

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/369642249>

Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics

Article in *Voprosy detskoj dietologii* · December 2022

DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-21-32

CITATION

1

READS

45

9 authors, including:



Timur Vakhitov

Институт экспериментальной медицины

72 PUBLICATIONS 420 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Svetlana Kononova

Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences

28 PUBLICATIONS 560 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Elena Demyanova

Innova Plus

41 PUBLICATIONS 283 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Maria Skalinskaya

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

51 PUBLICATIONS 199 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови

Т.Я.Вахитов¹, С.В.Кононова^{1,2}, Е.В.Демьянова^{1,3}, А.С.Моругина^{1,3}, В.А.Утсаль⁴, М.И.Скалинская^{1,5}, И.Г.Бакулин⁵, А.И.Хавкин^{6,7}, С.И.Ситкин^{1,5}

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Институт белка РАН, Пущино, Российская Федерация;

³ООО «Иннова Плюс», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н.Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁶Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁷Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Цель. Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови у пациентов с язвенным колитом.

Пациенты и методы. В пилотное исследование было включено 9 пациентов с активным язвенным колитом и 11 условно здоровых добровольцев мужского пола. Метаболомный анализ сыворотки крови был проведен методом газовой хроматографии–масс-спектрометрии. Идентификацию соединений проводили с помощью библиотеки масс-спектров NIST08. Классификацию образцов и поиск потенциальных биомаркеров проводили с помощью метода опорных векторов (SVM), дискриминантного анализа проекций на латентные структуры (PLS-DA) и наивного байесовского классификатора (Naïve Bayes). При выборе классификатора руководствовались значениями площади под ROC-кривой.

Результаты. В результате метаболомного анализа сыворотки крови было выявлено 85 соединений, из которых аннотировано 79 соединений. Нормированные уровни 14 метаболитов (2-гидроксимасляная кислота, каприловая кислота, эритроновая кислота, креатинин, β-глицерофосфат, α-глицерофосфат, 2-кетод-глюконовая кислота, пентадекановая кислота, транс-пальмитолеиновая кислота, пальмитиновая кислота, маргаритовая кислота, пальмитолеиновая кислота, сквален, α-токоферол) значительно различались между группами. Сывороточный уровень этих соединений (кроме α-токоферола) у пациентов с язвенным колитом был повышен по сравнению со здоровыми добровольцами, что сопровождалось увеличением разброса концентраций. Наибольшая площадь под ROC-кривой при классификации соответствовала классификатору Naïve Bayes (AUC = 0,931; превосходное качество модели).

Заключение. Исследование выявило 14 метаболитов, которые при надлежащей верификации могут быть использованы в качестве биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника, как в диагностических целях, так и для контроля эффективности терапии. Выявление метаболитов, значимо связанных с патогенезом или саноогенезом заболевания, будет способствовать созданию принципиально новых биотерапевтических препаратов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, метаболит, биомаркеры, газовая хроматография–масс-спектрометрия

Для цитирования: Вахитов Т.Я., Кононова С.В., Демьянова Е.В., Моругина А.С., Утсаль В.А., Скалинская М.И., Бакулин И.Г., Хавкин А.И., Ситкин С.И. Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(6): 21–32. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-21-32

Для корреспонденции:

Вахитов Тимур Яхерович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник научной группы «Метаболомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины; руководитель проекта РНФ № 20-65-47026

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12
Телефон: (812) 234-6868
E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-8221-6910

Статья поступила 29.10.2022 г., принята к печати 28.12.2022 г.

For correspondence:

Timur Ya. Vakhitov, PhD, DSc (Biology), Chief Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group, Institute of Experimental Medicine; Supervisor for the RSF Project No 20-65-47026

Address: 12 Akad. Pavlov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
Phone: (812) 234-6868
E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-8221-6910

The article was received 29.10.2022, accepted for publication 28.12.2022

Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics

T.Ya.Vakhitov¹, S.V.Kononova^{1,2}, E.V.Demyanova^{1,3}, A.S.Morugina^{1,3}, V.A.Utsal⁴, M.I.Skalinskaya^{1,5},
I.G.Bakulin⁵, A.I.Khavkin^{6,7}, S.I.Sitkin^{1,5}

¹*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;*

²*Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation;*

³*Innova Plus LLC, Saint Petersburg, Russian Federation;*

⁴*S.N.Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation;*

⁵*I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;*

⁶*Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;*

⁷*Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation*

Objective. To identify candidate biomarkers for inflammatory bowel disease (IBD) using non-targeted serum metabolomics in patients with ulcerative colitis (UC).

Patients and methods. This pilot study included 9 male patients with active UC and 11 healthy male controls. Serum metabolomic analysis was carried out by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Compounds were identified using the NIST08 mass spectral library. Classification of samples and search for candidate biomarkers were performed using a support vector machine (SVM), projections to latent structures-discriminant analysis (PLS-DA), and a naive Bayes classifier (Naïve Bayes). When choosing a classifier, we were guided by the areas under the ROC curve.

Results. Metabolomic analysis revealed 85 compounds, of which 79 were annotated. The normalized serum levels of 14 metabolites (2-hydroxybutyric acid, caprylic acid, erythronic acid, creatinine, β -glycerophosphate, α -glycerophosphate, 2-keto-D-gluconic acid, pentadecanoic acid, trans-palmitoleic acid, palmitic acid, margaric acid, palmitoleic acid, squalene, α -tocopherol) differed significantly between the groups. Serum levels of all these compounds (except α -tocopherol) were elevated in UC patients compared to healthy controls, which was accompanied by an increase in the concentration scatter. The largest area under the ROC curve corresponded to the Naïve Bayes classifier (AUC = 0.931; excellent model quality).

Conclusion. The study identified 14 metabolites that can be used as candidate biomarkers for IBD after proper verification, both for diagnosis and for assessment of the efficacy of therapy. The identification of disease-associated metabolites will facilitate the development of novel biotherapeutics.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, metabolome, biomarkers, gas chromatography-mass spectrometry.

For citation: Vakhitov T.Ya., Kononova S.V., Demyanova E.V., Morugina A.S., Utsal V.A., Skalinskaya M.I., Bakulin I.G., Khavkin A.I., Sitkin S.I. Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2022; 20(6): 21–32. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-21-32

Заболеваемость и распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе язвенного колита (ЯК), продолжает расти в большинстве стран мира. По данным систематического обзора популяционных исследований, распространенность ЯК в Европе достигает значений в 505 на 100 тыс. населения (Норвегия), в Северной Америке – 286 на 100 тыс. населения (США) [1, 2].

Манифестация ВЗК часто происходит в детском и подростковом возрасте. Примерно у 25% пациентов ВЗК диагностируется в возрасте до 20 лет [3]. В большинстве популяционных исследований, проведенных уже в текущем тысячелетии, сообщается о значительном увеличении как заболеваемости, так и распространенности ВЗК у лиц моложе 21 года [4, 5]. Следует отметить, что ВЗК, начавшееся в детстве, связано с повышенным риском развития рака любой локализации, особенно рака желудочно-кишечного тракта (в том числе рака толстой кишки) [6]. У детей, у которых ЯК манифестировал в возрасте до 14 лет, кумулятивная заболеваемость колоректальным раком составляет 5% в возрасте 20 лет и 40% – в возрасте 35 лет. При этом мужской пол ребенка является независимым фактором риска как колэк-

томии, так и развития рака (наряду с более молодым возрастом при постановке диагноза ВЗК) [7].

ЯК представляет собой хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание толстой кишки, связанное с неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды на генетически предрасположенных людей, в результате чего развивается неадекватный иммунный ответ на дисбиотически измененную микробиоту кишечника [2, 8]. Одними из важнейших факторов риска являются нарушения питания, связанные с «вестернизацией» диеты (увеличение содержания животных белков, насыщенных жиров, сладостей и пищевых добавок). Изменения в питании способны изменить кишечный микробиом уже в течение суток, что может вызвать иммунный воспалительный ответ. Животная диета может увеличить количество устойчивых к желчи провоспалительных бактерий, относящихся к видам *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*, и уменьшить количество представителей филума *Firmicutes*, многие из которых обладают способностью продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты и другие противовоспалительные метаболиты [9].

В иммунопатогенезе ЯК участвуют как Т-клетки, в дифференцировке которых активное участие принимает микробиота кишечника, так и другие клетки иммунной системы [10, 11]. Иммунологический статус и цитокиновый профиль у пациентов с ЯК хорошо изучены [12], а некоторые иммунологические показатели (цитокины, хемокины и некодирующие РНК) сыворотки/плазмы крови претендуют на роль биомаркеров при ВЗК [13, 14].

В то же время роль низкомолекулярных соединений, выступающих в качестве сигнальных молекул при взаимодействии измененной микробиоты кишечника и организма-хозяина, изучена недостаточно. Особый интерес при этом представляет изучение метаболитов микробного происхождения, рассматриваемых как ключевые игроки в патогенезе и саногенезе ВЗК [15–17]. Омик-технологии, такие как метаболомика, протеомика и липидомика, позволяют надежно идентифицировать метаболиты-кандидаты в биомаркеры ВЗК и оценить их информативность [13, 18].

Целью настоящего исследования было выявление потенциальных биомаркеров ВЗК с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови у пациентов с ЯК.

Пациенты и методы

С учетом значимых половых различий в иммунном ответе при ВЗК [19, 20] и того, что пол является одной из наиболее важных переменных, существенно влияющих на метаболитом и липидом человека [21], в том числе на метаболитический профиль сыворотки крови [22], в исследование были включены только мужчины. Исследуемая когорта состояла из 20 мужчин (средний возраст: $27,6 \pm 8,8$ года) – 9 пациентов с ЯК в фазе обострения (среднетяжелая и тяжелая атаки; группа пациентов) и 11 соответствующих им по возрасту условно здоровых добровольцев (группа контроля), не имеющих ВЗК. У пациентов с ЯК диагноз был установлен не менее чем за 6 мес. до начала исследований.

У пациентов с установленным диагнозом ЯК проведен отбор образцов венозной крови. Оценка активности заболевания на момент включения в исследование включала рассмотрение симптомов, клинических признаков и объективных показателей, включая анализы крови (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, концентрация гемоглобина и сывороточный альбумин), маркеров стула (кальпротектин) и оценки слизистой оболочки (с помощью гибкой сигмоидоскопии или колоноскопии) [23].

Все пациенты перед забором биологических материалов (образцы крови) подписали добровольное информированное согласие с соблюдением всех процедур GCP и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И.Мечникова (протокол №7 от 07.10.2020).

Объектом исследования служила венозная кровь, полученная путем пункции периферической вены. Забор венозной крови, получение и хранение сыворотки для целей исследований проводили в соответствии с действующими стандартами. Забор крови у пациентов производили утром натощак с помощью вакуумных систем для взятия венозной

крови. После забора образцы крови для получения сыворотки подвергали центрифугированию в течение 15 мин при скорости вращения 3000 оборотов. Далее полученную сыворотку с помощью одноразовых пластмассовых пипеток (емкостью до 3 мл) распределяли в стерильные пробирки с герметично закручивающимися крышками (не менее 0,5 мл сыворотки в каждую пробирку). После маркировки пробирки помещали в специальный биомедицинский морозильник, предназначенный для хранения компонентов крови и вакцин, диагностических образцов и проб. Хранение образцов сыворотки крови осуществляли при температуре -40°C .

Анализ проводился методом газовой хроматографии–масс-спектрометрии [24] с использованием газового хроматографа с масс-спектрометром GCMS-QP2010 Plus (Shimadzu, Япония) на аналитической капиллярной колонке TR-5MS Thermo Fisher Scientific длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0,25 мкм.

Идентификацию соединений в полученных хроматограммах проводили путем сравнения масс-спектров разделенных компонентов смеси с масс-спектрами в библиотеке NIST08 (National Institute of Standards and Technology, США, <http://www.nist.gov>), а также на основании анализа спектральной информации с привлечением времени удерживания. Масс-спектр считали определенным при совпадении с библиотечным вариантом с индексом соответствия не менее 80.

Условные концентрации метаболитов вычисляли на основании сравнения площадей пиков под кривой общего ионного тока (STIC) со STIC внутреннего стандарта известной концентрации. Для пиков индивидуальных соединений STIC получали интегрированием соответствующего пика на хроматограмме. Если же хроматографический пик включал несколько соединений, значение STIC каждого индивидуального соединения, входившего в состав пика, получали расчетным путем. Для этого: 1) в библиотеке масс-спектров находили спектр данного соединения и выбирали характеристический ион, 2) на хроматограммах определяли площадь пика данного характеристического иона, 3) по библиотечному масс-спектру данного соединения вычисляли коэффициент K – отношение общего ионного тока (TIC) для данного соединения к току характеристического иона, 4) умножали площадь пика характеристического иона на соответствующий коэффициент K . Полученные таким образом STIC использовали при дальнейшей обработке экспериментальных данных.

Для расчета значимости различий нормированных уровней соединений между группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Кластеризацию пациентов и здоровых добровольцев осуществляли с помощью метода главных компонент (Principal Component Analysis/PCA). В целях классификации образцов и поиска потенциальных биомаркеров использовали три классификатора: метод опорных векторов (Support Vector Machines/SVM), метод дискриминантного анализа проекций на латентные структуры (Partial Least Squares-Discriminant Analysis/PLS-DA) и наивный байесовский классификатор (Naïve Bayes) [25]. Для оценки и сравнения точности методов классификации проводили кросс-валидацию. При выборе классифика-

тора руководствовались значениями площади под ROC-кривой чувствительности-специфичности (AUROC) [26, 27].

Результаты исследования и их обсуждение

Используемые в настоящей работе пакеты программ для обработки хроматограмм позволили выявить в сыворотке крови 85 соединений, из которых в силу ограниченности доступных баз данных предварительно было аннотировано 79 соединений. Неаннотированные соединения были охарактеризованы временами удерживания и характеристическими ионами.

Выявление соединений, потенциальных маркеров ЯК, проводили с использованием трех классификаторов – SVM, PLS-DA и Naïve Bayes. На первом этапе пациентов и добровольцев сравнивали по всем 85 аннотированным соединениям. Успешность использования классификатора оценивали площадью под ROC-кривой чувствительности и специфичности. При сравнении двух групп наибольшая площадь под ROC-кривой соответствовала классификатору Naïve Bayes (AUC = 0,803; очень хорошее качество модели [27]) (рис. 1).

Средняя точность классификатора составляла 0,75, дисперсия точности – 0,02. Частота, с которой метод Naïve Bayes принимал здоровых добровольцев за больных (доля ложноположительных результатов), составляла 0%, однако доля ложноотрицательных результатов была относительно велика, аналогичные результаты продемонстрировали и другие методы (SVM и PLS-DA).

Далее для каждого соединения был рассчитан непараметрический U-критерий Манна–Уитни, позволивший выделить 14 (из 85) соединений, нормированные уровни которых зна-

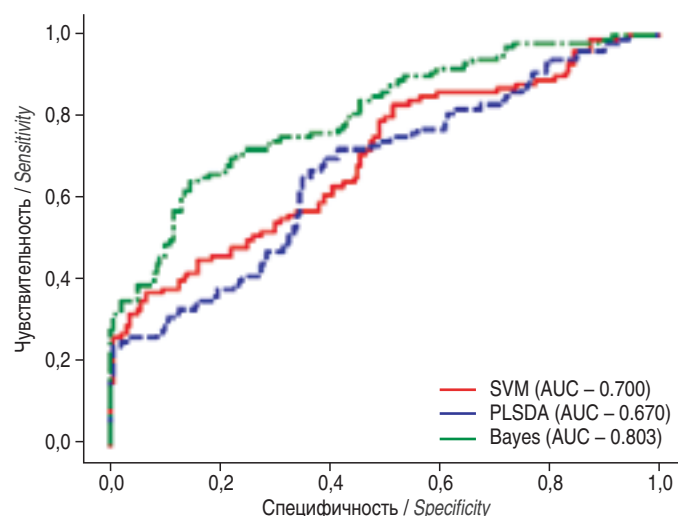


Рис. 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности при использовании классификаторов Naïve Bayes, SVM и PLS-DA.

Fig. 1. Sensitivity and specificity ROC curves using Naïve Bayes, SVM, and PLS-DA classifiers

чительно различались между группами здоровых добровольцев и пациентов с ЯК (таблица, рис. 2). Следует отметить, что все эти соединения так или иначе связаны с нарушением липидного метаболизма.

На рис. 2 показано, что практически для всех соединений кроме (α -токоферола) наблюдался рост уровня медианы, который сопровождался увеличением разброса концентраций у пациентов с ЯК. Это означает, что по составу метаболизма больные ЯК различались между собой существенно больше, чем здоровые добровольцы. Однако при интерпре-

Таблица. Соединения, уровень которых значительно различался между пациентами с ЯК и здоровыми добровольцами
Table. Compounds whose serum levels differed significantly between UC patients and healthy controls

№ п/п	Наименование соединения / Compound name	Кратность изменения уровня у больных ЯК* / Fold change in the level in UC patients*	p (тест Манна–Уитни) / p (Mann–Whitney U test)	Ранг соединения** / Compound rank**
1	2-гидроксимасляная кислота / 2-hydroxybutyric acid	3,16	0,046	11
2	Каприловая кислота / Caprylic acid	1,72	0,020	6
3	Эритроновая кислота / Erythronic acid	2,50	0,031	10
4	Креатинин / Creatinine	4,82	0,004	14
5	β -глицерофосфат / β -glycerophosphate	4,02	0,020	13
6	α -глицерофосфат / α -glycerophosphate	4,29	0,038	12
7	2-кет-D-глюконовая кислота / 2-keto-D-gluconic acid	3,02	0,012	1
8	Пентадекановая кислота / Pentadecanoic acid	2,68	0,010	7
9	Транс-пальмитолеиновая кислота / Trans-palmitoleic acid	2,54	0,007	8
10	Пальмитиновая кислота / Palmitic acid	1,49	0,012	9
11	Маргариновая кислота / Margaric acid	2,11	0,001	2
12	Пальмитолеиновая кислота / Palmitoleic acid	4,32	0,001	5
13	Сквален / Squalene	4,97	0,007	3
14	α -токоферол / α -tocopherol	0,50	0,025	4

* Кратность изменения нормированного уровня соединения у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами, рассчитанная как отношение медиан / The fold change in the normalized compound level in UC patients compared to healthy controls, calculated as the ratio of medians.

** Соединения ранжированы по их вкладу в разделение групп пациентов с ЯК и здоровых добровольцев (наименьшее значение ранга соответствует наибольшему вкладу, определяемому по абсолютному значению приведенного коэффициента при анализе методом PLS-DA) / Compounds are ranked according to their contribution to the differentiation between the UC group and the control group (the lowest rank value corresponds to the largest contribution determined by the absolute value of the presented coefficient when analyzed by the PLS-DA classifier).

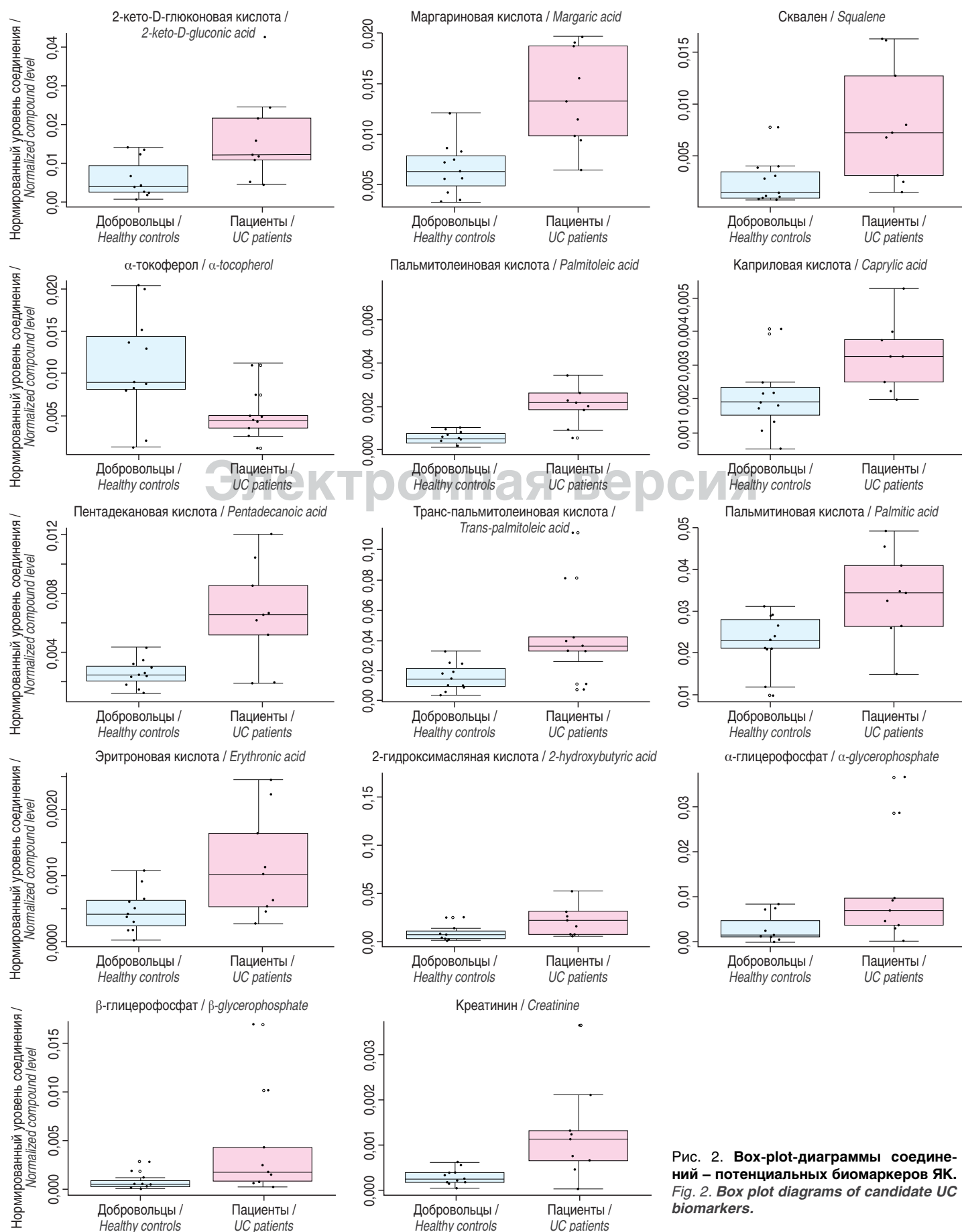


Рис. 2. Вох-plot-диаграммы соединений – потенциальных биомаркеров ЯК.
 Fig. 2. Box plot diagrams of candidate UC biomarkers.

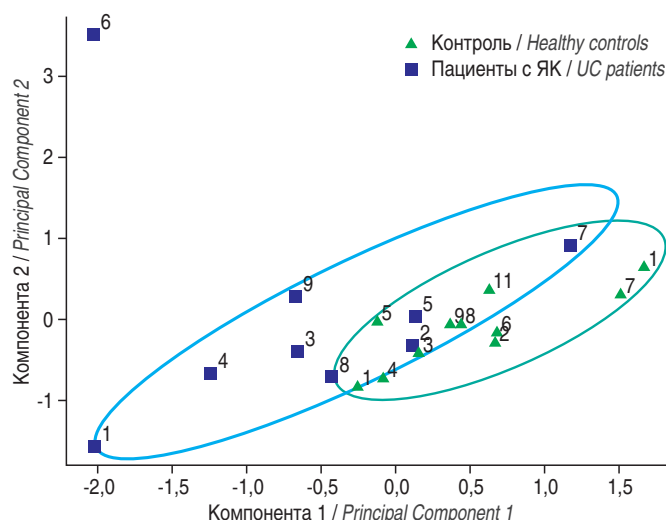


Рис. 3. Распределение образцов сыворотки крови пациентов с ЯК (синие квадраты) и здоровых добровольцев (зеленые треугольники), полученное с помощью метода главных компонент (PCA).

Fig. 3. Distribution of serum samples from UC patients (blue squares) and healthy controls (green triangles) obtained by principal component analysis (PCA).

тации этих данных необходимо учитывать, что метаболом сыворотки крови отражает изменения во всех тканях и органах, а не только в кишечнике.

Для первичной визуализации различий метаболома пациентов с ЯК и здоровых добровольцев использовали метод главных компонент (PCA). На рис. 3 представлен график в системе координат «Компонента 1 – Компонента 2» – многомерные пространства, в каждом из которых изображено распределение образцов сыворотки крови (расположение каждой точки в системе координат зависело от содержания всех 14 метаболитов в образце; образцы со сходными метаболитными профилями располагались близко друг к другу и наоборот). Можно видеть, что распределение образцов, полученное с помощью PCA, позволяет говорить о различии метаболомных профилей между пациентами с ЯК и здоровыми добровольцами.

Далее соединения были повторно классифицированы (с помощью тех же классификаторов) и анализ ROC-кривых показал повышение чувствительности и специфичности разделения пациентов с ЯК и здоровых добровольцев по сравнению с первичной классификацией (рис. 4).

Наибольшая площадь под ROC-кривой соответствовала классификатору Naïve Bayes (AUC = 0,931; превосходное качество модели [27]). Средняя точность классификатора составляла 0,85, дисперсия точности – 0,03. Частота, с которой метод Naïve Bayes принимал здоровых добровольцев за больных (доля ложноположительных результатов), была равной нулю, частота, с которой метод принимал пациентов с ЯК за здоровых добровольцев, уменьшилась, однако по-прежнему оставалась высокой. В связи с этим в качестве основного был выбран следующий по площади под ROC-кривой метод классификации – PLS-DA. Средняя точность классификатора составляла 0,796, дисперсия точности – 0,04. Доля ложноположительных результатов составляла 0,125, доля ложноотрицательных результатов – 0,36.

Классификатор PLS-DA позволил ранжировать 14 соединений, потенциальных маркеров ЯК, в порядке убывания их вклада в разделение групп (таблица). На первом месте по вкладу в разделение групп находилась 2-кето-D-глюконовая кислота (медианное значение ее нормированного уровня у пациентов возрастало в 3,02 раза), за ней следовала марга-риновая кислота (у пациентов ее уровень был повышен в 2,11 раза), на третьем месте находился сквален с медиан-ным значением нормированного уровня у пациентов с ЯК, в 4,97 раза превышающим таковой у здоровых добровольцев (максимальное значение среди всех 14 соединений) (табли-ца, рис. 2).

Интересно, что сквален и α -токоферол оказались распо-ложенными рядом по их значению в разделении групп (на 3-м и 4-м месте соответственно). Однако поведение этих двух метаболитов тесно связано, поскольку они используют один белок-транспорт-ер и, по всей видимости, конкурируют за него [28–30]. Это отражает и противоположная тенден-ция в изменении их нормированного уровня в нашем ис-следовании (рис. 2). Снижение потребления α -токоферола с пищей, скорее всего, смещает равновесие в сторону транспорта сквалена, поскольку восполнение его недоста-ка витамином Е приводит к облегчению течения экспери-ментального колита [31].

Роль креатинина также связана с липидным обменом, что наблюдали, например, у пациентов с диабетической стопой [32]. Данные по изменению его сывороточного уровня у па-циентов с ВЗК малочисленны. В недавнем педиатрическом исследовании было показано повышение уровня креатини-на при ЯК [33], что совпадает с нашими данными. На осно-вании экспериментальных данных был высказано предпо-ложение о том, что креатин и его метаболит креатинин могут подавлять врожденный иммунный ответ за счет снижения экспрессии TLR в макрофагах, то есть оказывать иммуносуп-рессивный эффект [34]. Вполне возможно, что повышение

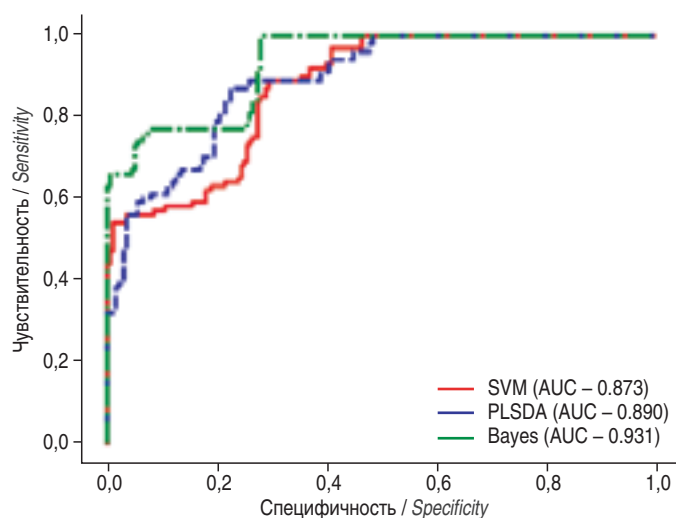


Рис. 4. ROC-кривые чувствительности и специфичности при использовании классификаторов Naïve Bayes, SVM и PLS-DA для 14 соединений, уровень которых значимо различался между пациентами с ЯК и здоровыми добровольцами.

Fig. 4. Sensitivity and specificity ROC curves using Naïve Bayes, SVM, and PLS-DA classifiers for 14 compounds whose levels differed significantly between UC patients and healthy controls.

уровня креатинина у пациентов с ЯК носит адаптивный, защитный характер. Это косвенно подтверждается как результатами исследования, показавшего клиническое и эндоскопическое улучшение у пациента с болезнью Крона (илеит) [35], так и данными экспериментальных исследований на животных [36].

Часть метаболитов может иметь как эндогенное, так и экзогенное (микробное, пищевое) происхождение. Например, сквален могут продуцировать *Bacillus* spp. [37], а 2-кето-D-глюконовую кислоту – *Aspergillus niger* [38], *Acetobacter* spp. и *Pseudomonas* spp., а также *Serratia marcescens* и *Ketogulonicigenium robustum* [39–41]. Можно также предположить, что способность продуцировать 2-кето-D-глюконовую кислоту присуща и другим бактериям – продуцентам витамина С, поскольку она является промежуточным продуктом его синтеза [41]. При этом кето-D-глюконовая кислота может иметь и эндогенное происхождение [42]. Биологическое значение повышения ее уровня неясно, однако исследование у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, показало, что уровень кето-D-глюконовой кислоты прямо коррелирует с уровнем С-реактивного белка на фоне инфекционных осложнений [40].

Свой вклад в изменение метаболома может вносить и питание, особенно с учетом того факта, что его нарушения являются одними из основных факторов риска развития ВЗК [9]. Например, каприловая кислота имеет преимущественно экзогенное происхождение, поступая в организм с молочными продуктами или пальмовым маслом, активно используемым пищевой промышленностью [43]. Интересно, что в нашем предыдущем исследовании уровень каприловой кислоты у больных ЯК не отличался от такового у здоровых добровольцев, что может быть связано с существенными различиями в формировании групп (в исследование включались лица обоего пола, а средний возраст пациентов был выше, чем в настоящем исследовании) [44]. В других исследованиях фекальный уровень каприловой кислоты был значимо понижен у пациентов с ВЗК [45, 46]. Мульти-омиксное исследование показало, что относительное содержание каприловой кислоты положительно коррелирует с рядом комменсальных анаэробов человека, связанных со здоровьем, включая *Alistipes shahii*, *Alistipes putredinis* и *Alistipes finegoldii*, и отрицательно коррелирует с представленностью патобионта *Ruminococcus gnavus* [46], возможно, связанного с развитием ЯК [47]. Значение изменений ее уровня при ВЗК не изучено, однако возможная роль каприловой кислоты, как и других среднецепочечных жирных кислот, в модуляции микробиоты кишечника, регуляции воспаления и иммунного ответа активно обсуждается [46, 48].

Еще одним фактором, который может влиять на уровень метаболитов, является изменение состава микробиоты кишечника при ВЗК-ассоциированном дисбиозе [16, 17]. Например, можно ожидать, что повышение уровня пентадекановой кислоты в сыворотке может отражать не только ее поступление с молоком [49], но и возможное снижение ее метаболизма кишечными бактериями, равно как и повышенный эндогенный синтез из пропионата, продукция которого тесно связана с бактериальным метаболизмом [50]. В фин-

ском исследовании также было показано, что пентадекановая и гептадекановая (маргариновая) кислоты, наряду с некоторыми другими жирными кислотами, препятствуют развитию воспаления низкой степени активности, защищая тем самым от развития сахарного диабета 2-го типа [51]. Позже мета-анализ 18 обсервационных (наблюдательных) исследований показал, что высокие уровни пентадекановой и маргариновой кислот в крови связаны со значимым уменьшением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [52].

Роль эритроновой кислоты, метаболита, связанного с энергетическим обменом, при ВЗК также не изучена. Эритроновая кислота является биомаркером дефицита трансальдолазы, редкого генетического заболевания [53]. Кроме того, в одном исследовании было выявлено уменьшение сывороточного уровня эритроновой кислоты у пациентов с острым панкреатитом на фоне гиперлипидемии [54]. В другом исследовании, изучавшем эффективность пробиотиков у больных астмой, эритроновая кислота рассматривалась авторами как микробный биологически активный метаболит, отражающий, наряду с другими соединениями, метаболический потенциал кишечника [55].

Повышение уровня длинноцепочечных жирных кислот, как насыщенной пальмитиновой кислоты (C16:0), так и мононенасыщенной пальмитолеиновой кислоты (C16:1) и ее транс-изомера (Trans-C16:1), может свидетельствовать о повышенной интенсивности биосинтеза жирных кислот, обусловленной хроническим воспалением в кишечнике [17, 56]. Ранее мы показали значимое повышение отношения концентраций стеариновой и пальмитиновой кислот (индекс активности элонгазы), а также повышение отношения концентраций пальмитиновой и линолевой кислот (индекс липогенеза *de novo*, или липогенный индекс) у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствовало об увеличении эндогенного синтеза жирных кислот и липогенеза *de novo* и могло быть обусловлено хронической гипоксией, сопровождающей воспаление [17, 44].

Повышение уровня 2-гидроксимасляной кислоты (2-ГМК) также не стало неожиданностью. В нашем предыдущем исследовании у пациентов с ЯК концентрации всех трех выявленных оксикислот из группы 2-ГМК также были значимо повышены по сравнению с группой здоровых добровольцев, что свидетельствовало в пользу вероятного участия этих метаболитов в патогенезе ЯК [17, 44]. Повышение уровня 2-ГМК у больных ЯК может быть обусловлено несколькими причинами – развитием окислительного стресса, повышенным кетогенезом и повышенной бактериальной продукцией [17]. В российском исследовании была показана возможность продукции 2-ГМК некоторыми видами клостридий (например, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sporogenes*) [57].

Заключение

Выявленные метаболиты при надлежащей верификации в последующих исследованиях могут быть использованы в качестве биомаркеров ВЗК, как в диагностических целях, так и для контроля эффективности проводимой терапии [58]. Однако с нашей точки зрения гораздо важнее то, что они с большей вероятностью, чем другие соединения, могут уча-

ствовать в патогенезе ВЗК или же, напротив, выполнять определенные защитные, в том числе иммунные и микро-биом-модулирующие функции. Дальнейшая работа будет направлена на выяснение биологической роли этих соединений при хроническом воспалении в кишечнике, а также их клинического значения у пациентов с ВЗК.

Перспективным направлением также может стать целенаправленное выявление факторов риска ВЗК, связанных с полом, возрастом, окружающей средой, особенностями питания, географическим положением и этнической принадлежностью, отражающихся в изменении уровня низкомолекулярных соединений в крови и других биологических субстратах [59, 60].

И наконец, детальное изучение молекулярных механизмов взаимодействия микробиоты кишечника и организма хозяина методами метаболомики, метапротеомики и метабеномики, позволит разработать надежные инструменты для прогнозирования риска развития ВЗК, характера течения и исходов заболевания, а также ответа на проводимую терапию [16, 61, 62]. Выявление метаболитов, значимо связанных с патогенезом или саногенезом заболевания, будет способствовать созданию принципиально новых биотерапевтических препаратов [63, 64].

Информация о финансировании

Работа была выполнена при поддержке РНФ (проект №20-65-47026).

Financial support

This work was supported by the Russian Science Foundation (Project No 20-65-47026).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declared no conflicts of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):643-654. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005
- Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1053-60. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982
- Ye Y, Manne S, Treem WR, Bennett D. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates From Large National Databases in the United States, 2007–2016. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Mar 4;26(4):619-625. DOI: 10.1093/ibd/izz182
- Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147-1159.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
- Olén O, Askling J, Sachs MC, Frument P, Neovius M, Smedby KE, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964–2014. *BMJ*. 2017 Sep 20;358:j3951. DOI: 10.1136/bmj.j3951
- Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, Navon D, Carman N, Aloï M, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):378-402.e22. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.066
- Zou J, Liu C, Jiang S, Qian D, Duan J. Cross Talk between Gut Microbiota and Intestinal Mucosal Immunity in the Development of Ulcerative Colitis. *Infect Immun*. 2021 Aug 16;89(9):e0001421. DOI: 10.1128/IAI.00014-21
- Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1047-1053. DOI: 10.1002/ueg2.12319
- Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Салль ТС, Лазарева НМ, Кононова СВ, Хавкин АИ, и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 1). *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(6):67-78. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-67-78
- Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Салль ТС, Лазарева НМ, Кононова СВ, Хавкин АИ, и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 2). *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(1):41-51. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-41-51
- Кононова СВ, Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Лазарева НМ, Салль ТС, Скалинская МИ, и др. Цитокиновый профиль и иммунологический статус у пациентов с язвенным колитом. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):52-62. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-52-62
- Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1275-1285.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003
- Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Скалинская МИ, Оганезова ИА, Ситкин СИ. Иммунологические маркеры сыворотки и плазмы крови в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Терапия*. 2022;8(7):44-53. DOI: 10.18565/therapy.2022.7.44-53
- Li M, Yang L, Mu C, Sun Y, Gu Y, Chen D, et al. Gut microbial metabolome in inflammatory bowel disease: From association to therapeutic perspectives. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Apr 4;20:2402-2414. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.03.038
- Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;17(4):223-237. DOI: 10.1038/s41575-019-0258-z
- Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Avalueva E, Oreshko L, Zhigalova T, et al. P852 A metabolomics approach to discover biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with gut microbiota dysbiosis in ulcerative colitis and Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S547-S548. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijx180.979
- Titz B, Gadaleta RM, Lo Sasso G, Elamin A, Ekroos K, Ivanov NV, et al. Proteomics and Lipidomics in Inflammatory Bowel Disease Research: From Mechanistic Insights to Biomarker Identification. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 15;19(9):2775. DOI: 10.3390/ijms19092775
- Cargioli M, Miranda A, Bottiglieri ME. Inflammatory bowel disease: gender difference. *Ital J Gender-Specific Med*. 2017;3(1):23-28. DOI: 10.1723/2751.28029
- Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;17(12):740-754. DOI: 10.1038/s41575-020-0354-0

21. Audano M, Maldini M, De Fabiani E, Mitro N, Caruso D. Gender-related metabolomics and lipidomics: From experimental animal models to clinical evidence. *J Proteomics*. 2018 Apr 30;178:82-91. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.11.001
22. Krumsiek J, Mittelstrass K, Do KT, Stücker F, Ried J, Adamski J, et al. Gender-specific pathway differences in the human serum metabolome. *Metabolomics*. 2015;11(6):1815-1833. DOI: 10.1007/s11306-015-0829-0
23. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Ачкасов СИ, и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7-36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
24. Kiseleva O, Kurbatov I, Ilgonis E, Poverennaya E. Defining Blood Plasma and Serum Metabolome by GC-MS. *Metabolites*. 2021 Dec 24;12(1):15. DOI: 10.3390/metabo12010015
25. Trainor PJ, DeFilippis AP, Rai SN. Evaluation of Classifier Performance for Multiclass Phenotype Discrimination in Untargeted Metabolomics. *Metabolites*. 2017 Jun 21;7(2):30. DOI: 10.3390/metabo7020030
26. Carter JV, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery*. 2016 Jun;159(6):1638-1645. DOI: 10.1016/j.surg.2015.12.029
27. Григорьев СГ, Лобзин ЮВ, Скрипченко НВ. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36-45. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45
28. Porter TD. Supernatant protein factor and tocopherol-associated protein: an unexpected link between cholesterol synthesis and vitamin E (review). *J Nutr Biochem*. 2003;14(1):3-6. DOI: 10.1016/s0955-2863(02)00262-0
29. Horiguchi M, Arita M, Kaempf-Rotzoll DE, Tsujimoto M, Inoue K, Arai H. pH-dependent translocation of alpha-tocopherol transfer protein (alpha-TTP) between hepatic cytosol and late endosomes. *Genes Cells*. 2003;8(10):789-800. DOI: 10.1046/j.1365-2443.2003.00676.x
30. Zingg JM, Kempna P, Paris M, Reiter E, Villacorta L, Cipollone R, et al. Characterization of three human sec14p-like proteins: alpha-tocopherol transport activity and expression pattern in tissues. *Biochimie*. 2008;90(11-12):1703-1715. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.07.008
31. Liu KY, Nakatsu CH, Jones-Hall Y, Kozik A, Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:180-189. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017
32. Parial CHR, Islam M, Ahmad M, Kasru A. Association of HbA1c, creatinine and lipid profile in patients with diabetic foot ulcer. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2013;16(11):1508-1511. DOI: 10.5829/idosi.mejsr.2013.16.11.12038
33. Kolho KL, Pessia A, Jaakkola T, de Vos WM, Velagapudi V. Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Mar 1;11(3):321-334. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw158
34. Leland KM, McDonald TL, Drescher KM. Effect of creatine, creatinine, and creatine ethyl ester on TLR expression in macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2011 Sep;11(9):1341-7. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.018
35. Roy A, Lee D. Dietary Creatine as a Possible Novel Treatment for Crohn's Ileitis. *ACG Case Rep J*. 2016 Dec 7;3(4):e173. DOI: 10.14309/crj.2016.146
36. Wallimann T, Hall CHT, Colgan SP, Glover LE. Creatine Supplementation for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Scientific Rationale for a Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Apr 23;13(5):1429. DOI: 10.3390/nu13051429
37. Clejan S, Krulwich TA, Mondrus KR, Seto-Young D. Membrane lipid composition of obligately and facultatively alkalophilic strains of *Bacillus* spp. *J Bacteriol*. 1986 Oct;168(1):334-40. DOI: 10.1128/jb.168.1.334-340.1986
38. Kuivanen J, Arvas M, Richard P. Clustered Genes Encoding 2-Keto-l-Gulonate Reductase and l-Idonate 5-Dehydrogenase in the Novel Fungal d-Glucuronic Acid Pathway. *Front Microbiol*. 2017;8:225. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00225
39. Hall AN, Kulka D, Walker TK. Formation of arabinose, ribulose and tartronic acid from 2-keto-d-gluconic acid. *Biochem J*. 1955;60(2):271-4. DOI: 10.1042/bj0600271
40. Zhu S, Zhang F, Shen AW, Sun B, Xia TY, Chen WS, et al. Metabolomics Evaluation of Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease Before Dialysis, Maintenance Hemodialysis, and Peritoneal Dialysis. *Front Physiol*. 2021;11:630646. DOI: 10.3389/fphys.2020.630646
41. Wang CY, Li Y, Gao ZW, Liu LC, Zhang MY, Zhang TY, et al. Establishing an innovative carbohydrate metabolic pathway for efficient production of 2-keto-L-gulonic acid in *Ketogulonigenium robustum* initiated by intronic promoters. *Microb Cell Fact*. 2018;17(1):81. DOI: 10.1186/s12934-018-0932-9
42. Chen M, Shen M, Li Y, Liu C, Zhou K, Hu W, et al. GC-MS-based metabolomic analysis of human papillary thyroid carcinoma tissue. *Int J Mol Med*. 2015;36(6):1607-14. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2368
43. Lemarié F, Beauchamp E, Drouin G, Legrand P, Rioux V. Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;135:121-127. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.07.009
44. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, и др. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):4-50.
45. De Preter V, Machiels K, Joossens M, Arijis I, Matthys C, Vermeire S, et al. Faecal metabolite profiling identifies medium-chain fatty acids as discriminating compounds in IBD. *Gut*. 2015 Mar;64(3):447-458. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306423
46. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019 Feb;4(2):293-305. doi: 10.1038/s41564-018-0306-4.
47. Li W, Sun Y, Dai L, Chen H, Yi B, Niu J, et al. Ecological and network analyses identify four microbial species with potential significance for the diagnosis/treatment of ulcerative colitis (UC). *BMC Microbiol*. 2021 May 4;21(1):138. doi: 10.1186/s12866-021-02201-6.
48. Jia M, Zhang Y, Gao Y, Ma X. Effects of Medium Chain Fatty Acids on Intestinal Health of Monogastric Animals. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(8):777-784. DOI: 10.2174/1389203721666191231145901
49. Smedman AE, Gustafsson IB, Berglund LG, Vessby BO. Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jan;69(1):22-29. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.22
50. Weitkunat K, Schumann S, Nickel D, Hornemann S, Petzke KJ, Schulze MB, et al. Odd-chain fatty acids as a biomarker for dietary fiber intake: a novel pathway for endogenous production from propionate. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1544-1551. DOI: 10.3945/ajcn.117.152702
51. De Mello VD, Paananen J, Lindström J, Lankinen MA, Shi L, Kuusisto J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep*. 2017 Apr 11;7:46337. DOI: 10.1038/srep46337
52. Trieu K, Bhat S, Dai Z, Leander K, Gigante B, Qian F, et al. Biomarkers of dairy fat intake, incident cardiovascular disease, and all-cause mortality: A cohort study, systematic review, and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021 Sep 21;18(9):e1003763. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003763
53. Engelke UF, Zijlstra FS, Mochel F, Valayannopoulos V, Rabier D, Kluijtmans LA, et al. Mitochondrial involvement and erythronic acid as a novel biomarker in transaldolase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Nov;1802(11):1028-35. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.06.007
54. Huang JH, He D, Chen L, Dong CY, Zhang SH, Qin YH, et al. GC-MS based metabolomics strategy to distinguish three types of acute pancreatitis.

- Pancreatol. 2019 Jul;19(5):630-637. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.456. Epub 2019 May 15.
55. Liu A, Ma T, Xu N, Jin H, Zhao F, Kwok LY, et al. Adjunctive Probiotics Alleviates Asthmatic Symptoms via Modulating the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31;9(2):e0085921. DOI: 10.1128/Spectrum.00859-21
 56. Esteve-Comas M, Ramírez M, Fernández-Bañares F, Abad-Lacruz A, Gil A, Cabré E, et al. Plasma polyunsaturated fatty acid pattern in active inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992 Oct;33(10):1365-9. DOI: 10.1136/gut.33.10.1365
 57. Белобородова НВ, Байрамов ИТ, Оленин АЮ, Федотчева НИ. Экзометаболические некоторые анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. *Биомедицинская химия*. 2011;57(1):95-105. DOI: 10.18097/pbmc20115701095
 58. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1275-1285.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003
 59. Misra R, Sarafian M, Pechlivanis A, Ding N, Miguens-Blanco J, McDonald J, et al. Ethnicity Associated Microbial and Metabonomic Profiling in Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2022 Dec 5;15:199-212. DOI: 10.2147/CEG.S371965
 60. Шумилов П.В., Щиголева А.Е. Особенности воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом: опыт федерального педиатрического центра. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(3):5-13. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-5-13
 61. Chen MX, Wang SY, Kuo CH, Tsai IL. Metabolome analysis for investigating host-gut microbiota interactions. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S10-S22. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.09.007
 62. Zheng J, Sun Q, Zhang J, Ng SC. The role of gut microbiome in inflammatory bowel disease diagnosis and prognosis. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1091-1102. DOI: 10.1002/ueg2.12338
 63. Mosca A, Abreu Y, Abreu AT, Gwee KA, Ianiro G, Tack J, Nguyen TVH, Hill C. The clinical evidence for postbiotics as microbial therapeutics. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2117508. DOI: 10.1080/19490976.2022.2117508
 64. Нетребенко О.К., Шумилов П.В. Иммунометаболизм: новые перспективы лечения иммуноопосредованных заболеваний. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(1):52-57. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-52-57
 7. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, Navon D, Carman N, Aloï M, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):378-402.e22. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.066
 8. Zou J, Liu C, Jiang S, Qian D, Duan J. Cross Talk between Gut Microbiota and Intestinal Mucosal Immunity in the Development of Ulcerative Colitis. *Infect Immun*. 2021 Aug 16;89(9):e0001421. DOI: 10.1128/IAI.00014-21
 9. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1047-1053. DOI: 10.1002/ueg2.12319
 10. Vakhitov TYa, Kudryavtsev IV, Sall TS, Lazareva NM, Kononova SV, Khavkin AI, et al. T helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 1). *Vopr. prakt. pediatrii*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(6):67-78. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-67-78 (In Russian).
 11. Vakhitov TYa, Kudryavtsev IV, Sall TS, Lazareva NM, Kononova SV, Khavkin AI, et al. T-helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 2). *Vopr. prakt. pediatrii*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(1):41-51. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-41-51 (In Russian).
 12. Kononova SV, Vakhitov TYa, Kudryavtsev IV, Lazareva NM, Sall TS, Skalinskaya MI, et al. Cytokine profile and immunological status of patients with ulcerative colitis. *Vopr. prakt. pediatrii*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(6):52-62. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-52-62 (In Russian).
 13. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1275-1285.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003
 14. Avalueva EB, Bakulin IG, Skalinskaya MI, Oganezova IA, Sitkin SI. Immunological serum and plasma markers for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Therapy*. 2022;8(7):44-53. DOI: 10.18565/therapy.2022.7.44-53 (In Russian).
 15. Li M, Yang L, Mu C, Sun Y, Gu Y, Chen D, et al. Gut microbial metabolome in inflammatory bowel disease: From association to therapeutic perspectives. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Apr 4;20:2402-2414. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.03.038
 16. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;17(4):223-237. DOI: 10.1038/s41575-019-0258-z
 17. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Avalueva E, Oreshko L, Zhigalova T, et al. P852 A metabolomics approach to discover biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with gut microbiota dysbiosis in ulcerative colitis and Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S547-S548. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.979
 18. Titz B, Gadaleta RM, Lo Sasso G, Elamin A, Ekroos K, Ivanov NV, et al. Proteomics and Lipidomics in Inflammatory Bowel Disease Research: From Mechanistic Insights to Biomarker Identification. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 15;19(9):2775. DOI: 10.3390/ijms19092775
 19. Cargiolli M, Miranda A, Bottiglieri ME. Inflammatory bowel disease: gender difference. *Ital J Gender-Specific Med*. 2017;3(1):23-28. DOI: 10.1723/2751.28029
 20. Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;17(12):740-754. DOI: 10.1038/s41575-020-0354-0
 21. Audano M, Maldini M, De Fabiani E, Mitro N, Caruso D. Gender-related metabolomics and lipidomics: From experimental animal models to clinical evidence. *J Proteomics*. 2018 Apr 30;178:82-91. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.11.001
 22. Krumsiek J, Mittelstrass K, Do KT, Stücker F, Ried J, Adamski J, et al. Gender-specific pathway differences in the human serum metabolome. *Metabolomics*. 2015;11(6):1815-1833. DOI: 10.1007/s11306-015-0829-0

References

23. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OA, Achkasov SI, et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7-36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36 (In Russian).
24. Kiseleva O, Kurbatov I, Ilgisonis E, Poverennaya E. Defining Blood Plasma and Serum Metabolome by GC-MS. *Metabolites*. 2021 Dec 24;12(1):15. DOI: 10.3390/metabo12010015
25. Trainor PJ, DeFilippis AP, Rai SN. Evaluation of Classifier Performance for Multiclass Phenotype Discrimination in Untargeted Metabolomics. *Metabolites*. 2017 Jun 21;7(2):30. DOI: 10.3390/metabo7020030
26. Carter JV, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery*. 2016 Jun;159(6):1638-1645. DOI: 10.1016/j.surg.2015.12.029
27. Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Journal Infectology*. 2016;8(4):36-45. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45 (In Russian).
28. Porter TD. Supernatant protein factor and tocopherol-associated protein: an unexpected link between cholesterol synthesis and vitamin E (review). *J Nutr Biochem*. 2003;14(1):3-6. DOI: 10.1016/s0955-2863(02)00262-0
29. Horiguchi M, Arita M, Kaempf-Rotzoll DE, Tsujimoto M, Inoue K, Arai H. pH-dependent translocation of alpha-tocopherol transfer protein (alpha-TTP) between hepatic cytosol and late endosomes. *Genes Cells*. 2003;8(10):789-800. DOI: 10.1046/j.1365-2443.2003.00676.x
30. Zingg JM, Kempna P, Paris M, Reiter E, Villacorta L, Cipollone R, et al. Characterization of three human sec14p-like proteins: alpha-tocopherol transport activity and expression pattern in tissues. *Biochimie*. 2008;90(11-12):1703-1715. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.07.008
31. Liu KY, Nakatsu CH, Jones-Hall Y, Kozik A, Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:180-189. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017
32. Parial CHR, Islam M, Ahmad M, Kasru A. Association of HbA1c, creatinine and lipid profile in patients with diabetic foot ulcer. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2013;16(11):1508-1511. DOI: 10.5829/idosi.mejsr.2013.16.11.12038
33. Kolho KL, Pessia A, Jaakkola T, de Vos WM, Velagapudi V. Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Mar 1;11(3):321-334. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw158
34. Leland KM, McDonald TL, Drescher KM. Effect of creatine, creatinine, and creatine ethyl ester on TLR expression in macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2011 Sep;11(9):1341-7. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.018
35. Roy A, Lee D. Dietary Creatine as a Possible Novel Treatment for Crohn's Ileitis. *ACG Case Rep J*. 2016 Dec 7;3(4):e173. DOI: 10.14309/crj.2016.146
36. Wallimann T, Hall CHT, Colgan SP, Glover LE. Creatine Supplementation for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Scientific Rationale for a Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Apr 23;13(5):1429. DOI: 10.3390/nu13051429
37. Clejan S, Krulwich TA, Mondrus KR, Seto-Young D. Membrane lipid composition of obligately and facultatively alkalophilic strains of *Bacillus* spp. *J Bacteriol*. 1986 Oct;168(1):334-40. DOI: 10.1128/jb.168.1.334-340.1986
38. Kuivanen J, Arvas M, Richard P. Clustered Genes Encoding 2-Keto-L-Gulonate Reductase and L-Idonate 5-Dehydrogenase in the Novel Fungal d-Glucuronic Acid Pathway. *Front Microbiol*. 2017;8:225. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00225
39. Hall AN, Kulka D, Walker TK. Formation of arabinose, ribulose and tartronic acid from 2-keto-d-gluconic acid. *Biochem J*. 1955;60(2):271-4. DOI: 10.1042/bj0600271
40. Zhu S, Zhang F, Shen AW, Sun B, Xia TY, Chen WS, et al. Metabolomics Evaluation of Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease Before Dialysis, Maintenance Hemodialysis, and Peritoneal Dialysis. *Front Physiol*. 2021;11:630646. DOI: 10.3389/fphys.2020.630646
41. Wang CY, Li Y, Gao ZW, Liu LC, Zhang MY, Zhang TY, et al. Establishing an innovative carbohydrate metabolic pathway for efficient production of 2-keto-L-gulononic acid in *Ketogulonigenium robustum* initiated by intronic promoters. *Microb Cell Fact*. 2018;17(1):81. DOI: 10.1186/s12934-018-0932-9
42. Chen M, Shen M, Li Y, Liu C, Zhou K, Hu W, et al. GC-MS-based metabolomic analysis of human papillary thyroid carcinoma tissue. *Int J Mol Med*. 2015;36(6):1607-14. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2368
43. Lemarié F, Beauchamp E, Drouin G, Legrand P, Rioux V. Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;135:121-127. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.07.009
44. Sitkin SI, Vakhitov TYA, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN, et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: A metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):4-50. (In Russian).
45. De Preter V, Machiels K, Joossens M, Arijis I, Matthys C, Vermeire S, et al. Faecal metabolite profiling identifies medium-chain fatty acids as discriminating compounds in IBD. *Gut*. 2015 Mar;64(3):447-458. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306423
46. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019 Feb;4(2):293-305. doi: 10.1038/s41564-018-0306-4.
47. Li W, Sun Y, Dai L, Chen H, Yi B, Niu J, et al. Ecological and network analyses identify four microbial species with potential significance for the diagnosis/treatment of ulcerative colitis (UC). *BMC Microbiol*. 2021 May 4;21(1):138. doi: 10.1186/s12866-021-02201-6.
48. Jia M, Zhang Y, Gao Y, Ma X. Effects of Medium Chain Fatty Acids on Intestinal Health of Monogastric Animals. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(8):777-784. DOI: 10.2174/1389203721666191231145901
49. Smedman AE, Gustafsson IB, Berglund LG, Vessby BO. Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jan;69(1):22-29. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.22
50. Weitkunat K, Schumann S, Nickel D, Hornemann S, Petzke KJ, Schulze MB, et al. Odd-chain fatty acids as a biomarker for dietary fiber intake: a novel pathway for endogenous production from propionate. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1544-1551. DOI: 10.3945/ajcn.117.152702
51. De Mello VD, Paananen J, Lindström J, Lankinen MA, Shi L, Kuusisto J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep*. 2017 Apr 11;7:46337. DOI: 10.1038/srep46337
52. Trieu K, Bhat S, Dai Z, Leander K, Gigante B, Qian F, et al. Biomarkers of dairy fat intake, incident cardiovascular disease, and all-cause mortality: A cohort study, systematic review, and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021 Sep 21;18(9):e1003763. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003763
53. Engelke UF, Zijlstra FS, Mochel F, Valayannopoulos V, Rabier D, Kluijtmans LA, et al. Mitochondrial involvement and erythronic acid as a novel biomarker in transaldolase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Nov;1802(11):1028-35. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.06.007
54. Huang JH, He D, Chen L, Dong CY, Zhang SH, Qin YH, et al. GC-MS based metabolomics strategy to distinguish three types of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2019 Jul;19(5):630-637. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.456. Epub 2019 May 15.
55. Liu A, Ma T, Xu N, Jin H, Zhao F, Kwok LY, et al. Adjunctive Probiotics Alleviates Asthmatic Symptoms via Modulating the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31;9(2):e0085921. DOI: 10.1128/Spectrum.00859-21

56. Esteve-Comas M, Ramirez M, Fernández-Bañares F, Abad-Lacruz A, Gil A, Cabré E, et al. Plasma polyunsaturated fatty acid pattern in active inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992 Oct;33(10):1365-9. DOI: 10.1136/gut.33.10.1365
57. Beloborodova NV, Bairamov IT, Olenin AY, Fedotcheva NI. Exometabolites of some anaerobic microorganisms of human microflora. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2011;57(1):95-105. DOI: 10.18097/pbmc20115701095 (In Russian).
58. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1275-1285.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003
59. Misra R, Sarafian M, Pechlivanis A, Ding N, Miguens-Blanco J, McDonald J, et al. Ethnicity Associated Microbial and Metabonomic Profiling in Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2022 Dec 5;15:199-212. DOI: 10.2147/CEG.S371965
60. Shumilov PV, Shchigoleva AE. Features of very early-onset inflammatory bowel disease: the experience of the Federal Pediatric Center. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021;19(3):5-13. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-5-13 (In Russian).
61. Chen MX, Wang SY, Kuo CH, Tsai IL. Metabolome analysis for investigating host-gut microbiota interactions. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S10-S22. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.09.007
62. Zheng J, Sun Q, Zhang J, Ng SC. The role of gut microbiome in inflammatory bowel disease diagnosis and prognosis. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1091-1102. DOI: 10.1002/ueg2.12338
63. Mosca A, Abreu Y, Abreu AT, Gwee KA, Ianiro G, Tack J, Nguyen TVH, Hill C. The clinical evidence for postbiotics as microbial therapeutics. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2117508. DOI: 10.1080/19490976.2022.2117508
64. Netrebenko OK, Shumilov PV. Immunometabolism: new perspectives for the treatment of immune-mediated diseases. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(1):52-57. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-52-57 (In Russian).

Информация о соавторах:

Кононова Светлана Витальевна, кандидат биологических наук, ведущий инженер группы регуляции биосинтеза белка Института белка РАН; основной исполнитель проекта РНФ № 20-65-47026 Института экспериментальной медицины
ORCID: 0000-0002-7373-7797

Демьянова Елена Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник микробиологической группы ООО «Иннова Плюс»; соисполнитель проекта РНФ № 20-65-47026 Института экспериментальной медицины
ORCID: 0000-0002-1872-3464

Моругина Анна Сергеевна, научный сотрудник микробиологической группы ООО «Иннова Плюс»; соисполнитель проекта РНФ № 20-65-47026 Института экспериментальной медицины
ORCID: 0000-0003-3054-3615

Утсаль Виктор Альбертович, старший научный сотрудник Научно-клинического центра токсикологии им. С.Н.Голикова Федерального медико-биологического агентства России

Скалинская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; соисполнитель проекта РНФ № 20-65-47026 Института экспериментальной медицины
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Бакулин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; главный научный сотрудник отдела педиатрии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной группы «Метабомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Information about co-authors:

Svetlana V. Kononova, PhD (Biology), Principal Investigator for the RSF Project No 20-65-47026, Institute of Experimental Medicine; Leading Engineer, Group of Protein Biosynthesis Regulation, Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0002-7373-7797

Elena V. Demyanova, PhD (Pharmacy), Co-Investigator for the RSF Project No. 20-65-47026, Institute of Experimental Medicine; Senior Researcher, Microbiological Group of Innova Plus LLC
ORCID: 0000-0002-1872-3464

Anna S. Morugina, Co-Investigator for the RSF Project No. 20-65-47026, Institute of Experimental Medicine; Researcher, Microbiological Group of Innova Plus LLC
ORCID: 0000-0003-3054-3615

Viktor A. Utsal, Senior Researcher, S.N.Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency of Russia

Maria I. Skalinskaya, MD, PhD, Associate Professor, S.M.Ryss Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University; Co-Investigator for the RSF Project No. 20-65-47026, Institute of Experimental Medicine
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Igor G. Bakulin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the S.M.Ryss Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Chief Researcher, Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Chief Researcher, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Institute of Medicine, Belgorod National Research University
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Leading Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, S.M.Ryss Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0003-0331-0963