

## 2-ое место в конкурсе научных работ молодых ученых по гастроэнтерологии за 2012 г. РОЛЬ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

*Болдырева О. Н.*

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

*Болдырева Оксана Николаевна*

*E-mail: gastroenter@rambler.ru*

### РЕЗЮМЕ

Одним из ключевых патологических звеньев воспалительного процесса является образование факторов адгезии у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), которые играют ведущую роль в формировании воспалительной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки. Изменения уровней факторов адгезии под влиянием биологической терапии изучены недостаточно. В связи с этим целью нашего исследования было изучение влияния биологической терапии (инфликсимабом, мезенхимальных стромальных клеток) на уровень молекул адгезии у больных ВЗК и исследовать роль молекул адгезии для оценки эффективности лечения у данной группы больных.

Было обследовано 30 больных ВЗК. Из них 16 больных язвенным колитом (ЯК) и 14 больных болезнью Крона (БК). Из них 16 больных, получивших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела по рекомендуемой схеме, 14 больных ВЗК, которым проводилась комплексная противовоспалительная терапия с введением культуры МСК.

До и после лечения инфликсимабом, трансплантации МСК проводилось исследование клинического анализа крови, СРБ, определяли уровень молекул адгезии L-селектин, E-селектин, P-селектин, интегрин — sVCAM-1 в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Под влиянием инфликсимаба у всех больных ВЗК отмечалось достоверное снижение уровней P-селектина, E-селектина, интегрин — sVCAM-1. В группе больных после трансплантации МСК показатели P-селектина, E-селектина достоверно снизились, а уровень интегрин — sVCAM-1 снизился незначительно. Уровень L-селектина у больных как после трансплантации МСК и терапии инфликсимабом практически не снижался, что служит отражением хронического аутоиммунного воспаления и основанием для назначения длительной биологической терапии при ВЗК.

Молекулы адгезии P-селектин, E-селектин, интегрин — sVCAM-1 снижались более быстро под влиянием инфликсимаба у больных ВЗК, что обусловлено механизмом действия препарата (подавление синтеза основного цитокина воспаления ФНО- $\alpha$ ). После трансплантации МСК P-селектин, E-селектин, интегрин — sVCAM-1 снижаются более медленно в связи с тем, что максимальный положительный эффект от МСК развивается через 1 месяц.

Молекулы адгезии P-селектин, E-селектин, L-селектин, интегрин — sVCAM-1 являются современными маркерами воспаления и могут быть использованы для оценки эффективности биологической терапии при ВЗК и прогноза течения заболевания.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, инфликсимаб, мезенхимальные стромальные клетки, интегрины, селектины.

## SUMMARY

One of the key links of pathological inflammatory process is the formation factors of adhesion. They play a leading role in the formation of inflammatory infiltration of the mucosa of the colon. Changes in the levels factors of adhesion under the influence of biological therapy are not well understood. In this regard, the aim of our study was to investigate the influence of biological therapy (infliximab, mesenchymal stromal cells) on the level of adhesion molecules in patients with IBD. Investigated the role of adhesion molecules to evaluate the effectiveness of treatment in this group of patients.

Was examined 30 patients with IBD. Of these, 16 patients with ulcerative colitis (UC) and 14 patients with Crohn's disease (CD). Of these, 16 patients received infliximab 5 mg/kg body weight, 14 patients with IBD who underwent a comprehensive anti-inflammatory therapy with the introduction of MSC culture.

Before and after treatment with infliximab, MSC transplantation was carried out a study of the clinical blood test, CRP, determined by the level of adhesion molecule L-selectin, E-selectin, P-selectin, integrin — sVCAM-1 in serum by ELISA

Under the influence of infliximab for all IBD patients had significantly lower levels of P-selectin, E-selectin, integrin — sVCAM-1. In the group of patients after MSC transplantation rates of P-selectin, E-selectin was significantly decreased and the level of integrin — sVCAM-1 decreased slightly. The level of L-selectin in patients both after MSC transplantation and therapy with infliximab is practically not reduced, which serves as a reflection of chronic autoimmune inflammation, and the basis for long-term use of biological therapy in IBD.

Adhesion molecule P-selectin, E-selectin, integrin — sVCAM-1 decreased more rapidly under the influence of infliximab in patients with IBD because of the mechanism of drug action (suppression of the synthesis of core inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ ). After transplantation of MSCs P-selectin, E-selectin, integrin — sVCAM-1 decreased more slowly due to the fact that the maximum positive effect of MSCs developed after 1 month. P-selectin, E-selectin, L-selectin, integrin — sVCAM-1 are the modern markers of inflammation and can be used to evaluate the effectiveness of biological therapy in IBD and the prognosis of the disease.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, infliximab, mesenchymal stromal cells, adhesion molecules.

Молекулы межклеточной адгезии — белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом и связаны с плазматической мембраной. Эти молекулы пронизывают мембрану и присоединены к цитоскелету. С их помощью клетки при движении могут «подтягиваться» к другим клеткам или перемещаться по внеклеточному матриксу.

Все молекулы межклеточной адгезии можно разделить на несколько семейств структурно-родственных молекул (рис. 1):

1. интегрины — гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы;
2. селектины — адгезивные молекулы, лектин-подобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам;
3. адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, которые участвуют в межклеточной адгезии и особенно важны в эмбриогенезе, заживлении ран и иммунном ответе;
4. молекулы адгезии на эндотелиальных клетках мелких сосудов.

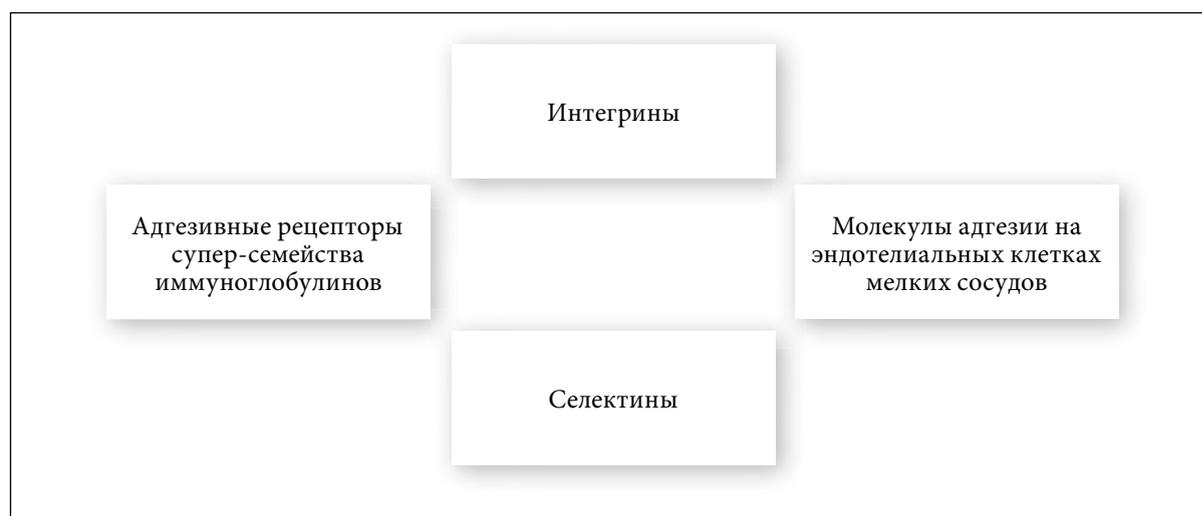


Рис. 1. Молекулы адгезии.

Семейство интегринов. Интегрины — семейство родственных белков с м. м. 100–160 кД, способных узнавать в матричных белках пептид RGD. Это большое семейство трансмембранных линкерных белков, являющихся расположенными на клеточной поверхности рецепторами большинства белков внеклеточного матрикса, включая коллаген, фибронектин, витронектин, ламинин. Имеется, по крайней мере, 3 семейства интегринов:

- первое семейство включает рецептор фибронектина (фибробласты);
- второе включает рецептор тромбоцитов II бета/III альфа, связывающий некоторые компоненты матрикса, в том числе и фибриноген;
- третье семейство — это интегрины на поверхности лейкоцитов (LFA-1, Mac-1).

Известно 14 видов альфа субъединиц и 8 видов бета субъединиц, а также 20 из 112 теоретически возможных альфа/бета комбинаций.

К наиболее важным для миграции клеток относится следующий интегрин sVCAM-1: LFA-1 (альфаLбета<sup>2</sup>) который связывается с ICAM-1 и ICAM-2. Экспрессия ICAM-1 индуцируется с помощью sVCAM-1. Внутриклеточный домен многих интегринов взаимодействует с цитоскелетом, например, в фокальных контактах с актиновыми филаментами.

Селектины. Семейство адгезивных белков, которые имеют три характерные черты: переменное число (от 2 до 9) повторов комплементрегуляторных белков, домен эпидермального фактора роста (EGF) и N-концевой лектиновый домен (рис. 2).

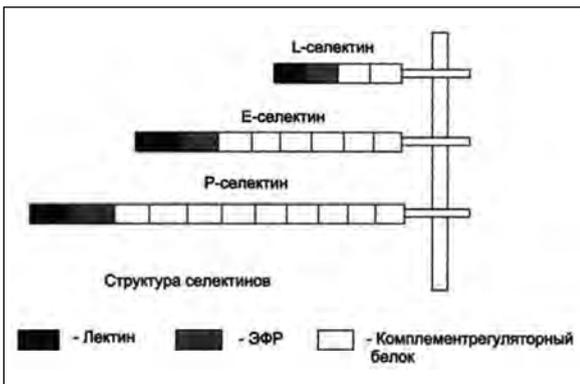


Рис. 2. Структура селектинов.

Охарактеризованы три члена этого семейства: L-селектин, P-селектин и E-селектин. Они вызывают миграцию клеток из сосудистого русла в очаг воспаления, т. е. способствуют усилению воспалительной инфильтрации слизистой оболочки и хомингу лимфоцитов. Активность эндотелиальных клеток и их участие в развитии воспаления не менее важны, чем влияние клеток воспалительного инфильтрата.

Три возможных способа участия рецепторов этого типа в межклеточной адгезии (рис. 3).

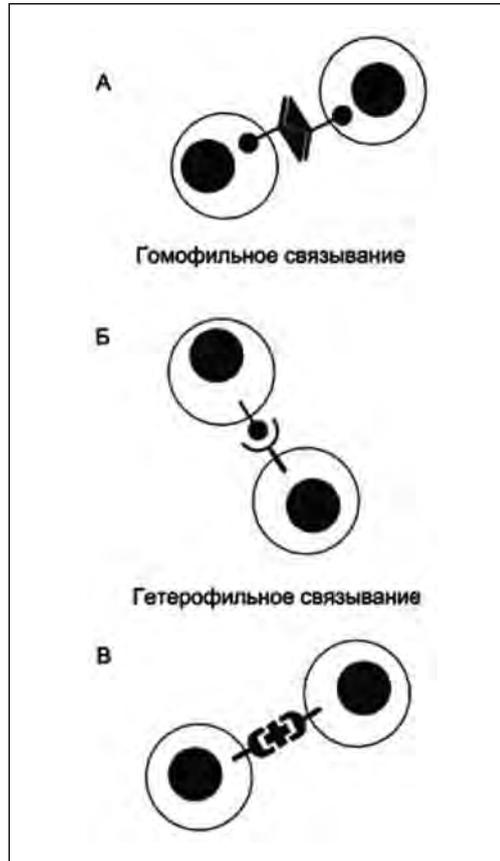


Рис. 3. Способы взаимодействия между молекулами клеточной поверхности в процессе межклеточной адгезии.

А — рецепторы одной клетки могут связываться с такими же рецепторами соседних клеток (гомофильное связывание); Б — рецепторы одной клетки могут связываться с рецепторами другого типа соседних клеток (гетерофильное связывание); В — рецепторы клеточной поверхности соседних клеток могут связываться друг с другом с помощью поливалентных линкерных молекул.

Растворимый L-селектин, называемый также sCD62L или sLECAM-L, представляет собой гликопротеин, образующийся в результате распада мембранного предшественника L-селектина, гликопротеина с молекулярной массой 75–80 kDa. L-селектин экспрессируется на лимфоцитах и имеет прямое отношение к их миграции. Данный белок также представлен на нейтрофилах, моноцитах и других миелоидных клетках. L-селектин опосредует эффект «катящихся» нейтрофилов вдоль сосудистой стенки микроциркуляторного русла — феномен, который многие исследователи рассматривают как первый «шаг» адгезии лейкоцитов к эндотелию, что, в свою очередь, приводит к их накоплению в зоне воспаления.

Растворимый P-селектин, называемый также CD62, PADGEM, GMP-140, представляет собой гликопротеин плотных гранул тромбоцитов с молекулярной массой 190 kDa. Хранится в тельцах

Вейбеля-Паладе эндотелиальных клеток. Появление Р-селектина на поверхности происходит очень быстро, и также быстро снижается его уровень до базального в короткое время после стимуляции. Контакт Р-селектинов с нейтрофилами может осуществляться без их активации или без участия  $\alpha$ 2-интегриновой системы. Р-селектин связывается с углеводными остатками лейкоцитарных гликопротеинов, главным образом сходных с сиалил-Lewis X-остатками и сульфогруппами белков, экспрессируемых на поверхности клеток. Физиологическая роль Р-селектина заключается, скорее всего, в опосредовании адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления. Он может действовать совместно с Е-селектином, осуществляя на местах в ранний период воспаления специфическую адгезию нейтрофилов и моноцитов в участках острого процесса.

Растворимый Е-селектин, называемый также ELAM-1, представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 115 kDa. Является первой индуцибельной адгезивной молекулой, выявленной на эндотелиальных клетках и характерной только для эндотелия. После стимуляции различными цитокинами (IL-1  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), эндотоксином или субстанцией Р эндотелиальные клетки синтезируют и экспрессируют Е-селектин.

Миграция лейкоцитов к месту повреждения тканей или инфекции (к месту воспаления) включает три этапа:

1. адгезия (прилипание) к эндотелию сосудов воспаленных тканей в результате взаимодействия молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и активированных эндотелиальных клеток;
2. проникновение через эпителий;
3. перемещение в направлении очага инфекции или воспаления под влиянием химического притяжения, называемого хемотаксисом.

Эти процессы регулируются присутствующими на поверхности мигрирующих клеток белками (которые взаимодействуют с эндотелием, тканевыми клетками или внеклеточным матриксом), а также растворимыми сигнальными молекулами — хемокинами и другими хемоаттрактантами.

Ряд проведенных исследований [1, 6] прояснил вопрос о том, каким образом селектины обеспечивают движение лейкоцитов в те ткани, где они нужны: образуется очаг воспаления и идет выработка провоспалительных цитокинов, ограничивая распространение воспаления.

Под влиянием цитокинов на поверхности клеток эндотелия венул появляются Р-селектин и Е-селектин, которые связываются с близлежащими лейкоцитами, и происходит их миграция в очаг воспаления

Е-селектин синтезируется в эндотелиальных клетках лишь тогда, когда в нем возникает необходимость, так что на его появление требуется несколько больше времени, чем на L-селектин и Р-селектин.

На поверхности эндотелия в очаге воспаления происходит стимуляция клеток эндотелия *in vitro* такими цитокинами, как: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) или интерлейкин-1 (ИЛ-1), которые в свою очередь стимулируют экспрессию Е-селектина [1, 3, 5].

Интегрин (sVCAM-1) играет важную роль в миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в очаге воспаления.  $\beta_2$ -интегрин: LFA-1 связывается с ICAM-1 и ICAM-2. Экспрессия ICAM-1, в норме низкая на поверхности эндотелия, и резко повышается цитокинами (ФНО-альфа, ИЛ-1 или ИФ-гамма) и индуцируется в очаге воспаления с помощью интегрин sVCAM-1. Доказано, что в условиях *in vitro* индуцированная экспрессия sVCAM-1 наблюдается в период 8–96 часов после стимуляции, что соответствует более позднему прибытию в очаг воспаления *in vivo* лимфоцитов и моноцитов [1, 5, 6].

Воспаление — биологический и вместе с тем ключевой патологический процесс, который не только является звеном патогенеза очень многих заболеваний, но нередко составляет суть болезни. Учитывая, что основным проявлением при ЯК и БК в стенке кишки является неспецифическое воспаление, то медикаментозная терапия сводится к воздействию на него.

В настоящее время лекарственная терапия ВЗК предполагает поэтапный подход — последовательное назначение препаратов, относящихся к разным классам лекарственных средств и с различными механизмами действия.

Препаратами первого ряда являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), оказывающие противовоспалительное действие. При неэффективности терапии 5-АСК или при высокой степени активности заболевания пациентам необходимо подключение к лечению глюкокортикостероидов (ГКС) местного и системного действия. Однако эти препараты обладают серьезными побочными эффектами.

Длительная терапия глюкокортикостероидами часто приводит к развитию гормональной резистентности и гормональной зависимости. Для предупреждения гормональной резистентности или зависимости к лечению добавляются цитостатики (метотрексат, азатиоприн, циклоспорин). У больных с хроническим активным течением заболевания дополнительное применение цитостатиков может помочь снизить дозу ГКС в среднем на 60%, а у ряда больных развивается устойчивость к терапии цитостатиками (азатиоприн).

Прогресс в лечении ВЗК, который наметился в последние несколько лет, связан с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические препараты».

Эта группа препаратов совершила переворот в представлениях о целях и принципах

фармакотерапии ВЗК. Стандартное лечение ВЗК уступает лечению МСК и инфликсимабом — «биологическими препаратами».

Современная биологическая терапия обеспечивает достижение основных целей лечения — быстрое заживление слизистой кишки и выход в долгосрочную устойчивую ремиссию, что, в свою очередь, позволяет избежать хирургического вмешательства.

Преимущество метода — селективное действие, т. е. блокирование одного из ключевых патологических звеньев.

Одним из ключевых патологических звеньев воспалительного процесса является образование факторов адгезии у больных ВЗК, которые играют ведущую роль в формировании воспалительной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки. Изменения уровней факторов адгезии под влиянием биологической терапии изучены недостаточно [1, 2, 4, 7]. В связи с этим проводилось исследование.

**Цель исследования:** изучить влияние биологической терапии (инфликсимабом, мезенхимальных стромальных клеток) на уровень молекул адгезии у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и исследовать роль молекул адгезии для оценки эффективности лечения у данной группы больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 больных ВЗК. Из них 16 больных язвенным колитом (ЯК). Возраст больных в данной группе составил от 17 до 68 лет, средний возраст —  $40,3 (M \pm \sigma)$ . 14 больных с болезнью Крона толстой кишки (БК). Возраст больных составил от 20 до 58 лет, средний возраст —  $35,6 \pm 3,0 (M \pm \sigma)$ . Активность заболевания оценивалась с помощью индексов: при болезни Крона толстой кишки (Best), который составил:  $210 \pm 80$ ; при язвенном колите (Rachmilewitz):  $9 \pm 1$ . Из них 16 больных, получивших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела по рекомендуемой схеме, 14 больных ВЗК, которым проводилась комплексная противовоспалительная терапия с введением культуры МСК. Больным данной группы за 2–3 дня до введения МСК отменяли иммуносупрессоры (азатиоприн), снижали дозу кортикостероидов до 15–20 мг/сут, которую постепенно снижали до полной отмены (при отсутствии рецидива заболевания) в течение 6–8 недель, дозу аminosалицилатов оставляли на уровне 2,0 г/сут.

До и после лечения инфликсимабом, трансплантации МСК проводилось исследование клинического анализа крови, СРБ, определяли уровень молекул адгезии L-селектин, E-селектин, P-селектин, интегрин — sVCAM-1 в сыворотке крови иммуноферментным методом. Все результаты подвергались статистической обработке с использованием программы Статистика № 6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень L-селектина до начала терапии инфликсимабом в сыворотке крови больных ВЗК составил  $9,9 \pm 0,6$  нг/мл, E-селектин —  $8,5 \pm 1,4$  нг/мл, P-селектин —  $11,3 \pm 0,8$  нг/мл, sVCAM-1 —  $17,3 \pm 5,8$  нг/мл. Уровень P-селектин, E-селектин, sVCAM-1 после лечения инфликсимабом достоверно снизился до  $8,9 \pm 1,0$  нг/мл,  $5,5 \pm 1,7$  нг/мл и  $9,5 \pm 4,4$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Концентрация L-селектина после терапии инфликсимабом в сыворотке крови составила  $9,6 \pm 0,8$  нг/мл ( $p > 0,1$ ) (рис. 4).

Уровень L-селектина до начала терапии МСК в сыворотке крови больных ВЗК составил  $9,05 \pm 0,5$  нг/мл, E-селектин —  $10,1 \pm 3,3$  нг/мл, P-селектин —  $12,2 \pm 1,8$  нг/мл, sVCAM-1 —  $13,9 \pm 4,4$  нг/мл. Уровень P-селектин, E-селектин после трансплантации МСК достоверно снизился до  $6,9 \pm 1,1$  нг/мл,  $5,7 \pm 1,3$  нг/мл, соответственно ( $p < 0,001$ ). Уровень sVCAM-1 незначительно снизился  $12,2 \pm 2,2$  нг/мл ( $p > 0,1$ ). Концентрация L-селектина после введения МСК в сыворотке крови составила  $8,9 \pm 0,5$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Клинически у больных на фоне терапии инфликсимабом достигнута положительная динамика в течение язвенного колита и болезни Крона толстой кишки: уредился стул с 10 до 3 раз в сутки, исчезли патологические примеси в кале, дискомфорт и боли в животе купировались, лихорадка не беспокоила, больные прибавили в весе. В клинических анализах крови исчезли воспалительные изменения: лейкоциты снизились с  $13 \pm 3,3$  тыс. до  $5,2 \pm 2,1$ , СОЭ с  $45 \pm 5$  мм/час, исчез палочкоядерный сдвиг  $24 \pm 3\%$  до  $2 \pm 2\%$ , СРБ снизился до нормальных показателей с  $55 \pm 11$  мг/л до  $3 \pm 4$  мг/л. При эндоскопическом исследовании после 6 месяцев терапии инфликсимабом у больных с болезнью Крона толстой кишки отмечалось отсутствие воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника (СОТК), что нашло отражение при морфологическом исследовании биоптатов СОТК. (рис. 6, на цв. вклейке).

У больных ВЗК при трансплантации МСК клинически отмечалась стойкая ремиссия: в клинических анализах крови отсутствовали воспалительные изменения, и СРБ оставался в пределах нормы. При эндоскопическом исследовании толстой кишки — отсутствовали воспалительные изменения, и отмечалась положительная динамика в биоптатах СОТК (рис. 7, на цв. вклейке).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что инфликсимаб достоверно снижает уровень P-селектин, E-селектин, интегрин — sVCAM-1, т. к. они характерны для острой фазы воспаления слизистой оболочки кишечника,

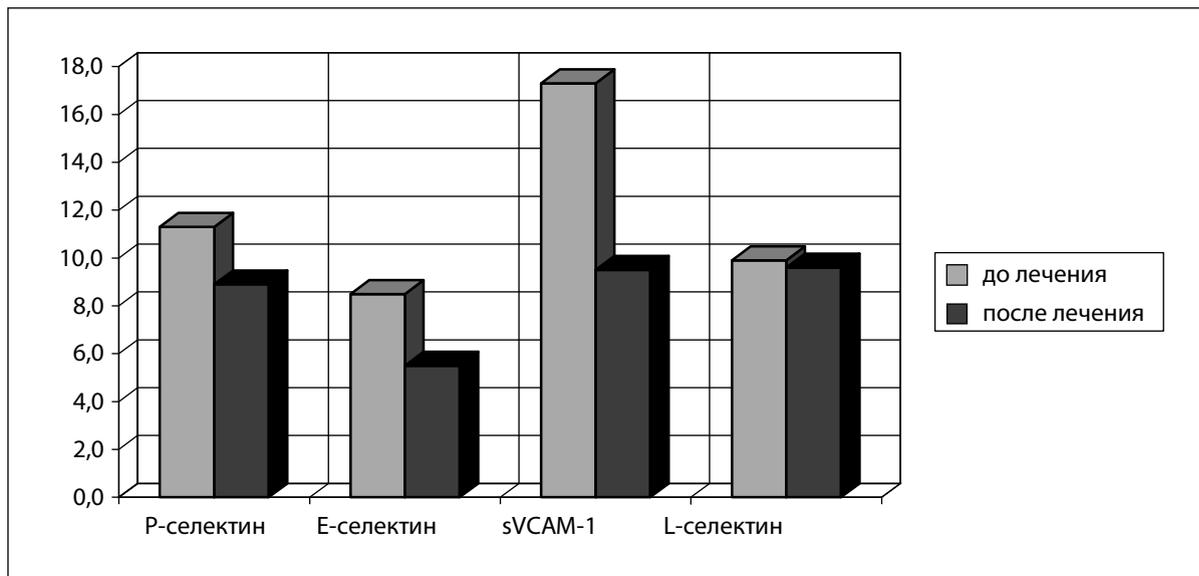


Рис. 4. Показатели уровня молекул адгезии в нг/мл до и после лечения инфликсимабом.

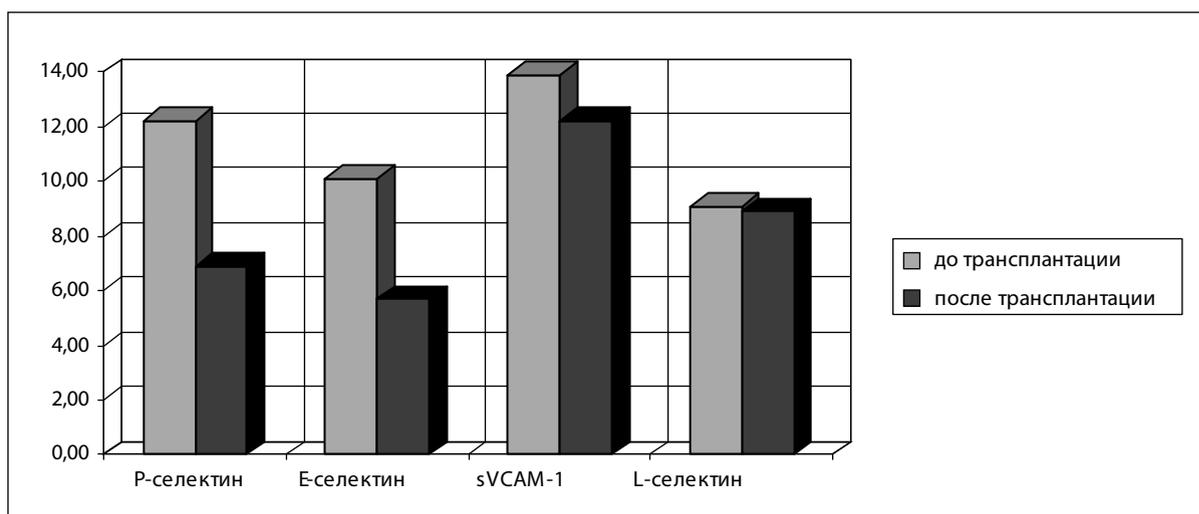


Рис. 5. Показатели уровня молекул адгезии в нг/мл до и после трансплантации МСК.

а концентрацию уровня L-селектина незначительно снижает у больных воспалительными заболеваниями кишечника, т.к. данный показатель отражает хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника. При трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК) у больных ВЗК получены следующие результаты: МСК достоверно снижают уровень P-селектина, E-селектина, незначительно снижают интегрин — sVCAM-1, концентрация L-селектина практически не изменялась. Исследование проводилось в первые дни после трансплантации МСК. L-селектин снижался в более поздние сроки, т.к. отражает положительную динамику после трансплантации МСК. Уменьшение показателей P-селектин, E-селектин, интегрна — sVCAM-1 сопровождалось развитием клинической ремиссии, исчезновением воспалительных изменений в клиническом анализе крови и нормализацией СРБ; при повторном эндоскопическом исследовании как при болезни Крона

толстой кишки, так и язвенном колите уменьшалась воспалительная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), что нашло отражение в результатах морфологического исследования биоптатов СОТК. Уменьшение степени инфильтрации СОТК собственной пластинки отмечено у всех больных с ВЗК, но полностью инфильтрат не исчезал, что объясняет неизменный уровень L-селектина, в связи с чем больные с ВЗК нуждаются в длительной биологической терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Под влиянием селективного цитостатика (инфликсимаба) у всех больных ВЗК отмечалось достоверно снижение уровней P-селектин, E-селектин, sVCAM-1 до  $8,9 \pm 1,0$  нг/мл,  $5,5 \pm 1,7$  нг/мл и  $9,5 \pm 4,4$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе больных после трансплантации МСК показатели P-селектин, E-селектин достоверно снизились

до  $6,9 \pm 1,1$  нг/мл,  $5,7 \pm 1,3$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Интегрин — sVCAM-1 снизился незначительно  $12,2 \pm 2,2$  нг/мл ( $p > 0,1$ ), что соответствовало развитию клинической, эндоскопической, гистологической ремиссии заболевания при болезни Крона толстой кишки и язвенном колите.

2. Уровень L-селектина у больных как после трансплантации МСК и терапии инфликсимабом практически не снижался, что служит отражением хронического аутоиммунного воспаления и основанием для назначения длительной биологической терапии при ВЗК.

3. Молекулы адгезии P-селектин, E-селектин, интегрин — sVCAM-1 снижались более быстро под влиянием инфликсимаба у больных ВЗК,

что обусловлено механизмом действия препарата (подавление синтеза основного цитокина воспаления ФНО- $\alpha$ ). После трансплантации МСК P-селектин, E-селектин, интегрин — sVCAM-1 снижаются более медленно в связи с тем, что максимальный положительный эффект от МСК развивается через 1 месяц.

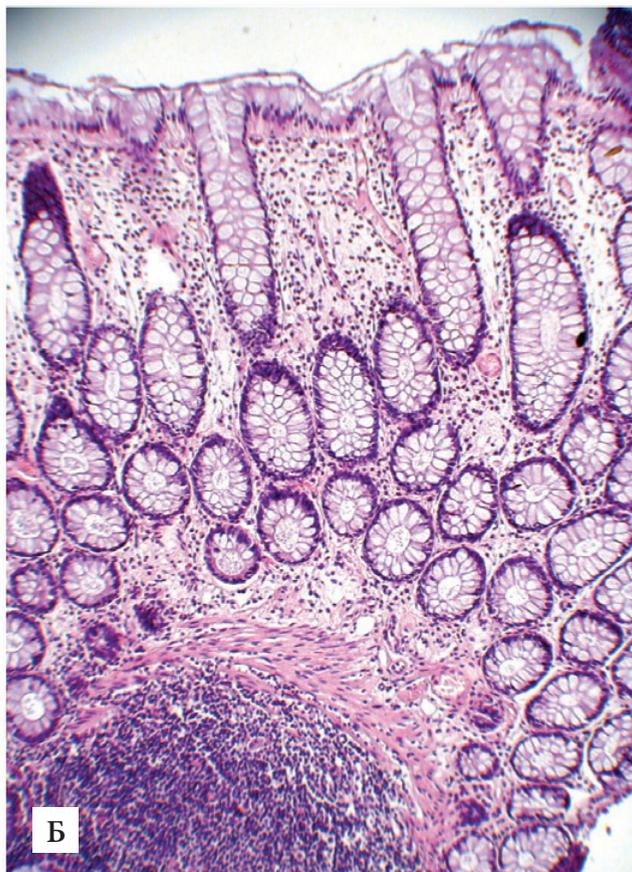
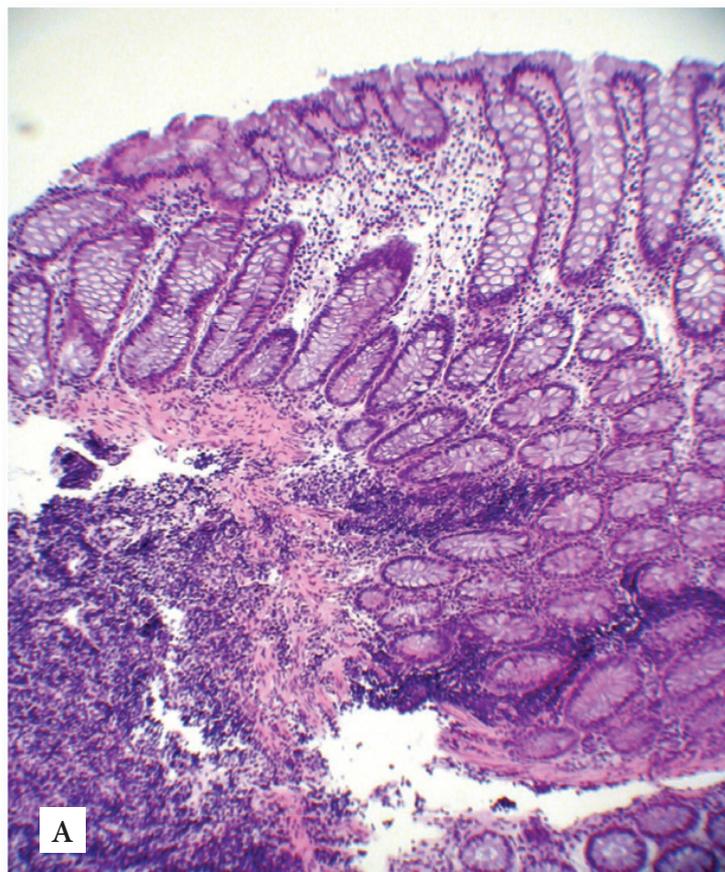
4. Молекулы адгезии P-селектин, E-селектин, L-селектин, интегрин — sVCAM-1 являются современными маркерами воспаления и могут быть использованы для оценки эффективности биологической терапии при ВЗК и прогноза течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

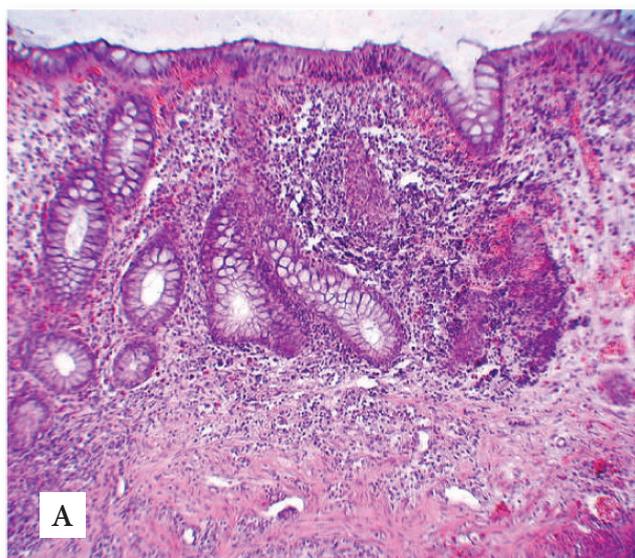
1. Белоусова Е. А. Терапия воспалительных заболеваний кишечника: настоящее и будущее // Врач. — 2002. — № 2. — С. 36–39.
2. Калинин А. В., Хазанов А. И. Гастроэнтерология и гепатология. — М.: Миклош, 2006. — 602 с.
3. Мешкова Р. Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей. — НИИАХ СГМА, 2000–2007. — С. 1–46.
4. Парфенов А. И. Энтерология. — М.: Триада-Х, 2002. — 744 с.
5. Плейфайер Дж. Х. Л., Чейн Б. М. Наглядная иммунология. — М., 2008. — С. 25–119.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М., 2000. — С. 169–175.
7. Ткач С. М. Эволюция взглядов на лечение воспалительных заболеваний кишечника. НМУ им. А. А. Богомольца. — Киев, 2008 г.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

**РОЛЬ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (с. 119)**



**Рис. 6.** Болезнь Крона толстой кишки. А) Активная фаза. Лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки, распространение инфильтрации на слизистый и подслизистый слой. Б) Фаза ремиссии после терапии инфликсимабом. Уменьшение воспалительной инфильтрации собственной пластинки. Положительная динамика: лейкоцитарная инфильтрация в подслизистом слое.



**Рис. 7.** Язвенный колит. А) Активная фаза. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки, деформация крипт. Б) Фаза ремиссии после трансплантации МСК. Уменьшение воспалительной инфильтрации собственной пластинки. Восстановление формы крипт. На отдельных участках отмечается атрофия крипт.