

В.И. Ашкинази, И.В. Маянская, Н.И. Толкачёва, Э.Н. Федулова, Н.Ю. Широкова, Е.А. Васильева, О.В. Шумилова

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Российская Федерация

Молекулы адгезии при деструктивно-воспалительном процессе в кишечнике у детей с язвенным колитом

Contacts:

Ashkinazi Vladimir Izrail'evich, MD, senior research assistant of Laboratory of Clinical Immunology of Scientific Research Institute of Pediatric Gastroenterology of Nizhny Novgorod

Address: Semashko Street, 22, Nizhnii Novgorod, RF, 603095, Tel.: (831) 436-01-13, e-mail: vladash58@yandex.ru

Article received: 27.07.2013, Accepted for publication: 26.08.2013

Цель исследования: изучить в сыворотке крови детей с язвенным колитом содержание растворимых форм молекул клеточной адгезии, опосредующих начальный и заключительный этап миграции лейкоцитов в очаг воспаления — sP-селектина (soluble platelet selectin) и sPECAM-1 (soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule 1), а также некоторых ранее неисследованных факторов, взаимосвязанных с их уровнем. **Пациенты и методы:** обследовано 107 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих язвенным колитом. Диагноз ставили на основании комплексного обследования. Определение содержания растворимых молекул адгезии sP-селектина и sPECAM-1 в сыворотке крови, а также цитокиновый статус и уровень неоптерина оценивали при помощи иммуноферментного анализа. Респираторный метаболизм изучали с использованием хемилюминесцентных реакций. **Результаты:** установлено, что содержание sP-селектина и sPECAM-1 у больных значимо выше, чем в контрольной группе, что может оказывать влияние на процесс миграции лейкоцитов в ткани для реализации своего эффекторного потенциала. Это подтверждается морфологическими исследованиями биоптатов кишечника: наблюдали увеличение числа лейкоцитов в эндотелии сосудов и эпителиальном пласте. Одновременно отмечено усиление кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, увеличение концентрации неоптерина и фактора некроза опухоли α . **Выводы:** обнаружена взаимосвязь изученных адгезивных молекул с рядом маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли α , свободные радикалы, неоптерин, что свидетельствует о диагностической значимости сывороточного уровня мембранных антигенов. Увеличение концентрации адгезивных молекул sP-селектина и sPECAM-1 может быть одним из звеньев патогенеза язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, растворимые молекулы адгезии, маркеры воспаления.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 52–56)

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее важных и нерешенных проблем детской гастроэнтерологии в настоящее время остается язвенный колит (ЯК) — деструктивно-воспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующим торпидным течением, тяжелыми структурными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, развитием опасных для жизни осложнений, сложностью и высокой стоимостью диагностики и терапии [1].

Современная концепция патогенеза ЯК основывается на результатах взаимодействия факторов генетической предрасположенности и различных триггерных агентов (инфекционных, иммунологических, аллергических, пищевых). Итогом этого является активация иммунновоспалительных процессов, протекающих в стенке кишечника, с вовлечением в них про- и противовоспалительных цитокинов, факторов адгезии и т. д. [2, 3].

V.I. Ashkinazi, I.V. Mayanskaya, N.I. Tolkacheva, E.N. Fedulova, N.U. Shirokova, E.A. Vasilyeva, O.V. Shumilova

Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology of Ministry of Public Health, Russian Federation

Adhesion Molecules in Intestinal Destructive-Inflammatory Process in the Children with Ulcerative Colitis

Aim: to study the content of serum soluble cell adhesion molecules in children with ulcerative colitis that mediate the initial and final stages of the migration of leukocytes to the focus of inflammation: sP-selectin (soluble platelet selectin) and Specam-1 (soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule 1) as well some earlier unexplored factors associated with their level. **Patients and methods:** we examined 107 patients with ulcerative colitis aged from 6 up to 17 years. The diagnosis was set on the base of a comprehensive examination. The content of serum soluble adhesion molecules sP-selectin and sPECAM-1 as well cytokine status and neopterin were evaluated by ELISA. Respiratory metabolism was investigated by using chemiluminescent reactions. **Results:** it was shown that the content of sP-selectin and sPECAM-1 is significantly higher in patients than in the control group, which may influence on the migration of leukocytes into tissues for realization of their effector potential. It is confirmed by morphological analyses of the intestine biopsies, where it was observed the increasing of the number of leukocytes in vascular endothelium and epithelial layer. At the same time strengthening of the oxygen-dependent metabolism of neutrophils, the increase of the concentration of neopterin and tumor necrosis factor α were noted. **Conclusions:** the correlation of the studied adhesion molecules with a number of inflammatory markers (TNF α (tumor necrosis factor α), free radicals, neopterin) was revealed, which indicates the diagnostic value of serum levels of the membrane antigens. The increase of the concentration of adhesion molecules sP-selectin and sPECAM-1 may be one of the links of the pathogenesis of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, soluble adhesion molecules, markers of inflammation.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 52–56)

В очагах поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта отмечается накопление активированных Т лимфоцитов и макрофагов, что приводит к инициации синтеза медиаторов, усиливающих воспаление. В настоящее время известно, что при ЯК воспаление развивается в большей мере по Тх₂-пути, со стимуляцией продукции интерлейкинов (ИЛ) 4, 5, 13, молекул межклеточной адгезии 1-го и 2-го типа (intercellular adhesion molecule-1, 2) — ICAM-1, ICAM-2 и др. [4]. В дальнейшем после первого цитокинового ответа происходит активация каскада реакций, приводящих к преимущественному усиленному синтезу фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерферона гамма (ИФН γ) как основных провоспалительных цитокинов [5]. Таким образом, совокупность рассмотренных механизмов приводит к патологической иммуновоспалительной реакции в кишечнике с формированием и поддержанием хронического воспаления в пищеварительном тракте [1].

Важную роль в реализации иммуноопосредованных этапов воспаления играют молекулы адгезии, основная функция которых состоит в поддержании межклеточных взаимодействий (в т.ч. с компонентами межклеточного матрикса), миграции клеток в очаг воспаления, инициации иммунного ответа. Выделяют 3 основных семейства адгезивных молекул: селектины, интегрины, иммуноглобулины. Селектины экспрессируются на мембранах лейкоцитов (L-селектины), тромбоцитов (P-селектины) и эндотелиоцитов (P- и E-селектины). Интегрины экспрессируются на мембранах лейкоцитов, эндотелиальных клетках и обеспечивают адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия и белкам экстрацеллюлярного матрикса — фибронектину, коллагену, ламинину, витронектину. Семейство иммуноглобулинов составляют VCAM (vascular cell adhesion molecule), ICAM-1, -2, -3, а также PECAM (platelet-endothelial cell adhesion molecule) и др. Они экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов, лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов), фибробластов и других клеток. Молекулы клеточной адгезии из группы иммуноглобулинов служат лигандами для селектинов и интегринов.

Антигены молекул адгезии обнаруживают как в мембраносвязанной форме на поверхности клеток, так и в растворимой (s — soluble) в различных биологических жидкостях. Нередко функции растворимых форм прямо противоположны функциям их мембранных аналогов, т.е. взаимодействие растворимого антигена с мембранным партнером может привести к активации или подавлению функции клетки вплоть до инициации ее гибели путем апоптоза [6]. И мембраносвязанные, и растворимые формы адгезивных молекул регулируют миграцию лейкоцитов из кровотока через эндотелий в зону тканевого повреждения, что имеет большое значение в развитии воспаления. Этот процесс является многоэтапным и включает в себя роллинг (прокатывание) лейкоцитов по поверхности эндотелия с участием L-, E- и P-селектинов (первый этап); более тесный контакт клеток при участии интегринов (второй этап); прочную адгезию на эндотелии с вовлечением интегринов и молекул семейства иммуноглобулинов (третий этап) и перемещение (трансмиграцию) лейкоцитов с помощью иммуноглобулинов (PECAM-1 и другие) через межклеточные соединения эндотелиальных клеток сосудов в ткани, очаги воспаления (четвертый этап).

Экспрессия молекул клеточной адгезии индуцируется провоспалительными цитокинами (в частности, ИЛ 1, 6, 8, ФНО α, ИФН γ), свободными радикалами, липополисахаридами, лейкотриенами, гистамином, тромбином, компонентами комплемента, оксидом азота и многими другими факторами [7, 8]. Уровень их экспрессии определяет выраженность реакций воспаления: повышенная экспрессия ассоциируется с экстравазацией лейкоцитов и активацией воспаления.

В настоящее время известно уже несколько сотен дифференцировочных антигенов системы гемопозеза, однако сведения о содержании растворимых форм мембранных антигенов у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями и их функциональной роли в норме и при развитии патологии изучены недостаточно. Зарегистрировано повышение содержания sICAM-1 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которое снижалось в результате терапии, но оставалось значимо выше показателей контрольной группы. Авторы считают, что данный показатель связан со спецификой протекания ЯК и болезни Крона и может быть использован в качестве диагностического критерия эффективности лечения [9]. Также установлено увеличение сывороточного содержания растворимых молекул sICAM-1 и sE-селектина у пациентов с высокой активностью ЯК и болезни Крона [10]. Сообщается о повышении содержания растворимого sICAM-2 при ЯК [11]. Наиболее высокие значения sICAM-2 отмечались при тотальном поражении кишки с максимальной активностью воспалительного процесса. При остром ЯК уровень растворимого антигена был значительно выше, чем при рецидивирующем. На этом основании был сделан вывод о вовлеченности sICAM-2 в формирование клинических проявлений ЯК. У пациентов с ЯК наблюдали значительное повышение концентрации sP-селектина в сыворотке крови, в связи с чем авторы предлагают рассматривать повышенное содержание sP-селектина в качестве маркера активности ЯК [12]. Зарегистрировано увеличение содержания sP-, sE-селектина и sICAM-1 у пациентов с колоректальным раком, к развитию которого нередко приводит тотальное, непрерывно рецидивирующее течение ЯК. Высказывают предположение, что концентрация этих молекул в крови может отражать опухолевую прогрессию и метастазы в печень [13]. Однако другие авторы [14] не отмечали увеличения концентрации sP- и sE-селектина, sICAM-1, sVCAM-1 при биохимической и клинической активности процесса у больных с ЯК и болезнью Крона. Более того, в состоянии клинической ремиссии анализируемые факторы находились на значительно более низком уровне, чем в контрольной группе.

Представленные выше данные о содержании растворимых форм адгезивных молекул касаются взрослых пациентов. В то же время существуют лишь единичные сообщения о проведении аналогичных исследований в детской гастроэнтерологии. Так, установлено [15], что содержание sE-селектина у детей с воспалительными заболеваниями кишечника превышало значения контрольной группы, при этом величина показателя у пациентов с болезнью Крона в период обострения была значимо выше, чем в период ремиссии, тогда как у больных ЯК он оставался неизменным вне зависимости от периода заболевания. Напротив, концентрация sL-селектина

у детей с воспалительными заболеваниями кишечника как в период обострения, так и в период ремиссии была ниже показателей здоровых детей. Можно сделать вывод о том, что определение содержания sE-селектина у пациентов с болезнью Крона имеет значение для оценки характера течения воспалительного процесса. В последующем исследовании этих же авторов [16] было показано, что у детей и подростков с болезнью Крона в период обострения и ремиссии заболевания содержание адгезивных молекул sICAM-1, sVCAM-1 значимо не отличалось от такового у здоровых детей. У больных ЯК содержание sVCAM-1 в указанные периоды также соответствовало контрольным значениям, и только уровень sICAM-1 превышал показатели здоровых. Авторы считают, что несмотря на то, что адгезивным молекулам семейства иммуноглобулинов принадлежит ключевая роль в инфильтрации лейкоцитами очага воспаления, в данном случае изученные факторы не могут быть полезными в оценке степени активности заболевания.

Приведенные сведения, безусловно, представляют интерес, поскольку имеют важное значение в раскрытии механизмов патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, которые демонстрируют неуклонную тенденцию к росту и все чаще регистрируются уже в первые годы жизни ребенка [1].

Цель исследования: изучить содержание растворимых молекул клеточной адгезии, опосредующих начальный и заключительный этап миграции лейкоцитов в очаг воспаления (sP-селектина и sPECAM-1), а также некоторых ранее не исследованных факторов, связанных с их уровнем, в сыворотке крови детей с язвенным колитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Обследовано 107 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих ЯК. Диагноз ставили на основании комплексного обследования, включавшего клинико-лабораторные данные, а также эндоскопическое исследование слизистой оболочки кишечника с морфологическим анализом биоптатов. На момент иммунологического тестирования у 55 пациентов зарегистрировано обострение заболевания по педиатрическому индексу активности ЯК PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), составившему в среднем 45 (34–65) баллов; у 41 — клиническое улучшение (снижение PUCAI более чем на 20 баллов от первоначального значения); у 11 — клиническая ремиссия — 8 (6–10) по PUCAI. Результаты исследований сравнивали с аналогичными показателями 15 условно

здоровых детей того же возраста, которые составили контрольную группу.

Методы исследования

Определение содержания растворимых молекул адгезии sP-селектина и sPECAM-1 в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем «Bender Medsystems» (Австрия). Параллельно был изучен цитокиновый статус, включавший оценку содержания ФНО α ; ИЛ 1 β , 6, 8; ИФН γ («Протеиновый контур», Россия). Содержание неоптерина определяли при помощи тест-системы «Neopterin ELISA» («IBL», Германия). Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов в разведенной (1:100 раствором Хенкса) цельной крови (с целью исключения влияния сывороточных факторов) исследовали на хемилюминометре «Luminoscan Ascent» (Швеция). Для оценки морфологических изменений и направленности регенеративного процесса проводили морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки с выделением клеток стромы и инфильтрата.

Статистическая обработка данных

Анализ данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA v. 6.0» для Windows XP. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M), минимальное и максимальное значение, медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25–Q75]. При сравнении полученных результатов использовали тест Манна–Уитни ввиду несоответствия анализируемых данных закону нормального распределения. Взаимосвязи между признаками изучали методом корреляционного анализа Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании растворимых молекул адгезии sP-селектина и sPECAM-1 у обследованных детей представлены в табл. 1 и 2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что sP-селектин у пациентов с ЯК присутствует в более высоких концентрациях, чем в контрольной группе. Статистически значимые различия были зарегистрированы в периоды обострения ($p = 0,0007$) и клинического улучшения ($p = 0,006$). Напротив, в период ремиссии таких особенностей выявить не удалось ($p = 0,66$). Уровень sPECAM-1 у больных также был выше, чем в контрольной группе. Отличие заключалось лишь в том, что значимые различия отмечали во все периоды заболевания, включая

Таблица 1. Содержание sP-selectin (нг/мл) в сыворотке крови у детей с язвенным колитом

Статистические показатели	Контрольная группа (n = 15)	Период заболевания (n = 107)		
		Обострение (n = 55)	Улучшение (n = 41)	Ремиссия (n = 11)
Минимум	68,31	5,06	16,58	11,20
Максимум	113,80	1063,60	1946,36	1423,18
Средняя величина	96,39	363,64	408,17	398,85
Медиана	95,05	242,45*	329,80*	151,08
Квартили	25%	84,77	117,09	87,50
	75%	109,38	594,56	542,16
				673,17

Примечание (здесь и в табл. 2–4). * — статистически значимые различия относительно контрольной группы.

и период ремиссии ($p = 0,00004$; $p = 0,00002$; $p = 0,0017$, соответственно). В то же время нам не удалось установить статистически значимых различий в содержании анализируемых адгезивных молекул у детей с ЯК в разные периоды заболевания ($p = 0,92-0,61$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с ЯК повышенное содержание растворимых молекул адгезии может оказывать влияние на процесс движения лейкоцитов вдоль сосудистого русла, а затем и непосредственно через сосудистую стенку в ткани (очаг воспаления) для реализации своего эффекторного потенциала. У обследованных пациентов это отчетливо подтверждается при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки кишечника, в которых наблюдали высокую клеточную плотность воспалительного инфильтрата за счет увеличения числа лейкоцитов (нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов). Эти клетки обладают агрессивным потенциалом, что выражается в их лизирующем эффекте и приводит к разрушению покровного эпителия, эпителия крипт и сосудистой стенки с обнаружением вазоктазий, стаза эритроцитов и сладж-феномена. Во многих случаях отмечается инфильтрация сосудистой стенки полиморфно-ядерными лейкоцитами, что способствует ее разрушению и свободному выходу клеток в ткань. Следствием этого является образование множественных крипт-абсцессов, возникающих при проникновении лейкоцитов как в эпителиальный пласт крипт, так и их просвет. При вскрытии крипт-абсцессов на поверхности слизистой оболочки образуются микроязвы, которые имеют тенденцию к слиянию, что приводит к формированию широких плоских язв.

Подтверждением вышесказанного следует считать и усиление в период обострения у детей с ЯК респираторного «взрыва» нейтрофильных гранулоцитов по дан-

ным люминолзависимых хемилюминесцентных реакций (табл. 3), о чем свидетельствует наличие корреляции между спонтанной продукцией радикалов кислорода и уровнем sP-селектина ($R = 0,43$; $p = 0,011$). Подобная активация кислородного метаболизма может быть инициирована различными агрессивными факторами, в т.ч. и эндогенного происхождения (элементы поврежденных эпителиоцитов и других клеток слизистой оболочки, компоненты клеточных стенок бактерий — пептидогликаны, липополисахариды и мурамилдипептиды, обильно заселяющие толстый кишечник) [17].

Установлена корреляция между концентрацией sP-селектина и содержанием неоптерина в сыворотке крови ($R = 0,435$; $p = 0,00017$; см. табл. 3), что также подчеркивает значение изучаемых растворимых адгезивных молекул в патогенезе ЯК у детей. Являясь маркером воспаления, концентрация неоптерина многократно увеличивается при состояниях, связанных с активацией клеточного звена иммунитета.

Важнейшую роль в продукции мембранных антигенов играют провоспалительные цитокины (ИЛ 1β , 6, 8; ФНО α , ИФН γ), которые секретируются в очаге воспаления и обеспечивают экспрессию адгезивных молекул, тем самым опосредуя миграцию эффекторных клеток через сосудистую стенку и инфильтрацию ими тканей. В связи с этим представляло интерес попытаться обнаружить взаимосвязь вышеперечисленных цитокинов с уровнем sP-селектина и sPECAM-1 у пациентов с ЯК в разные периоды заболевания. Установлено, что в период обострения и клинического улучшения имела место корреляция только между указанными адгезивными молекулами и содержанием ФНО α (табл. 4), составляя для sP-селектина и sPECAM-1, соответственно, $R = 0,31$; $p = 0,047$ и $R = 0,32$; $p = 0,033$ при обострении; $R = 0,38$;

Таблица 2. Содержание sPECAM-1 (нг/мл) в сыворотке крови у детей с язвенным колитом

Статистические показатели	Контрольная группа (n = 15)	Период заболевания (n = 107)		
		Обострение (n = 55)	Улучшение (n = 41)	Ремиссия (n = 11)
Минимум	37,11	33,39	6,33	46,80
Максимум	66,90	319,85	295,59	157,72
Средняя величина	50,26	114,95	109,14	97,46
Медиана	49,70	91,10*	103,80*	93,48*
Квартили	25%	43,20	71,10	51,00
	75%	54,60	151,47	141,30

Таблица 3. Содержание неоптерина (нмоль/мл) в сыворотке крови и уровень спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови (относительные световые единицы) у детей с язвенным колитом

Статистические показатели	Неоптерин		Спонтанная хемилюминесценция	
	Контрольная группа (n = 15)	Больные дети (n = 107)	Контрольная группа (n = 15)	Больные дети (n = 107)
Минимум	1,02	2,56	1,00	4,00
Максимум	11,76	27,90	4,00	37,00
Средняя величина	5,75	9,56	1,80	13,52
Медиана	6,28	8,70*	2,00	11,00*
Квартили	25%	3,30	1,00	9,00
	75%	7,43	10,31	17,00

Таблица 4. Содержание фактора некроза опухоли α (пг/мл) в сыворотке крови у детей с язвенным колитом

Статистические показатели		Контрольная группа (n = 15)	Период заболевания (n = 107)		
			Обострение (n = 55)	Улучшение (n = 41)	Ремиссия (n = 11)
Минимум		36,10	17,30	15,7	11,10
Максимум		59,50	724,10	466,00	209,80
Средняя величина		44,27	136,41	108,02	76,43
Медиана		43,50	79,00*	68,30*	52,85
Квартили	25%	39,80	33,00	29,60	45,60
	75%	50,00	142,60	123,60	81,80

$p = 0,020$ и $R = 0,49$; $p = 0,002$ при улучшении. В период ремиссии взаимосвязей между изучаемыми молекулами адгезии и цитокинами в пределах нашей выборки установить не удалось. Подтверждением того, что зарегистрированный факт (взаимосвязь) не является случайным, служат литературные данные, что при ЯК в слизистой оболочке толстого кишечника отмечается накопление активированных Т лимфоцитов и макрофагов, что приводит к усиленному синтезу медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов, и в первую очередь ФНО α [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у детей, страдающих ЯК, в сыворотке крови повышается содержание растворимых молекул адгезии sP-селектина и sPECAM-1. Это, с одной стороны, может быть звеном механизма, направленного на торможение избыточной миграции воспалительных клеток в кишечник («заинтересованный» орган-мишень), поскольку, связываясь с лигандами на поверхности лейкоцитов, растворимые молекулы адгезии блокиру-

ют действие мембранных аналогов, обеспечивающих межклеточные взаимодействия, тем самым ограничивая патологический процесс. С этой точки зрения зарегистрированная в период клинического улучшения высокая концентрация изученных адгезивных молекул, вероятно, может рассматриваться как реакция организма, направленная на восстановление гомеостаза. С другой стороны, это может являться неблагоприятным фактором с точки зрения реализации воспаления (в частности, в период обострения), поскольку блокируется возможность клеточных эффекторов проявлять свои «амбиции» во флогогенном очаге, что приводит к утяжелению процесса и его хронизации.

Таким образом, продемонстрирована диагностическая значимость оценки сывороточного содержания изученных мембранных антигенов. Увеличение концентрации адгезивных молекул sP-селектина и sPECAM-1 может быть одним из звеньев патогенеза заболевания, что наглядно подтверждается выявленными взаимосвязями с рядом воспалительных факторов (маркеров воспаления): ФНО α , свободными радикалами, неоптерином.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Potapov A.S., Tsimbalova E.G. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 6: 36–41.
2. Khalif I.L., Mikhailova T.L., Belousova E.A. *Konservativnoe lechenie yavennogo kolita i bolezni Krona. V kn.: Nespetsificheskie zaboлевaniya kishhechnika. Pod red. G.I. Vorob'eva, I.L. Khalifa* [Medical Treatment of Ulcerative Colitis and Chronic Cicatrizing Enteritis. In book: Heterospecific Enteropathy]. Moscow, Miklosh, 2008. pp. 247–250.
3. Papadakis K.A., Targan S.R. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Ann. Rev. Med.* 2000; 51: 289–298.
4. van Assche G., Rutgeerts P. Antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002; 8: 291–300.
5. Mac Donald T.T., Monteleone G. Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: S.R. Targan, F. Shanahan, L.C. Karp (eds.). *Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice*. Chichester: Wiley-Blackwell. 2010. P. 82–91.
6. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. *Immunologiya — Immunology*. 2007; 4: 249–253.
7. Pinegin B.V., Mayanskii A.N. *Immunologiya — Immunology*. 2007; 6: 374–382.
8. Mayanskii D.N. *Lektsii po klinicheskoi patologii* [Lectures on Clinical Pathology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. pp. 15–78.
9. Song W.B., Lv Yn., Zhang Z.S., Li Yn., Xiao L.P., Yu X.P., Wang Y.Y., Ji H.L., Ma L. Soluble intercellular adhesion molecule-1, D-lactate and diamine oxidase in patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (31): 3916–3919.
10. Goggins M.G., O, Connell M.A., Weir D.G., Kelleher D., Mahmud N. Soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Irish. J. Med. Sci.* 2001; 170 (2): 107–111.
11. Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii — The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; 5: 61.
12. Polinska B., Matowiska-Karna J., Kemona H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (*colitis ulcerosa*). *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011; 1: 119–124.
13. Dymiska-Piekarska V., Kemona H. Does colorectal cancer clinical advancement affect adhesion molecules (sP-selectin, sE — selectin and sICAM- 1) concentration? *Thromb. Res.* 2009; 1: 80–83.
14. Magro F., Araujo F., Pereira P., Meireles E., Diniz-Ribeiro M., Velosom F.T. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2004; 49 (7–8): 1265–1274.
15. Adamska I., Czerwionka-Szaflarska M., Kulwas A., Mierzwa G., Bala G., Rosc D. Value of E-selectin and L-selectin determination in children and youth with inflammatory bowel disease. *Med. Wieku. Rozwoj.* 2007; 11 (4): 413–418.
16. Adamska I., Czerwionka-Szaflarska M., Kulwas A., Mierzwa G., Bala G., Rosc D. Adhesion molecules of immunoglobulin super family in children and youth with inflammatory bowel disease. *Pol. Merkury. Lecarski*. 2009; 26 (152): 101–104.
17. Mayanskaya I.V., Shabunina E.I., Ashkinazi V.I., Tolkacheva N.I., Potekhin P.P. *Voprosi diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics*. 2009; 1: 28–32.