

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

А.Н. Айламазян

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ
E-mail: vopol@yandex.ru

Обзор посвящен анализу роли некоторых сигнальных молекул, продуцируемых нейроэндокринными и иммунными клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в патогенезе дисфункций органов пищеварения. Особое внимание уделяется ключевым сигнальным молекулам, обеспечивающим локальные нейроиммуноэндокринные межклеточные взаимодействия, в качестве потенциальных биомаркеров, определение экспрессии которых позволит оптимизировать диагностику и подбор эффективной таргетной терапии конкретных заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: сигнальные молекулы, биомаркеры, таргетная терапия, желудочно-кишечный тракт, нейроиммуноэндокринные взаимодействия, болезни органов пищеварения

THE ROLE OF SIGNALING MOLECULES IN PATHOGENESIS OF GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES: OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND TARGET THERAPY

A.N. Ailamazyan

The Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott, St. Petersburg,
The Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg

The review is devoted to the role of some signaling molecules produced by neuroendocrine and immune cells of the gastrointestinal tract (GIT) in the pathogenesis of the diseases of the digestive system. Special attention is paid to the key signaling molecules that provide local interactions between neuroimmunoendocrine cells and are considered as potential biomarkers. The determination of expression of such potential biomarkers should permit to optimize the diagnosis and choice of effective target therapy of specific gastrointestinal diseases.

Key words: signaling molecules, biomarkers, target therapy, gastrointestinal tract, neuroimmunoendocrine interactions, diseases of the digestive system

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает одно из первых мест в структуре соматической заболеваемости людей разного возраста в России и во всем мире [1, 3]. Наиболее распространенными заболеваниями являются аппендицит, язвенный колит, болезнь Крона, острый холецистит, хронический гастрит и др. Имея склонность к частым рецидивам, вовлекая в патологический процесс другие органы системы пищеварения, приводя к осложнениям, угрожающим жизни больных, эти заболевания часто становятся причиной нетрудоспособности [2, 6, 26]. В связи с этим изучение молекулярных механизмов патологии ЖКТ является актуальной задачей современной практической и фундаментальной медицины, решение которой позволит выяснить механизм развития данной патологии и разработать новые подходы к ее диагностике и лечению.

Данный обзор посвящен анализу роли отдельных сигнальных молекул в механизмах развития патологии ЖКТ.

Важным механизмом в обеспечении и поддержании физиологической функции кишечника при старении организма являются обеспечение необходимого количества нейроэндокринных клеток и поддержание их пролиферативной способности [5, 7, 19]. Описана возрастная динамика экспрессии хромогранина А и пролиферативного белка Кi67 в клетках кишечника у людей старше 60 лет. Установлено, что в старческом возрасте и у долгожителей повышается количество способных к пролиферации клеток кишечника, что может являться одним из адаптационных механизмов, позволяющих сохранить функциональную активность ЖКТ при старении организма [34]. Количество синтезирующих хромогранин А клеток в кишечнике у пожилых выше, чем в зрелом воз-

расте, а затем снижается, что свидетельствует о развитии компенсаторных механизмов, направленных на поддержание нейроэндокринных взаимодействий в ЖКТ, которые наиболее выражены в старческом возрасте [27, 31].

Кроме того, информативным маркером в оценке функционального состояния слизистой оболочки кишечника является PCNA. В норме в пожилом возрасте пролиферативная способность эпителиоцитов кишечника сохраняется на том же уровне, что и у молодых людей; такая же картина характерна для болезни Крона. Однако у пациентов старшего возраста с язвенным колитом пролиферативная способность эпителиоцитов кишечника ниже, чем у молодых.

Мелатонин. Экспрессия мелатонина с возрастом достоверно снижается как у здоровых, так и у пожилых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона (по сравнению с показателем у молодых людей). Установлено увеличение количества мелатонин-продуцирующих клеток слизистой оболочки желудка при язвенной болезни [4], однако другие авторы обнаружили гипоплазию мелатонинпродуцирующих апудоцитов желудка при язвенной болезни в фазе обострения. В экспериментальном исследовании на крысах показано, что мелатонин снижает релаксацию ЖКТ под действием неадренергических, нехолинергических влияний, уменьшая продукцию NO-синтазы. Отдельные работы посвящены изменению ритма секреции мелатонина при воспалительных заболеваниях кишечника, а также при колоректальном раке. Количество колоноцитов, иммунопозитивных к мелатонину, — один из дополнительных маркеров в дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита. Установлено, что мелатонин оказывает протективное действие на слизистую оболочку кишечника, снижая продукцию индуцибельной NO-синтазы [38].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) является нейропептидом, продуцируемым D-клетками слизистой оболочки ЖКТ; максимальная его концентрация определяется в тонкой кишке. Он обнаруживается также в центральной нервной системе (ЦНС) и в симпатических ганглиях, т.е. относится к типичным нейропептидам; при этом его содержание во фронтальных отделах коры головного мозга и гипоталамусе выше, чем в кишечнике. По данным иммуногистохимических исследований, ВИП локализован в клетках ДНИЭС, обозначаемых как D₁-клетки, а также в тонких нервных волокнах собственной пластинки слизистой и подслизистой оболочек, в телах нейронов ауэрбаховского сплетения ЖКТ [23, 35]. В стенке кишечника многие волокна, содержащие ВИП, достигают мышечного слоя. В связи с общими биологическими свойствами, местом синтеза и сходством структуры ВИП вместе с глюкагоном, секретинном, гастроингиби-

рующим пептидом (ГИП) объединены в семейство секретина.

ВИП относят к числу нейропептидов с широким спектром биологического действия. Ему присущи вазодилатирующий эффект, липолитическая активность, усиление гликогеноза, влияние на электролитный обмен путем увеличения экскреции магния, кальция, фосфатов, натрия, калия, хлоридов. ВИП повышает активность соматостатина в гипоталамусе и снижает активность соматотропного гормона.

При заболеваниях кишечника наиболее изученной патологией ВИП-образующих структур является синдром Вернера–Моррисона. Морфологической субстрат болезни — островковая опухоль поджелудочной железы, характеризующаяся гиперпродукцией ВИП. Клинически для этого синдрома характерны тяжелая водная диарея, гипокалиемия, гипохлоридрия, гиперкальциемия, тетания, дилатация желчного пузыря. В синдроме Вернера–Моррисона наиболее ярко выражены эффекты ВИП. Ряд работ посвящен уровню ВИП-ергических нейронов в ткани кишечника при болезни Гиршпрунга, для которой типичен упорный запор, связанный, по мнению авторов, с дефицитом ВИП [18].

В единичных исследованиях изучено количество ВИП-ергических нейронов подслизистой оболочки кишечника при болезни Крона и язвенном колите. Опубликованы данные, доказывающие, что в начальный период воспаления в толстой кишке высвобождается значительное количество ВИП и субстанции P, которые становятся, таким образом, ответственными за нарушение моторики и секреции. ВИП тормозит моторику и стимулирует секрецию в кишечнике. Получены клинические данные, свидетельствующие о том, что нейропептиды способны оказывать влияние на иммунную систему кишечника [41].

Эндотелин-1. Экспериментальные данные свидетельствуют об участии эндотелина-1 в развитии воспалительно-деструктивных поражений ЖКТ. Эндотелин-1 вызывает микроциркуляторные нарушения, усиливает полиморфноядерную лейкоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки, активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ). Установлено увеличение концентрации эндотелина-1 в тканях желудка при воздействии антигенов *Helicobacter pylori*. В литературе широко обсуждается роль эндотелина-1 в развитии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. В эксперименте продемонстрировано, что под действием эндотелина-1 развиваются нарушения микроциркуляции, выраженная инфильтрация слизистой оболочки полиморфноядерными лейкоцитами, активация процессов ПОЛ [10, 22]. Указанные изменения инициируют и поддерживают процесс язвообразования в гастродуоденальной зоне. Липополисахариды *H. pylori* стимулируют секрецию эн-

дотелина-1 в тканях желудка, что сопровождается отеком, эпителиальными кровоизлияниями и активацией апоптоза.

Оксид азота (NO) является одним из факторов цитопротекции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; NO участвует в регуляции микроциркуляции в слизистой желудка, стимулирует секрецию слизи и снижает кислотопродукцию. В то же время NO, вырабатываемый индуцибельной NO-синтазой, участвует в формировании воспалительного процесса в желудке, поджелудочной железе, кишечнике [16, 23].

Важной функцией оксида азота является регуляция моторной функции ЖКТ. Оксид азота — нейротрансмиттер неадренергических-нехолинергических ингибиторных нервов, которые вызывают релаксацию гладкой мускулатуры ЖКТ.

В ряде работ предполагается связь оксида азота с патологией пищевода. Экспериментальные исследования показали, что нарушение эзофагеальной моторики ассоциируется с изменением синтеза оксида азота [24, 28]. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом обнаружено повышение уровня оксида азота в слизистой оболочке пищевода. Установлено, что в неизменном нижнем пищеводном сфинктере холинергические нервы доминируют по сравнению с их количеством при рефлюкс-эзофагите; напротив, у пациентов с рефлюкс-эзофагитом значительно выражены неадренергические-нехолинергические ингибиторные нервы. Релаксационная реакция на оксид азота при рефлюкс-эзофагите повышена, что косвенно свидетельствует о роли NO в развитии патологии пищевода [15].

Интегрины представляют собой поверхностные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. Интегрины участвуют в формировании цитоскелета, клеточной подвижности, регуляции клеточного цикла. Структура интегриновых рецепторов представляет собой гетеродимеры; каждый состоит из 1 α - и 1 β -субъединицы. У млекопитающих известно 19 α - и 8 β -субъединиц. Более того, альтернативный сплайсинг приводит к образованию дополнительных вариантов субъединиц, увеличивая разнообразие комбинаций. Молекулярная масса субъединиц варьирует от 90 до 160 кДа. У человека описано 18 α - и 8 β -субъединиц, при этом каждая α -субъединица образует комплекс только с определенным набором β -субъединиц, что в итоге образует 24 варианта димеров. Иммунологически ключевыми лигандами интегринов являются молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules — ICAM), экспрессия которых на эндотелии и антигенпредставляющих клетках при воспалении возрастает [13].

Интегрин β -7 является мембранным белком, гликопротеином из надсемейства интегринов и пред-

ставляет собой β -субъединицу интегрин α -4 β -7, рецептора для молекулы MADCAM1, играющего важную роль в реакциях иммунного ответа слизистых оболочек [14]. Интегрин β -7 может образовывать димерные интегрины с α -4 и α -E цепями [21, 33].

Интегрин α -4 β -7 (хоуминговый рецептор островков Лейера LRAM-1) является молекулой адгезии, которая опосредует миграцию лимфоцитов к лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником [11, 12]. Этот интегрин взаимодействует с молекулой клеточной адгезии MADCAM1, которая экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов желудочно-кишечного тракта, а также с VCAM1 и фибронектином. Интегрин α -4 β -7 распознает на фибронектине домены в регионе CS-1, трипептидную последовательность L-D-T в молекуле MADCAM1 и последовательность L-D-V в фибронектине. Этот интегрин связывается с белком gp120 вируса ВИЧ-1, распознавая трипептид L-D-I в вирусном белке, что позволяет вирусу проникать в лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта. Вероятно, данный механизм лежит в основе развития СПИДа. Кроме того, интегрин α -4E β -7 (точнее, его часть — интегрин α -E) является рецептором E-кадгерина [39]. Интегрин α -E (α E, CD103) представляет собой мембранный белок, α -субъединицу интегрин α E β -7 [20]. Интегрин α -E/ β -7 (α E β 7) является рецептором для E-кадгерина и опосредует адгезию тканевых эпителиальных лимфоцитов к эпителиальным клеткам [9, 37]. Этот белок индуцируется TGFB1. Кроме того, молекула CD103 экспрессируется на T-клетках слизистых оболочек, активированных CD8⁺ T-клетках и на клетках волосатоклеточного лейкоза [8]. Антитела к CD103 часто используют для оценки хронических B-клеточных лейкозов и T-клеточных лимфом.

MADCAM-1 (mucosal addressin cellular adhesion molecule-1) является адрессином 1 типа и принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Кроме того, MADCAM-1 служит молекулой адгезии для вируса Эпштейна–Барр (герпес человека) и лимфоидных образований в слизистых оболочках разных органов.

MADCAM-1 занимает первое место среди адгезивных молекул, активируемых при острых и хронических заболеваниях ЖКТ. MADCAM-1 в норме экспрессируется в кишечнике, а при развитии воспалительного процесса его экспрессия резко усиливается. Известно, что иммунонейтрализация MADCAM-1 и его лигандов снижает воспаление и повреждения слизистой оболочки в моделях язвенного колита.

Интерлейкин-10 (ИЛ10) является эндогенным противовоспалительным и иммуномодулирующим цитокином, который предупреждает развитие воспаления и повреждения ЖКТ в исследованиях на животных.

Установлено, что экзогенный ИЛ10 может блокировать экспрессию MADCAM-1 в ответ на воздействие фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и ослаблять адгезию лимфоцитов с лимфатическими узлами, производными эндотелия в условиях стимуляции цитокинами. Трансфекция ИЛ10-вектора в эндотелиальную культуру существенно снижала ФНО α -индуцированную, MADCAM-1-зависимую адгезию лимфоцитов. ИЛ10 трансфицированные эндотелиальные клетки экспрессировали вдвое меньше MADCAM-1, чем нативные культуры.

Кроме того, иммуноглобулин (Ig) MADCAM-1 в норме экспрессируется в микрососудах кишечника; его экспрессия значительно возрастает при воспалительных заболеваниях кишечника, поэтому считается, что усиление экспрессии MADCAM-1 является причиной усиления воспалительной реакции вследствие способности последнего повышать численность лимфоцитов в кишечнике. Интересно отметить, что исходно низкий уровень MADCAM-1 в контрольных (не стимулированных цитокинами) клетках не изменялся при их трансфекции ИЛ10. Это указывает на то, что исходный уровень экспрессии MADCAM-1 не зависит от ИЛ10, тогда как стимулированный цитокинами уровень MADCAM-1 модулируется с помощью ИЛ10. Индукция ИЛ10 в эндотелии сосудов кишечника эффективно блокирует синтез MADCAM-1 и α -4 β -7-интегринзависимую адгезию лимфоцитов в эндотелиальных клетках [36].

В другом исследовании также показана взаимосвязь некоторых интегринов и молекулы MADCAM-1 при развитии воспалительных процессов в ЖКТ. Ингибирование клеточной адгезии, опосредованное интегрином β -7, включает в себя предотвращение связывания MADCAM и VCAM-1 с внеклеточным фрагментом интегрин α -4 β -7 и ингибирование взаимодействия E-кадгерина с интегрином α -4E β -7 [25]. Разработка лекарственных препаратов, направленных на модуляцию синтеза интегрин β -7 и связывания MADCAM- α -4 β -7 в эпителии ЖКТ при аллергии, астме, болезни Крона и язвенном колите, позволит открыть новые возможности в лечении данной патологии [30].

Известно, что MADCAM-1 представлен на эндотелиальных клетках в слизистой оболочке и выполняет функцию проводника в лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми поверхностями – такую, как пейеровы бляшки кишечника. Взаимодействие между L-селектином и сосудистыми адресинами лежит в основе специфического хоминга T-клеток в лимфоидные органы, но не обеспечивает проход клеток через эндотелий в лимфоидную ткань [42]. Преодоление эндотелиального барьера осуществляется при участии 2 других групп адгезинов: интегринов и членов суперсемейства Ig. Интегрины представляют собой большое семейство молекул,

которые участвуют в различных формах клеточной кооперации.

Анализируемые данные свидетельствуют о ключевой роли молекулы MADCAM и β -7-интегринов в индукции воспалительных процессов путем привлечения иммунных клеток. Движение лейкоцитов в очаг воспаления начинается с серии адгезионных событий, каждое из которых касается лейкоцитов определенного типа: нейтрофилов, моноцитов или лимфоцитов.

Циркулирующие лейкоциты обычно слабо взаимодействуют с эндотелиальными клетками посткапиллярных венул: лейкоциты скользят по поверхности эндотелия сосудистой стенки. Эта фаза обеспечивается взаимодействием вначале P-, а затем L- и E-селектинов с углеводными компонентами мембран клеток. L-селектин экспрессируется на большинстве лейкоцитов [40]. P-селектин эндотелиальных клеток опосредует адгезию нейтрофилов и моноцитов к эндотелию.

E-селектин экспрессируется на активированных эндотелиальных клетках и поддерживает адгезию лимфоцитов [32]. Лигандами селектинов служат сиалил-фукозилированные олигосахариды в составе большинства гликопротеинов и гликолипидов мембран клеток, к которым относится адресин MADCAM-1. Эта молекула за счет взаимодействия с L-селектином обеспечивает возврат лимфоцитов в мукозно-ассоциированную лимфоидную ткань [17]. Препараты-ингибиторы MADCAM-1 и интегринов, например, натализумаб, связываются с интегрином α -4 β -1, блокируя взаимодействие с адгезивной молекулой клеток сосудов (VCAM-1) и MADCAM-1. Вследствие нарушения этих молекулярных связей происходит предотвращение миграции мононуклеарных лейкоцитов через эндотелий в очаги воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение экспрессии ряда сигнальных молекул, продуцируемых нейроэндокринными и иммунными клетками ЖКТ, свидетельствует об их активном участии в патогенезе дисфункций органов пищеварения (аппендицит, язвенный колит, болезнь Крона, острый холецистит, хронический гастрит и др.).

Детальный анализ вклада в механизмы развития патологии ЖКТ таких молекул, как MADCAM-1, интегрин β -7, белок CD103, мелатонин, серотонин, VIP, NOS, эндотелин-1, и других биологически активных веществ значительно расширяет существующие представления о молекулярных механизмах развития заболеваний органов пищеварения. Изученные молекулы являются потенциальными биомаркерами, определение экспрессии которых позволяет оптимизировать диагностику и повысить эффективность таргетной терапии заболеваний ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Болезни органов пищеварения. – М., 2006.
2. Климов П.К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе. – Л., 1976.
3. Ковальчук В.К., Иванова И.А. Эколого-эпидемиологические особенности распространения соматической патологии желудочно-кишечного тракта в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008; 37–42.
4. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М., 2006.
5. Линькова Н.С., Полякова В.О., Кветной И.М. Соотношение апоптоза и пролиферации клеток тимуса при его инволюции // Биол. экск. биол. мед. – 2011; 151 (4): 442–4.
6. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Соломатина Т.М. Патология APUD-системы органов пищеварения // Сов. мед. – 1983; 7: 58–64.
7. Трофимов А.В., Севостьянова Н.Н., Линькова Н.С. и др. Нейроэндокринный и пролиферативный потенциал клеток кишечника человека при старении // Биол. экск. биол. мед. – 2010; 150 (12): 682–5.
8. Agace W., Higgins J., Sadasivan B. T-lymphocyte-epithelial-cell interactions: integrin alpha(E)(CD103)beta(7), LEEP-CAM and chemokines // Curr. Opin. Cell Biol. – 2000; 12 (5): 563–8.
9. Annacker O., Coombes J., Malmstrom V. Essential role for CD103 in the T cell-mediated regulation of experimental colitis // J. Exp. Med. – 2005; 202 (8): 1051–61.
10. Bianchi M., Adur J., Takizawa S. et al. Endothelin system in intestinal villi: A possible role of endothelin-2/vasoactive intestinal contractor in the maintenance of intestinal architecture // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012; 417 (4): 1113–8.
11. Calderwood D. Increased filamin binding to beta-integrin cytoplasmic domains inhibits cell migration // Nat. Cell Biol. – 2002; 3 (12): 1060–8.
12. Calderwood D. Integrin beta cytoplasmic domain interactions with phosphotyrosine-binding domains: a structural prototype for diversity in integrin signaling // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2003; 100 (5): 2272–7.
13. Enjuanes A., Benavente Y., Bosch F. Genetic variants in apoptosis and immunoregulation-related genes are associated with risk of chronic lymphocytic leukemia // Cancer Res. – 2008; 68 (24): 10178–86.
14. Erle D., Ruegg C., Sheppard D. et al. Complete amino acid sequence of an integrin beta subunit (beta 7) identified in leukocytes // J. Biol. Chem. – 1991; 266 (17): 11009–16.
15. Goldstein S., Yang G., Chen X. et al. Studies of iron deposits, inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in a rat model for esophageal adenocarcinoma // Carcinogenesis. – 1998; 19 (8): 1445–9.
16. Graham Espey M. Role of oxygen gradients in shaping redox relationships between the human intestine and its microbiota // Free Radic. Biol. Med. – 2012; 12: 346–51.
17. Guagnozzi D., Caprilli R. Natalizumab in the treatment of Crohn's disease // Biologics. – 2008; 2 (2): 275–84.
18. Guo R., Nada O., Suita S. et al. The distribution and co-localization of nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide in nerves of the colons with Hirschsprung's disease // Virchows Arch. – 1997; 430 (1): 53–61.
19. Habib A., Richards P., Cairns L. et al. Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry // Endocrinology. – 2012; 153 (7): 3054–65.
20. Hadley G. Role of integrin CD103 in promoting destruction of renal allografts by CD8 T cells // Am. J. Transplant. – 2004; 4 (7): 1026–32.
21. Higgins J. The role of alpha and beta chains in ligand recognition by beta 7 integrins // J. Biol. Chem. – 2000; 275 (33): 25652–64.
22. Kim B., Chang I., So I. Pharmacological differences of endothelin receptors-mediated modulation in cultured interstitial cells of Cajal from the murine small and large intestine // Cell Physiol. Biochem. – 2012; 30 (2): 359–71.
23. Kovsca Janjatovic A., Valpotic H., Kezic D. et al. Secretion of immunomodulating neuropeptides (VIP, SP) and nitric oxide synthase in porcine small intestine during postnatal development // Eur. J. Histochem. – 2012; 56 (3): 235–9.
24. Kusaka G., Uno K., Iijima K. et al. The role of nitric oxide in the induction of caudal-type homeobox 2 through epidermal growth factor receptor in the development of Barrett's esophagus // Scand J. Gastroenterol. – 2012; 47 (10): 1148–58.
25. Le Floc'h A., Jailil A., Verignon I. Alpha E beta 7 integrin interaction with E-cadherin promotes anti-tumor CTL activity by triggering lytic granule polarization and exocytosis // J. Exp. Med. – 2007; 204 (3): 559–70.
26. Leiszter K., Galamb O., Sipos F. et al. Age-related microscopic and molecular changes of the human colon, and their role in the development of colorectal cancer in elderly people // Orv. Hetil. – 2010; 151 (22): 885–92.
27. Manfredi A., Norberto L., Marchesini M. et al. Usefulness of chromogranin A, neuron-specific enolase and 5-hydroxyindolacetic acid measurements in patients with malignant carcinoids // In Vivo. – 2011; 25 (6): 1027–9.
28. McAdam E., Haboubi H., Forrester G. et al. Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Nitric Oxide (NO) are Important Mediators of Reflux-induced Cell Signaling in Esophageal Cells // Carcinogenesis. – 2012; 33 (11): 2035–43.
29. Nooteboom M., Johnson R., Taylor R. et al. Age-associated mitochondrial DNA mutations lead to small but significant changes in cell proliferation and apoptosis in human colonic crypts // Aging Cell. – 2010; 9 (1): 96–9.
30. Picarella D., Hurlbut P., Rottman J. et al. Monoclonal antibodies specific for beta 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of scid mice reconstituted with CD45RBhigh CD4+ T cells // J. Immunol. – 1997; 158 (5): 2099–106.
31. Portela-Gomes G., Grimelius L., Stridsberg M. Immunohistochemical and biochemical studies with region-specific antibodies to chromogranins A and B and secretogranins II and III in neuroendocrine tumors // Regul. Pept. – 2010; 5 (3): 134–9.
32. Puig-Kröger A. Maturation-dependent expression and function of the CD49d integrin on monocyte-derived human dendritic cells // J. Immunol. – 2000; 165 (8): 4338–45.
33. Rietzler M. The human WD repeat protein WAIT-1 specifically interacts with the cytoplasmic tails of beta7-integrins // J. Biol. Chem. – 1998; 273 (42): 27459–66.
34. Rumio C., Dusio G., Colombo B. et al. The N-terminal fragment of chromogranin A, vasostatin-1 protects mice from acute or chronic colitis upon oral administration // Dig Dis Sci. – 2012; 57 (5): 1227–37.
35. Sant'Ana D., Góis M., Zanoni J. et al. Intraepithelial lymphocytes, goblet cells and VIP-IR submucosal neurons of jejunum rats infected with *Toxoplasma gondii* // Int. J. Exp. Pathol. – 2012; 93 (4): 279–86.
36. Sasaki M., Jordan P., Houghton X. et al. Closing volume measurement and its clinical significance // Gastroenterology. – 2003; 3 (3): 124–9.
37. Schlickum S., Sennfelder H., Friedrich M. et al. Integrin alpha E(CD103)beta 7 influences cellular shape and motility in a ligand-dependent fashion // Blood. – 2008; 112 (3): 619–25.
38. Storr M., Koppitz P., Sibae V. et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro // J. Pineal. Res. – 2002; 33 (2): 101–8.
39. Taraszka K. Molecular basis for leukocyte integrin alpha(E)beta(7) adhesion to epithelial (E)-cadherin // J. Exp. Med. – 2000; 191 (9): 1555–67.
40. Tilburgs T., Scherjon S., Roelen D. et al. Decidual CD8+CD28- T cells express CD103 but not perforin // Hum. Immunol. – 2009; 70 (2): 96–100.
41. Tomita R., Munakata K., Kurosu Y. Peptidergic nerves in Hirschsprung's disease and its allied disorders // Eur. J. Pediatr Surg. – 1994; 4 (6): 346–51.
42. Uss E., Rowshani A., Hooibrink B. et al. CD103 is a marker for alloantigen-induced regulatory CD8+ T cells // J. Immunol. – 2006; 177 (5): 2775–83.