

Протеомные маркеры нарушения эпителиального барьера слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом

Нухова Салихат Мухтаровна

e-mail: nuhovasalihat@gmail.com

Научный руководитель: д.м.н., профессор Тарасова Г.Н.

**X (ЮБИЛЕЙНЫЙ) Международный научно-практический конгресс
«Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии»
Санкт-Петербург, 2026**

Актуальность, цель и задачи исследования

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Значительный рост заболеваемости ЯК за последние три десятилетия; тяжёлые осложнения — колпроктэктомия, дисплазия, рак
- Ремиссия достигается лишь у 20–60% больных; патогенез ЯК изучен не полностью
- Повышенная эпителиальная проницаемость — значимое звено патогенеза
- Анализ барьерной функции толстой кишки прогностически превосходит эндоскопию и гистологию

Белоусова Е.А. и соавт. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445-463.
Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10-44.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

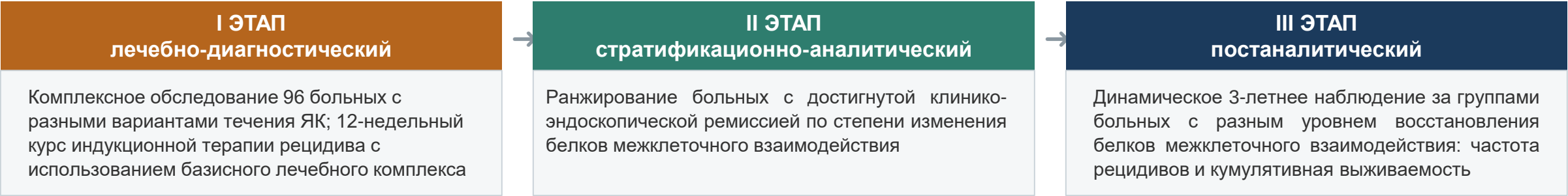
Изучить потенциальную роль барьерной дисфункции толстой кишки как фактора риска развития ЯК на основе клинико-морфологической характеристики заболевания в разные фазы течения на фоне базисной терапии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ① Оценить нарушение кишечной проницаемости по содержанию белков плотных соединений в СО толстой кишки
- ② Провести иммуногистохимический анализ экспрессии зонулина, Е-кадгерина и клаудина
- ③ Изучить протеомный профиль СО толстой кишки в разные фазы течения ЯК
- ④ Оценить диагностическую (прогностическую) значимость протеомных маркеров
- ⑤ Оценить влияние базисной терапии на восстановление эпителиального барьера

Дизайн исследования и характеристика больных

Открытое двухэтапное продольное проспективное исследование в период комплексного обследования и лечения с последующим динамическим 3-летним наблюдением за больными ЯК.



n = 96 больных с рецидивом ЯК (69 — тотальная форма, часто-рецидивирующее течение; 53 — левосторонняя локализация, редко-рецидивирующее течение) | **n = 60 в ремиссии** | **n = 28 здоровых добровольцев (контроль)**

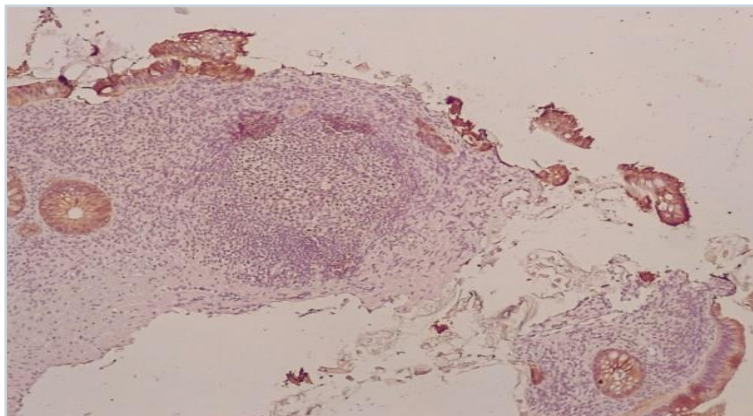
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Рецидив ЯК	Ремиссия ЯК	Контроль
Число пациентов, n (%)	96 (64%)	60 (40%)	28 (36,8%)
Возраст, лет (M±SD)	32,0 ± 6,7	35,0 ± 7,7	20,5 ± 1,4
Длительность анамнеза ЯК, лет	5,2 ± 2,3	6,6 ± 2,4	—
Средне-тяжёлая атака, n (%)	58 (60%)	31 (57%)	—
Часто-рецидивирующее течение, n (%)	51 (53%)	30 (56%)	—

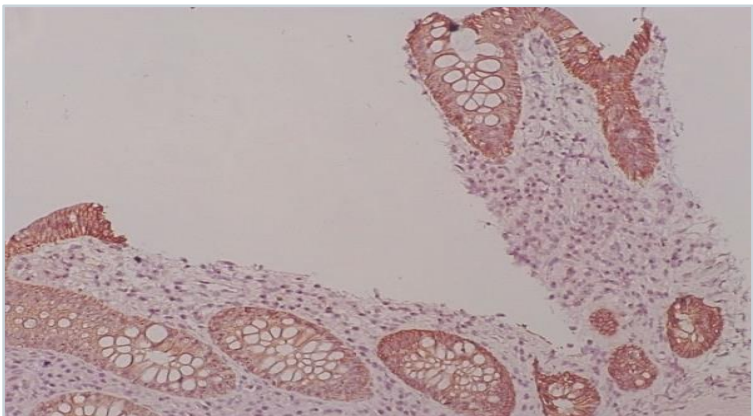
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клинические, эндоскопические (видеоинформационные системы)
- Морфологический, ИГХ и компьютерный морфометрический анализ колонобиоптатов
- Протеомный анализ СО толстой кишки: MALDI-TOF-MS/MS (Bruker); идентификация — BLAST, MASCOT; анализ — STRING 10.0/12.0
- Статистика: Statistica 10.0; параметрические/непараметрические критерии, p<0,05

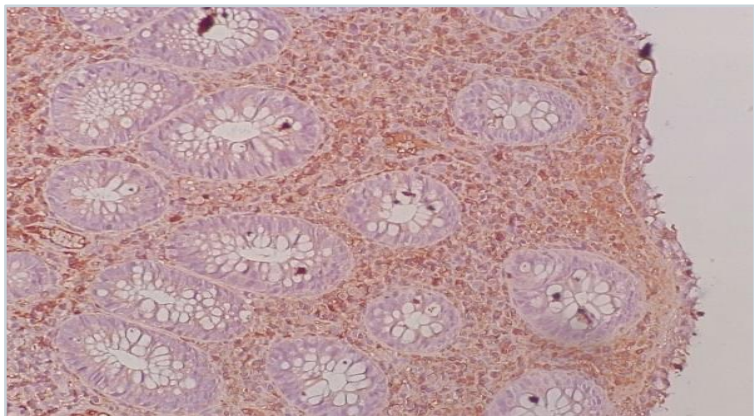
Иммуногистохимия и морфометрия эпителиального барьера



Снижение и неравномерность мембранной экспрессии Е-кадгерина в зоне язвы



Увеличение экспрессии зонулина в клетках воспаления при рецидиве



Яркая экспрессия Е-кадгерина в криптах при ремиссии

ДИНАМИКА КПО (%) БЕЛКОВ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ



МАТРИЦА КОРРЕЛЯЦИИ БЕЛКОВ (r)

	Е-кадгерин	Зонулин	Клаудин
Е-кадгерин	—	0,76	0,88
Зонулин	0,76	—	0,81
Клаудин	0,88	0,81	—

Сильная положительная корреляция между белками плотных контактов ($r = 0,76–0,88$) подтверждает их согласованное вовлечение в поддержание барьерной функции эпителия толстой кишки.

Протеомный анализ слизистой оболочки толстой кишки

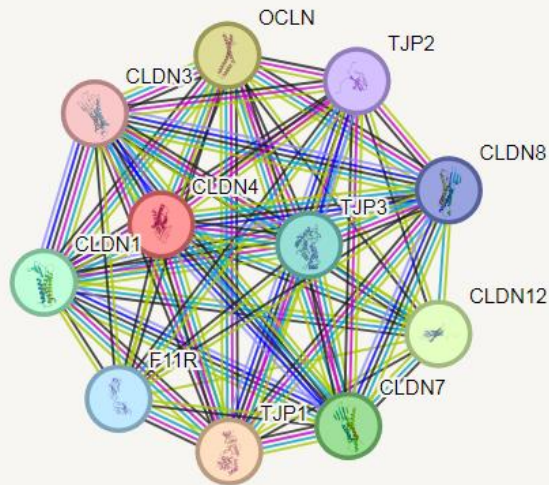
Биоптат
СО толстой кишки

2D-электрофорез
белков

MALDI-TOF
масс-спектрометрия

Идентификация
(BLAST, MASCOT)

Биоинформ. анализ
(STRING)



Межбелковые взаимодействия белков плотных контактов (STRING, v.12.0):
CLDN1/3/4/7/8/12, TJP1–3, OCLN, F11R

КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

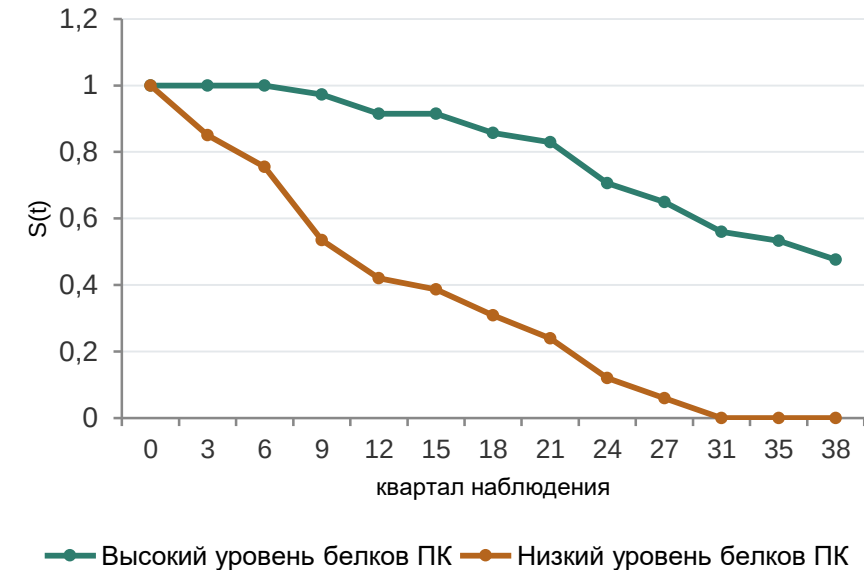
Протеомный паттерн рецидива ЯК — 29 белков.

Экспрессия >50%: IL-1 β , IL-12 α , фекальный лактоферрин, клаудин-4, PPAR- γ , витронектин, кальпротектин, прохибитин.

Максимальная частота: NF- κ B и ФНО- α .

Ремиссия: преобладают белки теплового шока 27/47, IL-2, Smad3.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: РЕЦИДИВЫ ЯК И ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Группа с высоким уровнем белков плотных контактов: рецидивы 45,9%, $S(t)=0,476$.
С низким уровнем белков плотных контактов — рецидивы у 100% больных, $S(t)=0$.

Выводы

- ① Изменения кишечного барьера при рецидиве ЯК гетерогенны и зависят от зоны поражения слизистой оболочки толстой кишки.
- ② Преобладание экспрессии зонулина и E-кадгерина в зоне язвенных дефектов отражает нарушение регенерации и межклеточной интеграции эпителиоцитов.
- ③ Наиболее информативны для оценки эпителиальной проницаемости — зонулин и клаудин 2.
- ④ Протеомный паттерн рецидива ЯК представлен 29 белками; максимальная частота — NF-κB и ФНО-α, экспрессия >50% — для IL-1β, IL-12a, лактоферрина, клаудина-4 и др.
- ⑥ Профиль ремиссии отличается гетерогенностью и преобладанием HSP27/47, IL-2, Smad3.
- ⑦ Высокий уровень белков межклеточного взаимодействия ассоциирован с меньшей частотой рецидивов (45,9% против 100%) и лучшей выживаемостью.
- ⑧ Выявленные изменения барьера обосновывают расширение базисной терапии ЯК препаратами с цитопротективным действием.