

АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА КАК МАРКЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Ю.А. Халитова, Ю.В. Мякишева, А.А. Ерещенко

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия

Резюме

Во всем мире растет заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), которые представлены двумя основными нозологическими формами: язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Хотя этиология ВЗК не полностью изучена, они считаются иммунологически опосредованным заболеванием у генетически восприимчивых пациентов. С целью улучшения ранней диагностики воспалительных заболеваний кишечника, ведется активный поиск новых иммунологических маркеров. Это обусловлено тем, что в основе развития ВЗК лежит нарушение иммунного ответа на эндогенные антигены или микроорганизмы у генетически предрасположенных лиц, что делает иммунологические маркеры перспективным направлением для улучшения диагностики. В настоящее исследование включены 150 пациентов. Основную группу составили 100 пациентов колопроктологического отделения с ВЗК: 65 пациентов – с ЯК, среди которых было 42 (65%) мужчины и 23 (35%) женщины, их средний возраст составил $43,20 \pm 13,21$ лет; 35 пациентов с БК в стадии обострения, среди которых было 26 (74%) мужчин и 9 (26%) женщин, их средний возраст составил $38,34 \pm 12,13$ лет; 50 пациентов – контрольная группа, среди которых 27 (54%) мужчин и 23 (46%) женщины, их средний возраст составил $51,42 \pm 14,29$ лет. Все пациенты на момент обследования проживали на территории Самарской области. Диагноз ЯК или БК был установлен на основании результатов клинических, лабораторных, эндоскопических и гистопатологических исследований в соответствии с диагностическими критериями ВЗК. Всем обследованным проведен анализ панели антинейтрофильных цитоплазматических антител. Концентрация всех типов антител у пациентов с язвенным колитом имела статистически значимые различия от значений контрольной группы: ANCA к эластазе ($p < 0,001$), лактоферрину ($p < 0,001$), катепсину G ($p < 0,001$), миелопероксидазе ($p < 0,001$), лизоциму ($p < 0,001$), BPI ($p < 0,001$), протеиназе 3 ($p < 0,001$). В группе пациентов с болезнью Крона таких различий не обнаружено. На основании полученных нами данных, панели, включающие определение множества антител, представляются перспективным инструментом для дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита. Кроме того, они могут быть полезны для стратификации пациентов, позволяя распределить их по степени тяжести заболевания и оценивать риск развития осложнений.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к *Saccharomyces cerevisiae*.

DOI: 10.58953/15621790_2025_16_1-2_58

ANTI-NEUTROPHILIC CYTOPLASMATIC ANTIBODIES AS A MARKER OF INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES

Yu.A. Khalitova, Yu.V. Myakisheva, A.A. Ereshchenko

FSBEI HE «Samara State Medical University» MOH Russia, Samara, Russia

Summary

The incidence of inflammatory bowel diseases (IBD), which are represented by two main nosological forms: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is increasing worldwide. UC usually affects the large intestine, whereas CD can cover the entire gastrointestinal tract (GI tract), from the mouth to the anus. Although the etiology of IBD is not fully understood, it is considered an immunologically mediated disease in genetically susceptible patients. In order to improve the early diagnosis of inflammatory bowel diseases, an active search for new immunological markers is underway. This is due to the fact that the development of IBD is based on a violation of the immune response to endogenous antigens or microorganisms in genetically predisposed individuals, which makes immunological markers a promising direction for improving diagnosis. The study included 150 patients. Of these, the main group consisted of 100 coloproctology department patients with IBD: 65 patients with UC, including 42 (65%) men and 23 (35%) women, with an average age of 43.20 ± 13.21 years; 35 patients with acute CD, including 26 (74%) men and 9 (26%) women,

their average age was 38.34 ± 12.13 years; 50 patients were in the control group, including 27 (54%) men and 23 (46%) women, their average age was 51.42 ± 14.29 years. All patients lived in the Samara region at the time of the examination. The diagnosis of UC or CD was established on the basis of clinical, laboratory, endoscopic and histopathological results in accordance with the diagnostic criteria of IBD. A panel of antineutrophil cytoplasmic antibodies was analyzed. In patients with UC, a statistically significant positive ANCA result was obtained for elastase ($p < 0.001$), lactoferrin ($p < 0.001$), cathepsin G ($p < 0.001$), myeloperoxidase ($p < 0.001$), lysozyme ($p < 0.001$), BPI ($p < 0.001$), proteinase 3 ($p < 0.001$). Based on the data we have obtained, panels, including the determination of multiple antibodies, seem to be a promising tool for the differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. In addition, they can be useful for stratifying patients, allowing them to be classified according to the severity of the disease and assess the risk of complications.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, antineutrophil cytoplasmic antibodies, antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*.

Введение

На сегодняшний день актуальным является поиск биомаркёров, которые отражали бы фактическое развитие заболевания и, таким образом, играли бы важную роль в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1,2,3]. Вследствие этого правильная диагностика и точный мониторинг играют важную роль в лечении пациентов с ВЗК. Традиционно используемые лабораторные показатели, указывающие на системное воспаление, такие как СРБ или количество лейкоцитов, недостаточно чувствительны и специфичны для диагностики ВЗК или определения стратегии лечения. Согласно российским клиническим рекомендациями по ведению пациентов с ВЗК, диагноз болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК) как минимум должен быть основан на оценке клинических данных, результатов клинического и биохимического исследования крови, исследований кала, эндоскопических, гистологических и радиологических исследований [4, 5]. Однако эндоскопия и биопсия являются инвазивными, дорогостоящими исследованиями и сопряжены с риском осложнений [2]. Поэтому для дифференциации БК и ЯК, а также в качестве прогностических индикаторов рекомендуется использовать определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) [6–8]. Также комбинация тестов ANCA и ASCA позволяет провести быструю и неинвазивную дифференциальную диагностику [9–11].

Различают три основных типа окрашивания: цитоплазматический (cANCA), перинуклеарный (pANCA) и крапчатый (sANCA). Известно, что нейтрофилы человека содержат три типа гранул, каждый из которых содержит различные белки: азурофильные гранулы (протеиназа (PR3), миелопероксидаза (MPO), белок, повышающий бактерицидную проницаемость (BPI), эластаза (Elast), катепсин G (Cath G)); вторичные гранулы (лактоферрин (LF)), лизоцим (LYS)) и третичные гранулы (желатиназа). Антигены в любой из этих гранул являются потенциальными мишенями для ответа ANCA [12–14].

Цель данной работы — изучение концентрации антинейтрофильных цитоплазматических антител в сыворотке крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, проживающих на территории Самарской области.

Материалы и методы

Характеристика обследуемого контингента. Исследование проведено на базе кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, отделений Клиник СамГМУ (отделение колопроктологии клиники и кафедры госпитальной хирургии, эндоскопическое отделение, клинико-диагностическая лаборатория Клиник СамГМУ).

В исследование включены 150 пациентов. Из них основную группу составили 100 пациентов колопроктологического отделения с ВЗК: 65 пациентов — с ЯК, среди которых было 42 (65%) мужчины и 23 (35%) женщины, их средний возраст составил $43,20 \pm 13,21$ лет; 35 пациентов с БК в стадии обострения, среди которых было 26 (74%) мужчин и 9 (26%) женщин, их средний возраст составил $38,34 \pm 12,13$ лет; 50 пациентов — контрольная группа (клинически здоровые лица), среди которых 27 (54%) мужчин и 23 (46%) женщины, их средний возраст составил $51,42 \pm 14,29$ лет. Все пациенты на момент обследования проживали на территории Самарской области.

При отборе пациентов с ЯК и БК использовали следующие критерии включения: верифицированный диагноз ЯК и БК, подтвержденный результатами лабораторных и клинических методов диагностики, в том числе гистологическим исследованием биоптатов; отсутствие сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению обследования; возраст пациентов от 16 до 80 лет; пациенты обоих полов; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: неподтвержденный диагноз; возраст менее 16 лет или более 80 лет; сопутствующие заболевания органов сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, мочевыделительной систем; беременность; наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время; прием пациентами селективных иммунодепрессантов; отягощенный наследственный анамнез; наличие психической патологии в анамнезе, препятствующей участию пациента в исследовании; несоблюдение клинических назначений; отказ от участия в исследовании.

Исследование проведено согласно этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, разработанным Всемирной Медицинской Ассоциацией (Хельсинкская декларация) и с согласия комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 202 от 09.10.2019). От всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на предоставление генетического материала для исследования, а также на обработку, систематизацию, хранение и использование персональных данных.

Лабораторные исследования. Определение концентрации ANCA в крови пациентов с изучаемой патологией проводили методом ИФА (анализатор «ImmunoChem-2100», США) с использованием наборов «ANCA combi» («Orgentec», США). В ходе исследова-

ния проводили определение в крови пациентов концентрации ANCA к компонентам цитоплазмы нейтрофилов, включая антигены-мишени: эластазу (ELAST), лактоферрин (LACT), катепсин G (CAT), миелопроксидазу (MPO), лизоцим (LYS), белок, повышающий бактерицидную проницаемость (BPI), протеиназу 3 (PR3), которые являются наиболее специфическими для язвенного колита.

Статистика. С целью статистической обработки полученных данных использовались компьютерные программы «SPSS 25 PS IMAGO 4.0» (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54), MedCalc 17.2, StatTech v. 4.4.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Для сравнения количественных признаков в изучаемых группах был использован ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Сравнения данных групп выполняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. «Скрипичные» графики (violinplots), или графики типа виолончель построены в пакете R, модуль ggplot2.

Результаты исследования

Отметим, что концентрация всех типов антител у пациентов с язвенным колитом при данном подходе имела статистически значимые различия от значений контрольной группы (Табл. 1). В группе пациентов с болезнью

Таблица 1.

Профиль ANCA у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

ANCA	КГ Me (Q1–Q3) n=50	ЯК Me (Q1–Q3) n=65	БК Me (Q1–Q3) n=35	p К–У	p КГ–ЯК	p КГ–БК	p ЯК–БК
ANCA BPI, Ед/мл	0,21 (0,12–0,32)	0,35 (0,20–1,05)	0,23 (0,17–0,33)	<0,001	<0,001	0,144	0,003
ANCA CAT, Ед/мл	0,26 (0,14–0,35)	0,35 (0,26–0,89)	0,27 (0,22–0,35)	<0,001	<0,001	0,458	0,005
ANCA ELAST, Ед/мл	0,23 (0,12–0,54)	0,33 (0,23–1,20)	0,23 (0,22–0,48)	<0,001	<0,001	0,214	0,017
ANCA LACT, Ед/мл	0,15 (0,12–0,22)	0,30 (0,15–1,93)	0,18 (0,13–0,46)	<0,001	<0,001	0,213	0,010
ANCA LYS, Ед/мл	0,11 (0,04–0,35)	0,50 (0,20–0,81)	0,17 (0,14–0,38)	<0,001	<0,001	0,060	<0,001
ANCA MPO, Ед/мл	0,09 (0,05–0,26)	0,38 (0,12–0,71)	0,12 (0,11–0,40)	<0,001	<0,001	0,061	0,009
ANCA PR3, Ед/мл	0,35 (0,15–0,47)	0,67 (0,20–1,80)	0,44 (0,20–0,71)	<0,001	<0,001	0,063	0,016

Me — медиана, Q1 — Q3 — первый — третий квартили, n — количество пациентов, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, КГ — контрольная группа, ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона, p К–У — коэффициент Краскела-Уоллиса, p К–ЯК, p К–БК, p ЯК–БК — межгрупповые сравнения, выполненные с помощью критерия Манна-Уитни

Крона различий не обнаружено. Однако при сравнении данных групп между собой получены достоверные различия в уровнях антител против лизоцима ($p < 0,001$).

Мы обнаружили, что в 9% случаев у пациентов с ЯК наблюдались достоверно значимые различия концентраций ANCA к трем антигенам, а в 18% случаев к двум антигенам. В дополнение, у 60% пациентов получены статистически значимые различия концентраций антител хотя бы к одному антигену ($p < 0,001$). При сравнении частот повышенных концентраций антител у пациентов с ВЗК достоверные отличия были получены для ANCA PR3, BPI, CAT, ELAST, LACT.

На рисунке 1 представлены «скрипичные» графики (violin plots) или графики типа виолончель. Они наглядно отражают плотность распределения данных, позволяя сопоставлять массив данных и выявлять «выбросы» и тенденции. Дополнительно точками показаны отдельные наблюдения.

Концентрации панели ANCA не коррелировали с тяжестью и локализацией ЯК. Однако часто у паци-

ентов с левосторонним колитом наблюдались повышенные концентрации антител против лактоферрина, эластазы, белка повышающего бактерицидную проницаемость и протеиназы 3 по сравнению с пациентами с тотальным колитом или проктитом ($p < 0,001$).

Выявлено, что только у 3 пациентов с БК наблюдались достоверные различия по панели ANCA, а именно к антителам против лактоферрина, белка повышающего бактерицидную проницаемость, катепсина G, что свидетельствовало о воспалительном процессе в толстой кишке.

Нами был проведен анализ ANCA в зависимости от наличия или отсутствия лабораторных маркеров воспаления у пациентов с ВЗК. Оценивались три основных лабораторных показателя крови для диагностики воспалительного процесса: СОЭ, количество лейкоцитов, уровень СРБ. В качестве критерия наличия воспаления в организме учитывали два или три повышенных значения данных показателей в крови пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

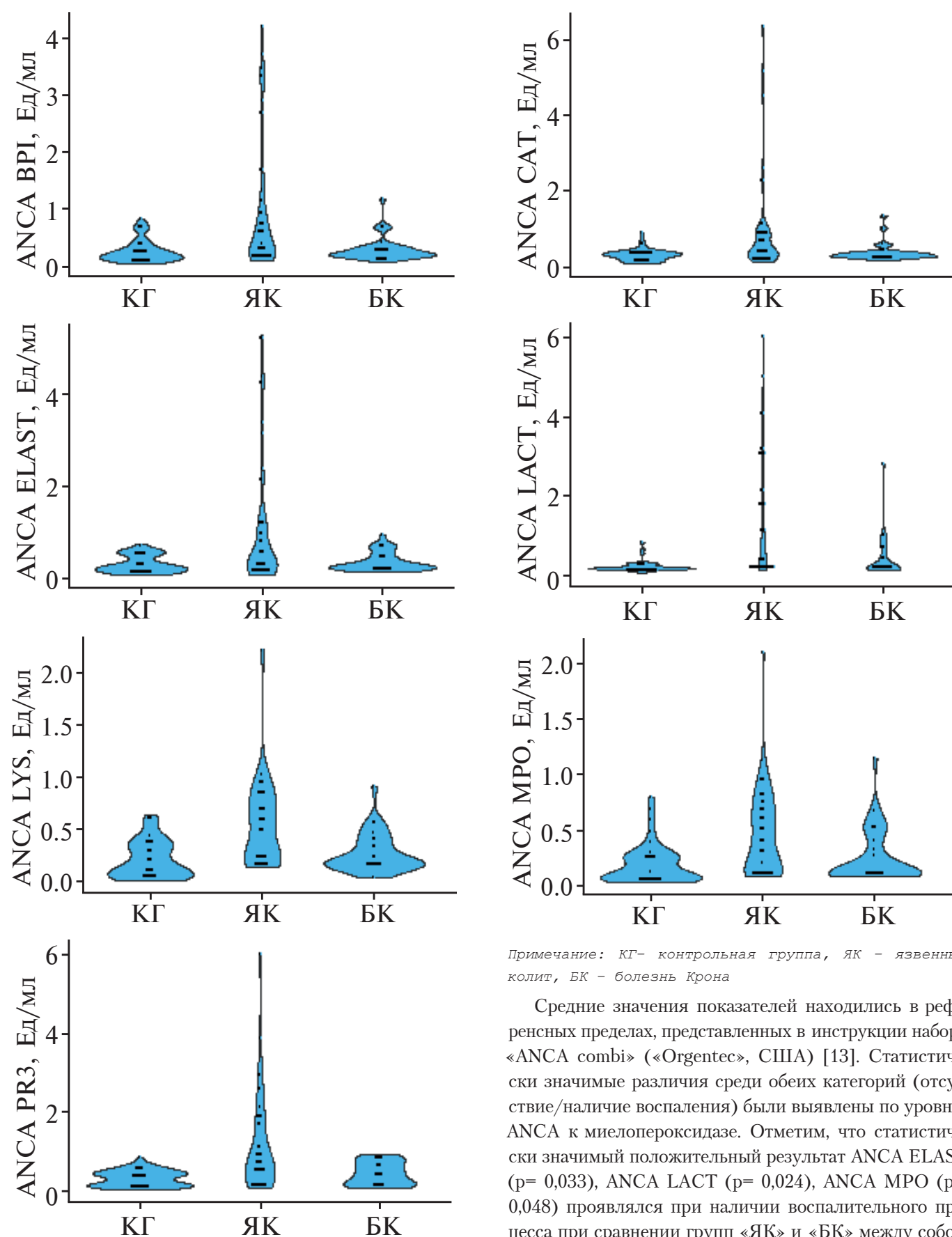
Концентрация ANCA у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и контрольной группы в зависимости от лабораторных маркеров воспаления

Показатель	Категория	Me	Q1–Q3	n	p
ANCA BPI, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,22	0,13–1,16	43	$p_{1-3} = 0,002$
	наличие при ВЗК	0,38	0,18–1,64	57	
	Контроль	0,22	0,12–0,32	50	
ANCA CAT, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,26	0,17–1,02	43	0,080
	наличие при ВЗК	0,27	0,21–1,17	57	
	Контроль	0,34	0,26–0,35	50	
ANCA ELAST, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,18	0,16–1,20	43	$p_{3-2} = 0,033$ $p_{1-3} = 0,001$
	наличие при ВЗК	0,63	0,18–1,18	57	
	Контроль	0,23	0,11–0,54	50	
ANCA LACT, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,46	0,13–1,40	43	$p_{3-2} = 0,024$ $p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$
	наличие при ВЗК	1,00	0,18–3,02	57	
	Контроль	0,15	0,12–0,24	50	
ANCA LYS, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,16	0,14–0,20	43	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,040$
	наличие при ВЗК	0,17	0,15–0,55	57	
	Контроль	0,43	0,16–0,51	50	
ANCA MPO, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,12	0,09–0,14	43	$p_{3-2} = 0,048$ $p_{1-3} < 0,001$
	наличие при ВЗК	0,12	0,11–1,11	57	
	Контроль	0,09	0,09–0,27	50	
ANCA PR3, Ед/мл	отсутствие при ВЗК	0,88	0,14–1,86	43	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
	наличие при ВЗК	0,67	0,21–1,67	57	
	Контроль	0,09	0,06–0,12	50	

Me — медиана, Q1 — первый — третий квартили, n — количество пациентов, p_1 — контрольная группа, p_2 — отсутствие лабораторных маркеров воспаления у пациентов с ВЗК, p_3 — наличие лабораторных маркеров воспаления у пациентов с ВЗК

Рисунок 1.

Распространенность аутоантител к антигенам-мишеням



Примечание: КГ – контрольная группа, ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

Средние значения показателей находились в референсных пределах, представленных в инструкции набора «ANCA combi» («Orgentec», США) [13]. Статистически значимые различия среди обеих категорий (отсутствие/наличие воспаления) были выявлены по уровню ANCA к миелопероксидазе. Отметим, что статистически значимый положительный результат ANCA ELAST ($p = 0,033$), ANCA LACT ($p = 0,024$), ANCA MPO ($p = 0,048$) проявлялся при наличии воспалительного процесса при сравнении групп «ЯК» и «БК» между собой.

Обсуждение результатов

Таким образом, актуальным является поиск биомаркёров, которые отражали бы наличие и степень тяжести заболевания. Вследствие этого правильная диагностика и точный мониторинг играют важную роль в лечении пациентов с ВЗК [15]. Традиционно используемые лабораторные показатели, указывающие на системное воспаление, такие как СРБ или количество лейкоцитов, недостаточно чувствительны и специфичны для диагностики ВЗК или определения стратегии лечения [16]. Выполнение эндоскопии, биопсии остаются золотым стандартом. Однако эти процедуры являются инвазивными, дорогостоящими и сопряжены с риском осложнений. Поэтому для дифференциальной диагностики БК и ЯК, а также в качестве прогностических индикаторов рекомендуется использовать определение ANCA [17,18]. В нашем исследовании определена высокая специфичность ANCA к ЯК, что согласуется с данными литературы [19, 20]. Тест на ANCA показал меньшую диагностическую ценность, положительные результаты выявлены у 60% пациентов с ЯК. Однако при сравнении частот повышенных значений, достоверные отличия мы получили только при оценке антинейтрофильных цитоплазматических антител к BPI, CAT, ELAST, LACT.

Известно, что высокие уровни лактоферрина указывают на активность ВЗК, так как он является маркёром, отражающим интенсивность воспалительного процесса в кишечнике [21]. Это подтверждается и полученными нами данными о повышении концентрации ANCA LACT. Считается, что лактоферрин является белком острой фазы воспаления. Концентрация его быстро увеличивается при воспалительных процессах, что стимулирует выработку IL-1 [19]. Данную связь мы проследили в нашем исследовании. Катепсин G может быть полезен для оценки активности ЯК, поскольку его концентрация выше в активной фазе ЯК, чем в неактивной. Эластаза и катепсин G могут представлять интерес в качестве потенциальных терапевтических мишеней из-за их участия в защите организма и активности заболевания. Высокое сродство BPI к липополисахаридам обуславливает его бактерицидный эффект в отношении грамотрицательных бактерий. BPI также связан с активностью заболевания у пациентов с ВЗК [22].

Заключение

Биомаркёры привлекают все больше внимания при диагностике и наблюдении за воспалительными заболеваниями кишечника. Эндоскопия остается золотым стандартом для оценки активности заболевания. Однако определение биомаркёров является быстрыми,

недорогими и неинвазивными тестами и могут использоваться на разных стадиях заболевания с высокой чувствительностью и специфичностью. В нашем исследовании была рассмотрена как потенциальный биомаркёр панель ANCA в сыворотке крови, который может помочь в дифференциальной диагностике ВЗК.

Список литературы

1. Никитин А.В., Васильева Л.В., Матюхин А.А. Неинвазивные маркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — № 6. — С. 106–111. DOI: [10.22416/1382-4376-2016-6-106-111](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-6-106-111).
2. M'Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview // *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 21;58(5):567. DOI: [10.3390/medicina58050567](https://doi.org/10.3390/medicina58050567).
3. Rodrigues M, Bueno C, Lomazi E. et al. Classsical serological markers in pediatric inflammatory bowel disease in Brazil // *Arq Gastroenterol*. — 2021. — Vol. 58. — P. 495–503. DOI: [10.1590/S0004-2803.202100000-89](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-89)
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдуганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) // *Колопроктология*. — 2020. — № 2. — С. 8–38. DOI: [org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
5. Абдуганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П. и др. Язвенный колит: клинические рекомендации по диагностике и консервативному лечению (адаптированный вариант в схемах и алгоритмах) // Под ред. Белоусовой Е.А., Шельгина Ю.А. М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», ООО Типография «Пи Квадрат». — 2021. — 48 с. DOI: [10.21518/978-5-6044975-5-5](https://doi.org/10.21518/978-5-6044975-5-5)
6. Mokhtarifar A., Ganji A., Sadrneshin M. et al. Diagnostic value of ASCA and atypical p-ANCA in differential diagnosis of inflammatory bowel disease // *Middle East J. Dig. Dis*. — 2013. — Vol. 5. — P. 93–97.
7. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease // *Biochem Medica*. — 2013. — Vol. 23. — P. 28–42. DOI: [10.11613/bm.2013.006](https://doi.org/10.11613/bm.2013.006)
8. Yao F., Fan Y., Lu B. et al. Diagnostic utility of serological biomarkers in patients with Crohn's disease: A case-control study // *Medicine (Baltimore)* 2018;97(32): e11772. DOI: [10.1097/MD.00000000000011772](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011772)
9. Раевна Т.Г., Алексейчик С.Е. Заболевания кишечника: диагностика, дифференциальный диагноз, тактика ведения // — Минск: ВГМУ, 2012. — 32 с.

10. Bodecker-Zingmark L., Widbom L., Hultdin J. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies are only modestly more common in subjects later developing Crohn's disease // *Dig Dis Sci.* – 2023. – Vol. 68. – P. 608–615. DOI: 10.1007/s10620-022-07630-5
11. Kim M., Kim E., Kang B. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in pediatric Crohn's disease patients without mucosal healing is a useful marker of mucosal damage // *Gut Liver.* – 2021. – Vol.15. – P. 763–770. DOI:10.5009/gnl20212
12. Imakiire S., Takedatsu H., Mitsuyama K. et al. Role of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis, evaluation of disease severity, and clinical course of ulcerative colitis // *Gut Liver.* – 2022. – Vol.16. – P. 92–100. DOI:10.5009/gnl210211
13. Kyriakidi K., Tsianos V., Karvounis E. et al. Neutrophil anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody proteins: bactericidal increasing protein, lactoferrin, cathepsin, and elastase as serological markers of inflammatory bowel and other diseases // *Ann Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 258–267. DOI: 10.20524/aog.2016.0028
14. Pang Y., Ruan H., Wu D. et al. Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 May 20;16:37. DOI: 10.1186/s13223-020-00433-1. eCollection 2020.
15. Seyedian S., Nokhostin F., Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease // *J Med Life.* – 2019. – Vol.12. – P. 113–122. DOI: 10.25122/jml-2018-0075
16. Sakurai T., Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease // *Digestion.* – 2023. – Vol.104. – P. 30–41. DOI:10.1159/000527846
17. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *J Immunol Res.* 2019 Dec 1:2019:7247238. DOI: 10.1155/2019/7247238. eCollection 2019.
18. Horn M., Peter A., Righini Grunder F. et al. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease // *PLoS One.* 2018 Dec 17;13(12): e0208974. DOI: 10.1371/journal.pone.0208974. eCollection 2018
19. Abu-Freha. N., Badarna W., Sigal-Batikoff I. et al. ASCA and ANCA among Bedouin Arabs with inflammatory bowel disease, the frequency and phenotype correlation // *BMC Gastroenterol.* 2018 Oct 20;18(1):153. DOI: 10.1186/s12876-018-0884-x
20. Aoyama Y., Inaba T., Takahashi S. et al. Anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody reflects disease activity and predicts the response to steroid therapy in ulcerative colitis // *BMC Gastroenterol.* 2021 Aug 23;21(1):325. DOI: 10.1186/s12876-021-01903-5.
21. Shi J., Zhang Y., She Y. et al. Diagnostic utility of non-invasive tests for inflammatory bowel disease: an umbrella review // *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 11;9:920732. DOI: 10.3389/fmed.2022.920732. eCollection 2022.
22. Schinke S., Fellermann K., Herlyn K. et al. Autoantibodies against the bactericidal/permeability-increasing protein from inflammatory bowel disease patients can impair the antibiotic activity of bactericidal/permeability-increasing // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 763–777. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00011