желудочно-кишечного тракта, но и оценить эффективность проводимой терапии.

Цель настоящей лекции заключается в анализе и систематизации биомаркеров при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: биомаркер, атрофия желудка, воспалительные заболевания кишечника, рак поджелудочной железы, фекальный кальпротектин, белок, связывающий жирные кислоты, микроРНК

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Останко В.Л., Калачева Т.П., Кулумаева К.А., Ли Н.А., Белобородова Е.В., Пурлик И.Л., Калюжина Е.В., Бразовская Н.Г., Калюжин В.В. Маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):177–186. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-177-186>.

Markers of gastrointestinal diseases

Ostanko V.L.¹, Kalacheva T.P.¹, Kulumaeva K.A.¹, Li N.A.², Beloborodova E.V.¹,
Purlik I.L.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Brazovskaya N.G.¹, Kalyuzhin V.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Regional Oncology Center

115, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The lifestyle of people nowadays and poor diet are factors affecting the increasing incidence of digestive diseases in people all over the world. The search for new methods of early diagnosis of the disease is an urgent issue of modern

✉ Калачева Татьяна Петровна, tatyana-kalachyova@yandex.ru

medicine. In the last decade, much attention has been paid to various biological markers that can be used to assess the risk of disease development, the response to therapy, and the possible development of complications. Biomarkers in clinical medicine can be used as additional tools not only to improve early diagnosis of gastrointestinal diseases but also to assess the effectiveness of therapy.

The aim of this lecture was to analyze and systematize biomarkers in various gastrointestinal diseases.

Keywords: biomarker, atrophic gastritis, inflammatory bowel disease, pancreatic cancer, fecal calprotectin, fatty acid-binding protein, microRNA

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

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kulumaeva K.A., Li N.A., Beloborodova E.V., Purlik I.L., Kalyuzhina E.V., Brazovskaya N.G., Kalyuzhin V.V. Markers of gastrointestinal diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):177–186. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-177-186>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов пищеварения – социально значимая проблема, так как уровень заболеваемости и смертности населения ежегодно растет. Данные Росстата за 2022 г. показали, что смертность от болезней органов пищеварения в Российской Федерации составляет 70,4 на 100 тыс. населения. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к середине XXI в. болезни пищеварительной системы будут занимать ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности (<https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2014.pdf>). Одна из причин этого роста заключается в образе жизни современного человека: снижении физической активности, нерациональном питании, вредных привычках, стрессе [1].

Рост у населения болезней органов пищеварения привел к тому, что в последнее время усилия врачей направлены на выявление специфических особенностей заболевания и применение инструментов для разработки персонализированной медицины, обеспечивающей выбор наиболее эффективного и безопасного лечения для каждого пациента. Необходимость совершенствования подхода к отдельному пациенту с учетом точной характеристики его патологического состояния или его реакции на конкретное лечение является приоритетной целью персонализированной медицины [2].

Ключевым звеном концепции персонализированной медицины выступают биомаркеры. Они играют важную роль, улучшая раннее выявление пациентов из группы риска, повышая точность диагноза и облегчая выбор наилучшего терапевтического вмешательства. Кроме того, биомаркеры

имеют решающее значение для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе заболеваний, способствуя выявлению потенциальных новых терапевтических мишеней. Биомаркер – это преимущественно белок сыворотки крови, который с характерной частотой встречается при различных нарушениях, а также используется как индикатор ответа на терапию [3].

Биомаркеры использовались в клинической медицине на протяжении десятилетий. Так, еще в 2001 г. рабочая группа по биомаркерам Национального института здоровья США установила следующее понятие: «Биомаркер – это объективно измеренная или оцененная иным способом характеристика нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответа на вмешательство» [4].

Согласно номенклатуре Biomarkers Definitions Working Group (2001), биомаркеры классифицируются на три типа:

- тип 0 отражает естественный ход заболевания и коррелирует с известными клиническими показателями в течение всей длительности заболевания;
- тип I отражает влияние терапии с учетом механизма действия лекарственного средства;
- тип II – суррогатные конечные точки, которые предсказывают клиническую эффективность или вред при использовании лекарственного средства.

Биомаркер должен отвечать требованиям концепции SMART, т. е. быть [5]:

S – specific and sensitive – чувствительным и специфичным;

M – measurable – измеряемым;

A – available and affordable – доступным;

R – responsive and reproducible – воспроизводимым;

T – timely – своевременным.

В соответствии с классификацией биомаркеров Рабочей группы по биомаркерам Food and Drug Administration (FDA) – National Institutes of Health (NIH) существуют различные типы в зависимости от их основного клинического применения: диагностические, мониторинговые, фармакодинамические, предиктивные (предсказывающие), прогностические, биомаркеры восприимчивости и безопасности (таблица) [6, 7].

Таблица

Типы биомаркеров, основанные на их основном клиническом применении [6, 7]	
Тип биомаркеров	Основные характеристики
Диагностические биомаркеры	Играют важную роль для постановки точного диагноза
Мониторинговые биомаркеры	В эту категорию входят биомаркеры, измеренные в разные моменты времени для оценки наличия и статуса заболевания. Колебания этих биомаркеров могут представлять собой инструмент для оценки прогрессирования заболеваний или эффективности терапевтического вмешательства
Фармакодинамические биомаркеры	Используются для доказательства того, что действие препарата на его ключевую мишень изменяет течение заболевания
Предиктивные (предсказывающие) биомаркеры	Позволяют предсказать ответ на терапию и (или) токсичность лекарственных препаратов
Прогностические биомаркеры	Помогают определить вероятность клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания
Биомаркеры восприимчивости / риска	Указывают на потенциальную возможность развития болезни у человека, у которого в настоящее время нет клинически выраженного заболевания. Основное различие между этой категорией и прогностическими биомаркерами заключается в том факте, что биомаркеры восприимчивости (риска) измеряются у лиц, не имеющих заболевания
Биомаркеры безопасности	Актуальность этих биомаркеров заключается в прогнозировании токсических побочных эффектов, вызванных лекарственными препаратами, медицинскими вмешательствами или воздействием агентов окружающей среды. Токсичность может быть отражена обнаружением биомаркера или изменениями уровня биомаркера, что облегчает необходимые действия для предотвращения необратимого повреждения, такие как коррекция дозы, прерывание лечения или начало специфической терапии

Биомаркеры измеряются, как правило, в следующих биологических материалах: кровь, моча и других тканях [3, 8]. К настоящему времени множество потенциальных маркеров – белков сыворотки крови были оценены на предмет возможного применения в

диагностике болезней. К сожалению, лишь единицы используются в клинической практике. При проведении оценки биомаркера важно сопоставление его уровня с клинической картиной и другими признаками [9, 10].

В последние годы все большее число исследований направлено на выявление высокочувствительных, высокоспецифичных и малоинвазивных биомаркеров. Безусловно, стоит отметить, что для биомаркеров, используемых в целях скрининга, желательна высокая чувствительность, в то время как высокая специфичность необходима для диагностики заболеваний [8, 11, 12].

БИОМАРКЕРЫ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия являются фоном, на котором могут возникнуть дисплазия и аденокарцинома. Обычно длительное время хронический атрофический гастрит протекает бессимптомно, в чем и заключается сложность ранней диагностики. Проведенные исследования продемонстрировали, что степень воспалительных и дистрофических изменений слизистой не коррелирует с наличием и выраженностью клинической симптоматики [13]. Независимо от наличия или отсутствия симптомов диспепсии должна проводиться ранняя диагностика хронического атрофического гастрита, поскольку это является профилактической мерой. В этой связи активно ведется поиск методов скрининга атрофического гастрита. Определение в сыворотке крови содержания пепсингенов и инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является оптимальным методом для этой цели [14].

Пепсиноген I (PG-I) синтезируется главными клетками слизистой оболочки желудка, и снижение его продукции является первым маркером атрофии. В случае тяжелого атрофического гастрита утрачиваются главные клетки, что ведет к снижению образования PG-I. В то же время уровень пепсиногена II (PG-II) остается относительно постоянным [15], так как PG-II секретируется не только железами дна, но и пилорическими железами антрального отдела желудка и железами Бруннера проксимального отдела двенадцатиперстной кишки. Таким образом, низкий уровень PG-I в сыворотке крови (≤ 70 нг/мл) и (или) низкое соотношение PG-I/PG-II ($\leq 3,0$) указывают на наличие хронического атрофического гастрита и высокий риск развития рака желудка [16]. В исследовании C.B. Conti и соавт. показано, что снижение уровня сывороточных пепсиногенов и уменьшение соотношения PG-I/PG-II – это признаки атрофических изменений слизистой оболочки желудка [17].

Специфичность и чувствительность лабораторного метода в диагностике хронического атрофического гастрита составляют 92,2–97,8% и 15–75% соответственно [18].

Другим биомаркером атрофии слизистой оболочки желудка является гастрин-17 (G-17). Он синтезируется и высвобождается G-клетками слизистой оболочки в ответ на прием пищи. G-17 стимулирует энтерохромаффиноподобные клетки (ECL) выделять гистамин, который дополнительно индуцирует выделение кислоты из париетальных клеток [19]. Нарушение кислотно-опосредованного ингибирования гастрина приводит к атрофическому гастриту, увеличению популяции ECL и париетальных клеток. G-17 также является пролиферативным и антиапоптотическим гормоном, который, как предполагается, играет важную роль в канцерогенезе желудка. Сообщалось, что у пациентов с раком желудка уровень G-17 в сыворотке крови выше, чем у пациентов без него [20]. Следовательно, исследование уровня G-17 в сыворотке крови может применяться с целью выявления лиц с высоким риском развития рака желудка.

Еще один важный показатель, который стоит рассмотреть – *H. pylori*: грамотрицательная бактерия с 4–8 жгутиками, расположенными полярно. Несмотря на то, что *H. pylori* не является как таковым биомаркером, так называемый хеликобактериоз имеет высокое прогностическое значение. Международное агентство по изучению рака (экспертная группа IARC) отнесло *H. pylori* к канцерогенам 1-го типа в 1994 г. [21]. Каскад канцерогенеза желудка, известный как каскад Р. Correa, представляет собой ступенчатый процесс: от нормального эпителия желудка до хронического неатрофического гастрита, хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии и рака [15]. Многие клинические испытания последних лет показали, что инфекция *H. pylori* связана с высоким риском развития рака желудка у пациентов с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией [17]. Также была выявлена прямая связь между снижением распространенности *H. pylori* в Западной Европе, США, Японии и уменьшением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка [21].

Остров патогенности *cag* (*cagPAI*) и его эффекторный белок – цитотоксин, ассоциированный с геном А (*cagA*), относят к фактору вирулентности *H. pylori*. На основании наличия или отсутствия гена *cagA* в геноме *H. pylori* можно разделить на *cagA*-положительные и *cagA*-негативные штаммы. Сообщается, что лица, инфицированные *cagA*-положительными штаммами *H. pylori*, подвержены большему риску развития язвы и рака желудка, нежели инфицирован-

ные *cagA*-негативными штаммами [22]. В недавнем исследовании К.М. Миерник и соавт., проведенном у 263 пациентов на Аляске, интактный *cagPAI* был выявлен у 150 (57%) штаммов *H. pylori*, которые оказались связанными с развитием более тяжелой патологии желудка. Из 12 штаммов *H. pylori*, выделенных от пациентов с раком желудка, 10 (83%) имели интактный *cagPAI* [23].

Кроме того, *H. pylori* выделяют вакуолизирующий цитотоксин А (*VacA*). Этот порообразующий цитотоксин может разрушать митохондрии и эндосомы, изменять проницаемость плазматической мембраны, а также способствовать апоптозу в клетках, влияя на активность митохондрий. Хотя все штаммы *H. pylori* обладают геном *vacA*, некоторые виды бактерий имеют изменения в последовательности нуклеотидов, и пациенты, инфицированные штаммами, содержащими варианты *vacA s1*, *i1* или *m1*, имеют повышенный риск развития рака желудка [24].

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

Нарушение деятельности барьерной функции кишечника играет центральную роль в патогенезе хронического воспаления кишечника. Изменяются плотные соединения и увеличивается частота событий апоптоза. Эти дефекты барьера объясняются повышенной активностью провоспалительных цитокинов, которые высоко экспрессируются в хронически воспаленном кишечнике [25]. Вопрос о том, играют ли изменения проницаемости эпителия у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) первичную роль в патогенезе заболевания или имеет место вторичный эффект в ответ на воспаление, все еще обсуждается. ВЗК с момента своего открытия демонстрируют рост заболеваемости и распространенности, в связи с чем вопрос поиска неинвазивных, качественных и при этом недорогих биомаркеров активности кишечного воспаления становится все более актуальным. Широко признанными маркерами ВЗК являются фекальные биомаркеры. Фекальные маркеры – это группа веществ, которые вырабатываются при воспалении слизистой оболочки кишечника. Самыми многообещающими маркерами являются: фекальный кальпротектин, белок, связывающий жирные кислоты (FABP), зонулин и эозинофильный нейротоксин [26].

Белки, связывающие жирные кислоты (Fatty Acid-Binding Protein, FABP) – это семейство транспортных белков для жирных кислот и различных липофильных веществ. Эти белки облегчают перенос жирных кислот между внеклеточными и внутриклеточными мембранами. С учетом тропности к тканям,

выделяют следующие белки, связывающие жирные кислоты: адипоцитарный (А), эпидермальный (Е), кардиальный и мышечный (Н), тонкокишечный (І), печеночный (L), толстокишечный (ІІ), мозговой (В) и тестикулярный (Т) [27].

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (І-FABP), присутствует исключительно в энтероцитах всей тонкой кишки. Этот небольшой цитозольный белок массой 15 кДа быстро появляется в кровотоке после повреждения эпителиальных клеток кишечника. І-FABP экспрессируется в зрелых энтероцитах, а не в криптах. Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты в физиологических условиях, достаточно низкий. Н. Funaoka и соавт. определили, что значение концентрации І-FABP в сыворотке у здоровых людей составляет 2,0 нг/мл и меньше [28]. Его количество увеличивается в ответ на повреждение клеточной мембраны эпителия тонкой кишки [29]. І-FABP в течение нескольких часов после повреждения тканей циркулирует в крови и затем выводится из организма. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, измеряется в сыворотке (или плазме), в моче и копрофильtrate [26]. В ряде исследований показано, что повышение концентрации І-FABP в сыворотке крови или моче ассоциировано с нарушением кишечной проницаемости и может быть маркером ранней диагностики ВЗК, целиакии и ишемического колита.

Так, данные, полученные в ходе исследования М.Р. Adriaanse и соавт., свидетельствуют о том, что сывороточный І-FABP является ранним маркером энтеропатии, вызванной глютенном, у пациентов с целиакией [30]. Кроме того, он изучался как маркер механической (странгуляционной) непроходимости тонкой кишки и некротизирующего энтероколита. В исследовании М. Schurink и соавт. было продемонстрировано, что анализ уровня белка, связывающего жирные кислоты в кишечнике, плазме, позволяет выявить пациентов с некротическим энтероколитом среди недоношенных детей с неспецифическими симптомами. Более того, у пациентов с некротическим энтероколитом повышение концентрации І-FABP является предиктором развития осложнения заболевания на первых стадиях. Его самые высокие уровни присутствуют в течение первых 24 ч после появления симптомов, а затем постепенно снижаются [31].

Следующим биомаркером повреждения слизистой оболочки кишечника является зонулин – аналог холерного токсина. Он синтезируется в печени и эпителиальных клетках кишечника [32]. В 2000 г. исследовательская группа А. Fasano сообщила об открытии зонулина, человеческого белкового аналога токсина *Zonula occludens toxin*, полученного из холерного

вибриона, регулирующего параклеточную проницаемость [33]. Основным регулятором высвобождения зонулина в кишечнике является хемокиновый рецептор 3-го типа (CXCR3), который представляет собой рецептор воспалительных хемокинов. Основная роль хемокинового рецептора 3-го типа заключается в индуцировании хемотаксиса, клеточной миграции и адгезии иммунных клеток. Также известно, что CXCR3 присутствует в собственной пластинке кишечника и эпителиальных клетках, и его экспрессия повышена у пациентов с целиакией или ВЗК [34]. Повышенные уровни зонулина, связанные с нарушением барьерных функций слизистой оболочки, были также описаны при синдроме раздраженного кишечника и некротизирующем энтероколите [35]. Степень изменения концентрации зонулина в различных биологических средах (кровь, кал) не всегда совпадает и зависит от формы патологии. Например, у больных язвенным колитом сывороточный зонулин более предпочтителен как маркер повышенной проницаемости кишки, нежели фекальный. У ВИЧ-серопозитивных пациентов с гастроинтестинальными симптомами, напротив, уровень фекального зонулина значительно превышает плазменный [36].

Еще один маркер кальпротектин – противомикробный, иммуномодулирующий и антипролиферативный белок с массой 36 кДа, входящий в семейство белков S100. Он содержится в мембранах макрофагов, в цитоплазме нейтрофилов, в моноцитах, а также в эпителиальных клетках слизистой оболочки. Впервые кальпротектин был описан в 1980 г. Он представляет собой гетеродимер, состоящий из белков S100A8 и S100A9. Антимикробные эффекты кальпротектина связаны с его способностью хелатировать ионы металлов. А его концентрация в кале примерно в 6 раз выше, чем в плазме [37]. Этот белок устойчив во внешней среде и сохраняется в кале до 7 сут. У здоровых лиц кальпротектин в кале определяется в малых количествах [6].

Содержание кальпротектина в различных биоматериалах организма прямо пропорционально степени воспаления. Определение уровня фекального кальпротектина используется как один из диагностических критериев ВЗК. Неспособность контролировать воспалительную активность при ВЗК связана как с ухудшением качества жизни пациентов, так и с худшими долгосрочными исходами (повышенный риск канцерогенеза толстой кишки). Следовательно, предотвращение клинического рецидива и долгосрочное поддержание ремиссии имеют большое значение [37]. Согласно последней концепции, клиническая ремиссия должна сопровождаться биологическими и эндоскопическими доказательствами

отсутствия воспалительной активности слизистой оболочки у пациентов с ВЗК. На биологическую неактивность может указывать отсутствие маркеров воспаления в периферической крови или кале (кальпротектин), тогда как заживление слизистой оболочки является наиболее приемлемой эндоскопической целью. Обычно используемые биомаркеры, такие как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов, не обладают приемлемой чувствительностью и специфичностью. Фекальный кальпротектин обладает высокой отрицательной прогностической ценностью при исключении ВЗК у недиагностированных пациентов с симптомами и высокой чувствительностью к диагностике заболевания [38]. В метаанализе Т. Rokkas и соавт. было продемонстрировано, что для уровня фекального кальпротектина при ВЗК, равном 50 мкг/г, достигнута наилучшая чувствительность (90,6%), тогда как наилучшая специфичность (78,2%) обнаружена при уровнях >100 мкг/г [39]. Таким образом, постепенно появляется все больше доказательств того, что оценка фекального кальпротектина может быть полезной для мониторинга активности заболевания и ответа на терапию, а также для прогнозирования рецидива.

МикроРНК (miRNAs) находятся в центре внимания многих научных групп в течение последних 10 лет. Значительный уровень научных доказательств подчеркивает функциональную роль и потенциальную ценность малых молекул РНК. МикроРНК – это небольшие некодирующие РНК, состоящие из 18–25 нуклеотидов. В настоящее время miRNAs исследуются в качестве биомаркеров ВЗК [40]. Во-первых, хорошо известно, что микроРНК являются функциональными молекулами, в которых могут происходить нарушения на ранних стадиях течения заболевания. Во-вторых, дерегулирование микроРНК может вызывать значительные изменения в экспрессии генов и способствовать развитию воспалительных и неопластических состояний. В-третьих, микроРНК – это уникальные молекулы с невероятной устойчивостью к деградации [41]. Различные исследования неоднократно показывали, что ВЗК связаны с изменениями экспрессии микроРНК в слизистой оболочке толстой кишки. В дополнение к их потенциальной роли в мониторинге активности заболевания, будь то клиническая, биохимическая или эндоскопическая активность [40], микроРНК также могут использоваться в качестве предикторов ответа на терапию. При оценке пациентов с тяжелым язвенным колитом, которые не реагировали на начальную терапию кортикостероидами, I. Morilla и соавт. идентифицировали 15 микроРНК, связанных с ответом на кортикостероиды, шесть микроРНК – на

инфликсимаб, четыре микроРНК – на циклоспорин, тем самым подчеркивая роль микроРНК как предиктора ответа на терапию при ВЗК [41].

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Заболевания печени на протяжении многих лет – основная причина смерти от болезней органов пищеварения в России. Ежегодно в мире от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) умирает около 2 млн человек (Global Cancer Statistics 2022).

К основным факторам поражения печени относят воздействие алкоголя и лекарственных препаратов, инфицирование вирусами гепатитов А, В, С, D, Е, а также метаболические нарушения. Согласно данным изученной литературы, более половины пациентов, злоупотребляющих алкоголем, страдают токсическим поражением печени, в дальнейшем циррозом печени, а через 10 лет от начала злоупотребления алкоголем – ГЦК [42]. По данным ВОЗ, распространенность ожирения увеличилась с 4,6% в 1980 г. до 14,0% в 2020 г. В связи с чем неудивителен рост частоты неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В 2020 г. был введен новый термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» [43]. Рост заболеваний печени ведет к необходимости поиска новых методов ранней диагностики. Для оценки патологического состояния и прогрессирования заболевания может использоваться ряд сывороточных биомаркеров.

Перспективными биомаркерами для диагностики повреждения печени, которые были поддержаны FDA, являются: общий цитокератин 18 (K18), глутаматдегидрогеназа (GLDH) и микроРНК-122 (miR-122) [44]. В исследовании R.J. Church и соавт. была выявлена положительная корреляция между активностью GLDH и активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ). Уровни K18 и miR-122 также положительно коррелировали с активностью АЛТ. Это позволяет предположить, что эти биомаркеры положительно связаны с цитолитическим синдромом [45].

Клиническим стандартом для оценки повреждения печени является измерение уровня АЛТ и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови, отражающее повреждение гепатоцитов, приводящее к выбросу этих ферментов в кровь. Несмотря на широкое клиническое применение, эти тесты имеют важные ограничения. Во-первых, ферменты не являются абсолютно специфичными для гепатоцитов. АСТ экспрессируется в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках, головном мозге, поджелудочной железе, легких. АЛТ – внутриклеточный фермент, который преимущественно находится в клетках печени, почках, с незначительными количествами в

сердце и скелетных мышцах. Во-вторых, ферменты печени не всегда отражают всю тяжесть заболевания [46]. Данные исследования Н.Р. Llewellyn и соавт. демонстрируют, что панель, состоящая из нескольких биомаркеров (GLDH, K18 и miR-122), позволяет дифференцировать пациентов с мышечными дистрофиями и пациентов с патологией печени, тем самым демонстрируя значительные преимущества по сравнению с измерением АЛТ [44].

MiR-122 – это наиболее распространенная специфичная для печени микроРНК (составляет 70% от общего пула микроРНК печени), существующая в двух зрелых изоформах: miR-122-3p и miR-122-5p. Дефицит miR-122 приводит к воспалению, холестазу и, в конечном счете, фиброзу печени. MiR-122 регулирует путь синтеза и окисления холестерина и жирных кислот, а также участвует в пролиферации и дифференцировке гепатоцитов. M.I. Kan Changez и соавт. в своем исследовании показали, что у пациентов с НАЖБП, страдающих ожирением, наблюдается более высокая экспрессия miR-122-5p в печени [47]. Стоит обратить внимание, что уровень miR-122 в печени повышается на ранних стадиях развития неалкогольной жировой болезни печени, а затем постепенно снижается с прогрессированием неалкогольного стеатогепатита и развитием фиброза [47].

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания поджелудочной железы являются серьезной проблемой для системы здравоохранения в XXI в. К факторам риска поражения поджелудочной железы относятся: употребление пищи с большим количеством жиров, избыточная масса тела, ожирение, а также злоупотребление алкоголем и курение. Во всем мире в течение последних нескольких десятилетий ожирение является актуальной медико-социальной проблемой, которая приобрела характер неинфекционной пандемии [48]. Ожирение статистически достоверно относится к факторам риска развития рака поджелудочной железы (РПЖ).

Метаанализ, представленный D. Aune и соавт. в 2021 г., в который были включены 10 проспективных исследований с 1 693 657 участниками, показал, что увеличение индекса массы тела на 5 кг/м² ассоциировано с ростом относительного риска острого панкреатита на 18% (95%-й ДИ: 1,03–1,35), а увеличение окружности талии на 10 см повышает его риск на 36% (95%-й ДИ: 1,29–1,43) [49].

Важно понимание механизмов, с помощью которых ожирение влияет на начало и прогрессирование заболеваний поджелудочной железы. Основными механизмами является усиление воспаления и некро-

за из-за увеличения количества внутри- и перипанкреатического жира. Было высказано предположение, что, как и при панкреатите, создание воспалительного микроокружения приводит к росту онкогенно трансформированных клеток, способствуя привлечению иммунных клеток, вызывающих развитие опухоли [48]. Сложность ранней диагностики РПЖ заключается в том, что заболевание обычно длительно протекает бессимптомно, и потому выявляется поздно, когда лечение уже неэффективно, способствуя плохим результатам выживания. В качестве вспомогательных тестов для скрининга, диагностики РПЖ все чаще в исследованиях концентрируется внимание на необходимости поиска потенциальных сывороточных биомаркеров.

CA19-9 – тетрасахарид, экспрессирующийся на поверхности раковых клеток. Это наиболее известный серологический биомаркер, используемый в диагностике РПЖ. Первоначально он был описан в 1979 г. как опухолевый антиген, распознаваемый моноклональным антителом NS19-9 в клеточной линии колоректального рака [50]. CA19-9 относится к антигенам группы крови Льюиса (Lewis), и он экспрессируется только у тех пациентов, которые принадлежат к группам крови Льюиса (α - β +) или (α + β -). Около 5–10% населения имеют фенотип Le (α - β -), в котором отсутствует необходимый для выработки CA19-9 фермент – 1,4-фукозилтрансфераза. Известно, что уровень CA19-9 повышен только у 70–80% пациентов с РПЖ. При этом нормальный уровень CA19-9 не исключает РПЖ [51]. Онкомаркер CA19-9 обладает низкой специфичностью для РПЖ, поскольку он также повышается при раке толстой кишки, желудка, печени, легких и яичников. Также в различных исследованиях было продемонстрировано, что уровень CA19-9 повышен при доброкачественных состояниях, таких как хронический панкреатит, киста поджелудочной железы, обструкция желчевыводящих путей и холангит [52]. Верхний диапазон CA19-9 составляет более 37–40 Ед/мл. Установлено, что 80–90% пациентов с РПЖ III–IV стадии имеют уровни CA19-9 > 100 Ед/мл, а пациенты с I–II стадиями опухоли имеют более низкие значения CA19-9 [53].

Согласно данным литературы, гораздо значительнее уровень CA19-9 повышается при РПЖ, нежели при хроническом панкреатите. В связи с чем для дифференциальной диагностики онкопатологии и хронического панкреатита необходимо использовать более высокие пороговые значения (>100 Ед/мл) [54]. В своей работе Y. Liang и соавт. выявили, что у пациентов с РПЖ при уровне CA19-9 в сыворотке крови ≥ 1000 Ед/мл наблюдается метастазирование в лимфатические узлы [55].

Наконец, рассмотрим сывороточный онкомаркер СА242, представляющий собой углеводный антиген, содержащий сиаловую кислоту [56]. Повышенная концентрация СА242 в сыворотке крови >20 Ед/мл обнаруживается при РПЖ (чувствительность варьирует от 41 до 75% и специфичность составляет 85–95%), тогда как при доброкачественных заболеваниях уровень онкомаркера повышается незначительно [11]. СА242 обладает следующими преимуществами по сравнению с СА19-9: более высокой специфичностью при диагностике РПЖ, а также его уровень не зависит от экспрессии антигенов Льюиса [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждаемые биомаркеры могут использоваться в качестве дополнительных инструментов, способных не только обеспечить своевременное распознавание заболеваний желудочно-кишечного тракта, но повысить точность оценки эффективности проводимой терапии. При этом необходимо учитывать, что клиническая значимость различных исследований в целом ограничена, учитывая, что они фокусируются на отдельных биомаркерах, представляющих только один из нескольких признаков в рамках конкретного патологического состояния. В связи с чем одним из перспективных подходов было бы объединение множества маркеров в мультимаркерную панель для повышения их диагностической и прогностической ценности, что позволило бы улучшить ведение конкретного случая.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Еганиян Р.А., Кушунина Д.В., Калинина А.М. Актуальность и результативность раннего выявления заболеваний органов пищеварения при диспансеризации взрослого населения России. *Профилактическая медицина*. 2017;20(3):22–27. DOI: 10.17116/profmed201720322-27.
- Adamcova M., Šimko F. Multiplex biomarker approach to cardiovascular diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(7):1068–1072. DOI: 10.1038/aps.2018.29.
- Ranjbar R., Ghasemian M., Maniati M., Khatami S.H., Jamali N., Taheri-Anganeh M. Gastrointestinal disorder biomarkers. *Clinica Chimica Acta*. 2022;530:13–26. DOI: 10.1016/j.cca.2022.02.013.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
- Садвакас А.С. Современные концепции идеальных биомаркеров в медицине. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2014;5(31):230–231.
- Козлова И.В., Кудишина М.М., Пахомова А.Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;157(9):4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016. Predictive Biomarker. 2016.URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK402283/> Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD).
- Варванина Г.Г., Лесько К.А., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Малых М.В., Носкова К.К. и др. Диагностическое значение биомаркеров и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(4):12–21. DOI: 10.17116/dokgastro20211004112.
- Fu S., Wu D., Jiang W., Li J., Long J., Jia C. et al. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10:1667. DOI: 10.3389/fphar.2019.01667.
- Конради А.О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(3):6–16. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-6-16.
- Baniak N., Senger J.L., Ahmed S., Kanthan S.C., Kanthan R. Gastric biomarkers: a global review. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1):212. DOI: 10.1186/s12957-016-0969-3.
- Durães C., Almeida G.M., Seruca R., Oliveira C., Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer: prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Archiv*. 2014;464(3):367–378. DOI: 10.1007/s00428-013-1533-y.
- Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей. *Медицинский совет*. 2021;(15):164–174. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-15-164-174.
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Перетятко О.В., Пуликов А.С., Барон И.И. Структура слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношениями пепсиногенов в сыворотке крови. *Медицинский совет*. 2018;(14):114–117. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-14-114-117.
- Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л., Никонов Е.Л. Инфекция *Helicobacter pylori*: место серологической и культуральной диагностики в клинических рекомендациях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(8):496–501. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-8-496-501.
- Tu H., Sun L., Dong X., Gong Y., Xu Q., Jing J. et al. A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific Circulating Biomarkers for Gastric Cancer Risk Assessment: A Multi-Phase Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(5):704–715. DOI: 10.1038/ajg.2017.55.
- Conti C.B., Agnesi S., Scaravaglio M., Masseria P., Dinelli M.E., Oldani M. et al. Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2149. DOI: 10.3390/ijerph20032149.
- Куваев Р.О., Кашин С.В., Никонов Е.Л., Itoh T., Gotoda T., Gono K. Ранний рак желудка: современные методики скрининга, эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(3):44–51.
- Duan S., Rico K., Merchant J.L. Gastrin: from physiology to

- gastrointestinal malignancies. *Function (Oxford, England)*. 2021;3(1):zqab062. DOI: 10.1093/function/zqab062.
20. Shen H., Xiong K., Wu X., Cheng S., Lou Q., Jin H. et al. The diagnostic value of serum gastrin-17 and pepsinogen for gastric cancer screening in eastern China. *Gastroenterology Research and Practice*. 2021; 2021: 6894248. DOI: 10.1155/2021/6894248.
 21. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. *Helicobacter pylori*: клиническое значение и принципы диагностики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):119–129. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-119-129.
 22. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7430. DOI: 10.3390/ijms21197430.
 23. Miernyk K.M., Bruden D., Rudolph K.M., Hurlburt D.A., Sacco F., McMahon B.J. et al. Presence of cagPAI genes and characterization of vacA s, i and m regions in *Helicobacter pylori* isolated from Alaskans and their association with clinical pathologies. *Journal of Medical Microbiology*. 2020;69(2):218–227. DOI: 10.1099/jmm.0.001123.
 24. Muzahed. *Helicobacter pylori* oncogenicity: mechanism, prevention, and risk factors. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:1–10. DOI: 10.1155/2020/3018326.
 25. Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: интестинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):155–160. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160.
 26. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Ни А.Н., Сергеева Е.В. Фекальные биомаркеры: диагностическая значимость и перспективы при аллергических заболеваниях желудочнокишечного тракта. *Медицинский оппонент*. 2022;4(20):42–48.
 27. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):29–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33.
 28. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Rinsho Byori the Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2010;58(2):162–168.
 29. Ливзан М.А., Гаус О.В. Содержание фекального зонулина – биомаркер синдрома кишечной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника (обзор и результаты пилотного исследования). *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(3):47–55. DOI: 10.17116/dokgastro20211003147.
 30. Adriaanse M.P., Leffler D.A., Kelly C.P., Schuppan D., Najarian R.M., Goldsmith J.D. et al. Serum I-FABP detects gluten responsiveness in adult celiac disease patients on a short-term gluten challenge. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(7):1014–1022. DOI: 10.1038/ajg.2016.162.
 31. Schurink M., Kooy E.M., Hulzebos C.V., Kox R.G., Groen H., Heineman E. et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0121336.
 32. Veres-Székely A., Szász C., Pap D., Szebeni B., Bokrossy P., Vannay Á. Zonulin as a potential therapeutic target in microbiota-gut-brain axis disorders: encouraging results and emerging questions. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7548. DOI: 10.3390/ijms24087548.
 33. Fasano A., Not T., Wang W., Uzzau S., Berti I., Tommasini A. et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease. *Lancet*. 2000;355(9214):1518–1519. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02169-3.
 34. Haghbin M., Rostami-Nejad M., Forouzesh F., Sadeghi A., Rostami K., Aghamohammadi E. et al. The role of CXCR3 and its ligands CXCL10 and CXCL11 in the pathogenesis of celiac disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e15949. DOI: 10.1097/MD.00000000000015949.
 35. Rezazadegan M., Soheilipour M., Tarrahi M.J., Amani R. Correlation Between Zinc Nutritional Status with Serum Zonulin and Gastrointestinal Symptoms in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(8):3632–3638. DOI: 10.1007/s10620-021-07368-6.
 36. Zhang Y.G., Xia Y., Lu R., Sun J. Inflammation and intestinal leakiness in older HIV+ individuals with fish oil treatment. *Genes & Diseases*. 2018;5(3):220–225. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.07.001.
 37. Li J., Xu M., Qian W., Ling F., Chen Y., Li S. et al. Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1186665. DOI: 10.3389/fphys.2023.1186665.
 38. Ayling R.M., Kok K. Fecal calprotectin. *Advances in Clinical Chemistry*. 2018;87:161–190. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.07.005.
 39. Rokkas T., Portincasa P., Koutroubakis I.E. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018;27(3):299–306. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.pti.
 40. Cordes F., Demmig C., Bokemeyer A., Brückner M., Lenze F., Lenz P. et al. MicroRNA-320a monitors intestinal disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2020;11(3):e00134. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000134.
 41. Morilla I., Uzzan M., Laharie D., Cazals-Hatem D., Denost Q., 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(5):905–913. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.068.
 42. Teschke R. Alcoholic liver disease: alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018;6(4):106. DOI: 10.3390/biomedicines6040106.
 43. Zeng M., Chen L., Li Y., Mi Y., Xu L. Problems and challenges associated with renaming non-alcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023;3(3):105–113. DOI: 10.1097/ID9.0000000000000085.
 44. Llewellyn H.P., Vaidya V.S., Wang Z., Peng Q., Hyde C., Pot-

- ter D. et al. Evaluating the sensitivity and specificity of promising circulating biomarkers to diagnose liver injury in humans. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2021;181(1):23–34. DOI: 10.1093/toxsci/kfab003.
45. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Fontana R.J. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Journal of Hepatology*. 2019;69(2):760–773. DOI: 10.1002/hep.29802.
46. Lehmann-Werman R., Magenheimer J., Moss J., Neiman D., Abraham O., Piyanzin S. et al. Monitoring liver damage using hepatocyte-specific methylation markers in cell-free circulating DNA. *JCI Insight*. 2018;3(12):e120687. DOI: 10.1172/jci.insight.120687.
47. Kan Changez M.I., Mubeen M., Zehra M., Samnani I., Abdul Rasool A., Mohan A. et al. Role of microRNA in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a comprehensive review. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(9):3000605231197058. DOI: 10.1177/03000605231197058.
48. Lilly A.C., Atsaturou I., Golemis E.A. Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2023;80(8):206. DOI: 10.1007/s00018-023-04855-z.
49. Aune D., Mahamat-Saleh Y., Norat T., Riboli E. High Body Mass Index and Central Adiposity Is Associated with Increased Risk of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(4):1249–1267. DOI: 10.1007/s10620-020-06275-6.
50. O'Neill R.S., Stoita A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(26):4045–4087. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.4045.
51. Pereira S.P., Oldfield L., Ney A., Hart P.A., Keane M.G., Pandol S.J. et al. Early detection of pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5(7):698–710. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30416-9.
52. Binicier O.B., Pakoz Z.B. CA 19-9 levels in patients with acute pancreatitis due to gallstone and metabolic/toxic reasons. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2019;65(7):965–970. DOI: 10.1590/1806-9282.65.7.965.
53. Lee T., Teng T.Z.J., Shelat V.G. Carbohydrate antigen 19-9-tumor marker: Past, present, and future. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020;12(12):468–490. DOI: 10.4240/wjgs.v12.i12.468.
54. Janga L.S.N., Sambe H.G., Yasir M., Man R.K., Gogikar A., Nanda A. et al. Holistic Understanding of the Role of Carbohydrate Antigen 19-9 in Pancreatic Cancer Screening, Early Diagnosis, and Prognosis: A Systematic Review. *Cureus Journal of Medical Science*. 2023;15(8):e44382. DOI: 10.7759/cureus.44382.
55. Liang Y., Chang S., Guo H., Man Q., Zang F., Gao S. Presence of tumor deposits is an indicator of poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *The American Journal of Cancer Research*. 2023;13(5):1970–1984.
56. Dong D., Jia L., Zhang L., Ma N., Zhang A., Zhou Y. et al. Periostin and CA242 as potential diagnostic serum biomarkers complementing CA19.9 in detecting pancreatic cancer. *Cancer Science*. 2018;109:2841–2851. DOI: 10.1111/cas.13712.
57. Gu Y.L., Lan C., Pei H., Yang S.N., Liu Y.F., Xiao L.L. Applicative value of sdrum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in diagnosis and prognosis for patients with pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(15):6569–6573. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6569.

Информация об авторах

Останко Валентина Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, valentina209@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9950-721X>

Калачева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, tatyana-kalachyova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4292-7723>

Кулумаева Карина Альбертовна – ординатор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, karina.kulumaeva12@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-5933-3873>

Ли Наталья Анатольевна – зав. отделением эндоскопии, Томский областной онкологический диспансер, г. Томск, nat.an.li@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5733-8561>

Белобородова Екатерина Витальевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, belobekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

Пурлик Игорь Леонидович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ, г. Томск, igor0812@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3757-0173>

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Бразовская Наталья Георгиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, brang@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0706-9735>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

(✉) Калачева Татьяна Петровна, tatyana-kalachyova@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.05.2024;
одобрена после рецензирования 15.05.2024;
принята к публикации 13.06.2024