

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Фадеев Д.С.¹, Хлынова О.В.², Косарева П.В.³, Сивакова Л.В.^{2,3}, Самоделкин Е.И.²

¹ «ООО Такеда Фармасьютикалс», Пермь, e-mail: dsfadeevv@yandex.ru;

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru;

³ ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: perm-bagira@yandex.ru

Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона и язвенный колит – являются чрезвычайно актуальной проблемой как в России, так и во всем мире. Имеются объективные трудности лечения таких пациентов вследствие особенностей самих заболеваний, обусловленных сложностью патогенеза. На сегодняшний день наиболее успешными методами патогенетической терапии считаются терапия антицитокинами и использование лекарственных средств, направленных на подавление Т-клеточного ответа. Вместе с тем, хотя арсенал патогенетических лекарственных средств для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника был существенно расширен за последние годы, существует объективная потребность в разработке новых вариантов терапии, что связано с недостаточностью удовлетворительными результатами лечения этих пациентов. Настоящая публикация представляет собой литературный обзор, посвященный основным таргетным направлениям терапии этих заболеваний в современных условиях – преимуществам и недостаткам отдельных патогенетических подходов при лечении язвенного колита и болезни Крона. В статье рассматриваются такие подходы, как антицитокиновая терапия, блок a4b7 субъединицы лимфоцитов, воздействие на молекулу адгезии эндотелия MAdCAM-1, применение ингибиторов янус-киназы, блокада рецепторов сфингозин-1-фосфата. Приводятся преимущества и недостатки этих методов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, таргетная терапия.

THE MAIN THERAPEUTIC TARGETS FOR CROHN DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

Fadeev D.S.¹, Khlynova O.V.², Kosareva P.V.³, Sivakova L.V.^{2,3}, Samodelkin E.I.²

¹Takeda Pharmaceutical Company Limited, Perm, e-mail: dsfadeevv@yandex.ru;

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru;

³Perm State University, Perm, e-mail: perm-bagira@yandex.ru

Inflammatory bowel diseases - Crohn's disease and ulcerative colitis – are an extremely urgent problem both in Russia and around the world. A serious obstacle is the objective difficulties in the treatment of such patients due to the characteristics of the diseases themselves, due to the complexity of pathogenesis. To date, the most successful methods of pathogenetic therapy are anticytokines and the use of drugs aimed at suppressing the T-cell response. At the same time, although the arsenal of pathogenetic drugs for patients with inflammatory bowel diseases has been significantly expanded in recent years, there is an objective need to develop new therapy options, which is associated with insufficiently satisfactory treatment results for these patients. This publication is a literature review on the main targeted areas of therapy for these diseases in modern conditions - the advantages and disadvantages of individual pathogenetic approaches in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. The article discusses such approaches as anticytokine therapy, blockade of the a4b7 subunit of lymphocytes, the effect on the endothelial adhesion molecule MAdCAM-1, the use of Janus kinase inhibitors, blockade of sphingosine-1-phosphate receptors. The advantages and disadvantages of these methods are given.

Keywords: inflammatory bowel disease, targeted therapy.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – являются актуальной медико-социальной проблемой как в России, так и во всем мире, поскольку, как свидетельствуют эпидемиологические исследования, в последние два десятилетия отмечается их неуклонный рост и «омолаживание» [1–3]. Имеются объективные

трудности лечения таких пациентов [4, 5] вследствие особенностей самих заболеваний – наличия аутоиммунного компонента в этиопатогенезе, многообразия пусковых факторов, высокой себестоимости лекарственных препаратов, хронического прогрессирующего воспалительно-деструктивного поражения желудочно-кишечного тракта [6, 7].

В 2017 г. было проведено крупномасштабное исследование одновременно многими исследователями из разных стран (всего 195 стран мира) с целью оценить общемировые тенденции в отношении ВЗК; установлено, что заболеваемость ВЗК растет во всем мире, при этом уровни и тенденции заболеваемости в разных странах и регионах существенно различаются [3]. В 2017 г. во всем мире было зарегистрировано 6,8 млн (95%-ный доверительный интервал 6,4–7,3) случаев ВЗК; стандартизованный по возрасту коэффициент распространенности увеличился с 79,5 (75,9–83,5) на 100 000 населения в 1990 г. до 84,3 (79,2–89,9) на 100 000 населения в 2017 г.; самый высокий стандартизованный по возрасту коэффициент распространенности в 2017 г. наблюдался в Северной Америке – стране с высоким уровнем дохода (422,0 [398,7–446,1] на 100 000), а самые низкие стандартизованные по возрасту коэффициенты распространенности наблюдались в странах Карибского бассейна (6,7 [6,3–7,2] на 100 000 населения) [3].

Регионы с высоким социально-демографическим индексом имели самый высокий стандартизованный по возрасту коэффициент распространенности, в то время как регионы с низким индексом – самый низкий стандартизованный по возрасту коэффициент распространенности [3]. На национальном уровне самый высокий стандартизованный по возрасту уровень распространенности выявлен в США (464,5 [438,6–490,9] на 100 000 населения), за ними следует Великобритания (449,6 [420,6–481,66] на 100 000). В целом был сделан вывод о том, что распространенность ВЗК значительно возросла во многих регионах с 1990 по 2017 гг., что может стать серьезной социальной и экономической проблемой для многих государств в ближайшие годы [3].

Проведенное в 2020 г. исследование в Великобритании (одно из крупнейших исследований, когда-либо проводившихся для изучения тенденций в эпидемиологии ВЗК в этой стране, по заявлению самих авторов) выявило следующие показатели заболеваемости: для ВЗК в целом, БК и ЯК – 725, 276 и 397 случаев на 100 000 человек соответственно, то есть в Великобритании заболеваемость ВЗК у взрослых коррелирует с самыми высокими мировыми показателями заболеваемости и распространенности ВЗК, при этом заболеваемость среди подростков выросла на 94% [4].

Опубликованные в 2018 г. данные исследователей США о распространенности язвенного колита и болезни Крона в Колумбии также свидетельствуют о росте заболеваемости; выявлено, что у женщин преобладают оба заболевания – БК (60,4%) и ЯК

(57,4%); ВЗК чаще встречается у людей старше 40 лет (66,1% для ЯК и 59,1% для БК) [1]. Примечательно также, что распространенность ЯК была выше, чем БК, что сопоставимо с анализом распространенности в Азии и Европе, однако в Соединенных Штатах распространенность обоих заболеваний находится примерно на одном уровне [1]. Изучение заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника в Тайване показало, что средний возраст на момент постановки диагноза составлял 38,4 года, пациенты мужского пола составили большинство пациентов (71,1%). Соотношение мужчин и женщин составляло 3:1 [2].

Таким образом, случаи заболевания язвенным колитом регистрируются по всему миру с лидирующими позициями Северной Америки, Северной Европы и Австралии. При этом в регионах с высокой заболеваемостью язвенным колитом отмечается, как правило, и высокая заболеваемость болезнью Крона [8].

В Российской Федерации, как и во всем мире, выявлен существенный рост заболеваемости ВЗК: ежегодный прирост заболеваемости составляет 5–20 случаев на 100 тысяч населения, и этот показатель продолжает многократно увеличиваться с каждым годом [9]. По данным Министерства здравоохранения и отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 на 100 тысяч населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тысяч населения для БК, но, по данным региональных регистров, распространенность ВЗК гораздо выше [9]. По данным современных российских ученых, точные данные о распространенности и заболеваемости ВЗК в нашей стране отсутствуют [10] или информация о количестве пациентов с ВЗК в РФ чрезвычайно ограничена: в частности, в рамках статистического наблюдения данные собраны только о первичной заболеваемости и распространенности неинфекционных энтеритов и колитов в целом, без выделения сведений о ВЗК [11].

Несмотря на пристальное внимание исследователей в течение нескольких последних десятилетий, этиология и патогенез ВЗК остаются до конца не понятыми [8]. Пусковыми факторами могут стать хронический стресс, аномальные реакции иммунного ответа, включая аллергические реакции, колонизация толстой кишки условно-патогенными микроорганизмами [8, 12]. Многие генетические факторы являются общими для язвенного колита и болезни Крона, и эти общие гены кодируют как врожденные, так и приобретенные пути иммунного ответа, передачу сигналов цитокинов и иммунное восприятие (например, IL23-R, IL-12, JAK2, CARD9, TNFSF18 и IL-10); многие из этих генов (70%) также являются общими с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как анкилозирующий спондилит и псориаз, отмечается связь обоих заболеваний с HLA-системой; в конечном итоге генетические нарушения определяют aberrantный адаптивный иммунный ответ и

дисфункцию эпителиального барьера в патогенезе ВЗК [12]. Факторы окружающей среды: особенности диеты, курение в анамнезе, неконтролируемое использование антибиотиков населением – также имеют значение [12].

Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных наиболее успешными методами патогенетической терапии считаются терапия антицитокинами и использование лекарственных средств, направленных на подавление Т-клеточного ответа [12]. В последние годы большое значение при ВЗК приобретают изучение механизмов и регуляции миграции клеток врожденного (моноцитов, дендритных клеток) и приобретенного иммунитета (например, разных субпопуляций регуляторных Т-клеток) и способствующих их миграции хемокинов, а также поиск путей терапии, основанный на данном тезисе [13]. Также внедрены в практику и используются ингибиторы янус-киназы (JAK) [14]. В целом, терапевтическая иммуномодуляция при ВЗК может иметь место на различных стадиях воспалительного каскада.

За последние годы арсенал патогенетических лекарственных средств для пациентов с ВЗК был существенно расширен, однако до сих пор существует большая потребность в разработке новых вариантов биологической терапии, поскольку поиск оптимальных терапевтических мишеней при этой патологии должен, в конечном счете, привести к оптимизации лечения пациентов и улучшению качества их жизни. Следовательно, более полное понимание иммунопатогенеза имеет первостепенное значение для дальнейшего расширения списка эффективных методов лечения пациентов с ВЗК [14].

Цель исследования: на основании имеющихся данных в российских и международных публикационных базах данных изучить основные современные терапевтические направления в лечении язвенного колита и болезни Крона и дать аргументированную оценку особенностей перспектив в их применении.

Материал и методы исследования. Проанализировано 86 литературных источников из баз данных Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google. При обработке литературных данных использованы рекомендации PRISMA.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ литературы показывает, что все перспективные направления в лечении БК и ЯК сосредоточены на этиопатогенетическом подходе. При этом генетические факторы не являются перспективной мишенью, поскольку, несмотря на идентификацию многих локусов восприимчивости, генетика объясняет менее 20% наследственности при этих заболеваниях [12]. Основное внимание исследователей уделено механизмам воспалительных реакций при ЯК и БК. Известно, что при активном ВЗК формируется сложная воспалительная среда,

состоящая из клеток врожденного и адаптивного иммунитета, проникающих в *Lamina propria*: нейтрофилы, короткоживущие клетки «первичного иммунного ответа», в избытке мигрируют через эпителий толстой кишки в крипты [15]; воспалительная среда ВЗК способствует выживанию нейтрофилов (потенциально через HIF-1 и гипоксию), за счет этого феномена усугубляется и поддерживается процесс воспаления и повреждение тканей (с участием многих механизмов, включая высвобождение серина и матриксных металлопротеаз, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов) [12]. Таким образом, с началом заболевания воспалительный пул нейтрофилов и моноцитов (с их набором провоспалительных цитокинов, например семейства IL: IL-1, IL-6 и TNF- α) создает воспалительную среду (питательную, метаболическую и цитокиновую), которая сама способствует патологическому (вероятно, Т-клеточному) иммунному ответу [12]. Ключевые цитокины, такие как TNF- α , IFN- γ и IL-13, в этой среде оказывают прямое разрушительное воздействие на целостность эпителиального барьера [12]. Блокировке отдельных звеньев этой патогенетической цепи и уделяется в настоящее время наибольшее внимание.

Антицитокиновая терапия в лечении БК и ЯК. Общепризнанной является возможность использования блокировки провоспалительного цитокина TNF α как наиболее безопасного метода цитокин-таргетной терапии, включая педиатрическую практику, при этом эффективность подобной терапии регистрируется лишь у 24–50% больных [13]. Инфликсимаб, адалимумаб и другие антитела к TNF нейтрализуют TNF α , предотвращая взаимодействие с его рецепторами и уменьшая воспалительную реакцию; однако до 40% людей с ВЗК перестают реагировать на терапию анти-TNF α [16]. Терапия против TNF с самого своего начала была связана с быстрым уменьшением популяции Т-клеток в ткани кишечника [17], хотя фактические биологические эффекты на иммунные клетки кишечника остаются неясными [14].

Широкое применение нашли методы использования антител не только против TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб), но и антител к субъединице p40 IL-12/IL-23 (устекинумаб) [18, 19]. Вместе с тем, как ведолизумаб, так и устекинумаб, как правило, менее эффективны у пациентов, подвергшихся воздействию антител против TNF- α ; первичное отсутствие ответа на анти-TNF, по-видимому, является более четким предиктором неэффективности лечения устекинумабом [20].

К направлениям антицитокиновой (или так называемой цитокин-таргетной) терапии БК и ЯК можно отнести использование агентов, направленных на подавление TGFbeta (как основного фиброзирующего фактора при хроническом воспалении) [21], в связи с этим предлагалось использовать рекомбинантный IL-10 для уменьшения профибротических эффектов TGFbeta, но этот метод не дал ожидаемого результата в клинике [12]. Тем не менее,

у пациентов с ЯК был предпринят новый подход к лечению заболевания с помощью *Lactobacillus lactis*, секретирующих IL-10, в частности на уровне кишечника [13].

Блокада IFN γ и IL-13 продолжает оставаться дискуссионной; блокада IL-17 является перспективным методом только для пациентов с определенным генотипом [9]. Одним из современных перспективных «антицитокиновых» направлений представляется использование GM-CSF, высокоэкспрессируемого в клетках Th17 типа и действующего совместно с цитокином клеток Th2-типа – IL-5, способствуя активации эозинофилов в кишечнике [13].

Перспективным считается использование антител к субъединице p19 IL-23 (гуселькумаб, мирикизумаб, рисанкизумаб, бразикумаб [AMG-139, MEDI-2070] и тилдракизумаб) у пациентов с БК и ЯК, а также, на основе данных о взаимодействии между Т-клетками и некоторыми цитокинами (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-33 и др.) и микробиотой кишечника, методов, основанных на модуляции микробиома, с использованием пробиотиков (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и др.), пребиотиков и метабиотиков/постбиотиков (бутират, пропионат, фукоза и др.) [13].

Другие ключевые цитокины врожденной иммунной системы, такие как IL-6, который участвует в поддержании сигналов выживания Т-клеток, и IL-1 β , участвующий в рекрутировании гранулоцитов и повышении активности Th17, могут быть потенциальными терапевтическими мишенями для лечения ВЗК. Так, будучи плеiotропным цитокином, IL-6 регулирует хемокин-направленный перенос лейкоцитов и участвует в активации, пролиферации и дифференцировке CD4⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-клеток посредством активации сигнального пути JAK-STAT [14]. Хотя анти-IL-6-стратегия уже является реальностью при других хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, где уже используется тоцилизумаб, и эффективность этого препарата при болезни Крона уже подтверждена в ряде испытаний, терапевтические эффекты нейтрализации IL-1 β еще должны быть подтверждены при ВЗК [14].

Кроме того, в патогенезе ЯК имеет значение увеличение продукции цитокинов, характерных для Th2-типа: IL-5 и IL-13 в *Lamina propria*, но наличие в *Lamina propria* классической субпопуляции Th2 также остается дискуссионным, равно как и значение блокировки IL-13, которой придается определенное значение в связи с наличием доказанных антифиброзных свойств [13].

Ведолизумаб как иммуносупрессивное биологическое лекарственное средство с селективным воздействием на кишечник. Известно, что активированные лимфоциты проникают в *Lamina propria* посредством взаимодействия интегринов клеточной поверхности с лигандами на эндотелиальных клетках; блок $\alpha 4\beta 7$ субъединицы лимфоцитов, селективно связывающейся только с молекулами адгезии *madCam-1* стенки венул подслизистого слоя

кишечника, т.е. использование кишечно-селективных иммуносупрессоров является современным методом таргетной терапии ВЗК [14, 22].

В частности, использование гуманизированных моноклональных антител IgG1, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и селективно блокируют взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с молекулой клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1 (MAdCAM-1), но не с молекулой клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1) (ведолизумаб), в настоящее время является одним из наиболее значимых направлений таргетной терапии ВЗК, поскольку MAdCAM-1 экспрессируется, помимо лимфоидной ткани, на эндотелии венул кишечника и, согласно существующим представлениям, играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов, во многом ответственных за развитие хронического воспалительного процесса при язвенном колите и болезни Крона [23, 14, 24].

Молекула адгезии эндотелия MAdCAM-1 как потенциальная мишень для лечения ВЗК. В последние годы высказывается гипотеза о том, что сама молекула адгезии эндотелия MAdCAM-1 может представлять собой привлекательную мишень для лечения ВЗК, и данные о клинических испытаниях ожидаются [25]. К настоящему времени установлено, что экспрессия MAdCAM-1+ остается и после разрешения воспаления и увеличивается после последующих обострений, отражая хронизацию процесса и являясь потенциальной терапевтической мишенью при ВЗК, особенно у пациентов с ЯК [26, 14].

Ингибиторы янус-киназы (JAK). Семейство JAK представляет собой группу из четырех внутриклеточных белков, связанных с рецепторами цитокинов, которые оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, опосредующую эффекты различных цитокинов и других молекул, в частности факторов роста гемопоэза и некоторых гормонов, и экспрессию генов [27]. Ингибиторы янус-киназ модулируют активность различных биологически активных молекул / цитокинов, не допуская их полной блокады, которая может привести к развитию тяжелого иммунодефицита и нарушению гомеостаза [14]. Примерами иммуномодуляторов являются пероральные ингибиторы JAK, тофацитиниб, который блокирует JAK1 и JAK3 с высокой аффинностью, и филготиниб, селективный ингибитор JAK1 [28]. Филготиниб индуцировал более высокие показатели клинической ремиссии у пациентов с БК по сравнению с группой плацебо в исследовании фазы II, и в настоящее время изучаются его эффективность и безопасность в клинических испытаниях фазы III в отношении терапии язвенного колита; эти препараты препятствуют продукции ряда цитокинов, таких как IFN- γ и IL-21, а также дифференцировке эффекторных Т-клеток [14, 22].

Недавно одобренные препараты – ингибитор JAK тофацитиниб и блокатор субъединицы p40 IL-12/23 устекинумаб – препятствуют дифференцировке эффекторных Т-клеток; терапевтические стратегии, находящиеся на стадии утверждения, включают терапию

на основе цитокинов, таких как ингибитор субъединицы p19 IL-23 рисанкизумаб и антагонист IL-6R тоцилизумаб, селективный модулятор рецептора сфингозин-1 фосфата озанимод, селективный ингибитор JAK1 филготиниб, агонист TLR9 кобитолимод; спорные методы лечения включают нейтрализацию IFN- γ с помощью фонтолизумаба и терапию рекомбинантным человеческим IL-10; наконец, также представлены и неудавшиеся попытки прицельного воздействия на IL-17A с помощью секукинумаба, IL-13 с помощью тралокинумаба и SMAD7 с помощью монгерсена [14].

Блокада рецепторов сфингозин-1-фосфата. Другой мишенью, связанной с транслокацией лимфоцитов, являются рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P); озанимод (продемонстрировавший хорошую эффективность) является агонистом рецептора S1P и вызывает его интернализацию и деградацию (этот рецептор необходим для выхода лимфоцитов из лимфатических узлов) [29], что приводит к ослаблению инфильтрации лимфоцитов в слизистой оболочке вследствие уменьшения интенсивности процесса миграции лимфоцитов [14].

Заключение

Таким образом, анализ современной литературы показывает, что при использовании существующих методов лечения часть пациентов либо не отвечают, либо теряют ответ на терапию [30, 31]. Кроме того, такие широко используемые препараты, как ведолизумаб и устекинумаб, как правило, менее эффективны у пациентов, у которых неэффективна анти-TNF-терапия [20]; устекинумаб эффективен менее чем у 50% пациентов с ЯК [32]. По некоторым данным, при приеме ведолизумаба по поводу ВЗК частота клинических ремиссий составляет всего 21–25% через 54 недели [33].

Следовательно, глубокое и всестороннее понимание иммунопатогенеза ВЗК имеет первостепенное значение для дальнейшего расширения терапевтического спектра эффективных методов лечения пациентов [14], что, в конечном итоге, должно привести к оптимизации лечения пациентов и улучшению качества их жизни.

Список литературы

1. Fabian J., Calixto O. Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Colombia: Analysis of the Integral Information System of Social Protection. *American Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 113 P. 9-11.
2. Chou J-W., Lai H-C., Chang C-H., Cheng K-S., Feng C-L., Chen T-W. Epidemiology and Clinical Outcomes of Inflammatory Bowel Disease: A Hospital-Based Study in Central Taiwan. *Hindawi*. 2019. Vol. VI. DOI: 10.1155/2019/4175923/.

3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 5 (1). P. 17-30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
4. Pasvol T.J., Horsfall L., Bloom S., Segal A.W., Sabin C., Field N., Rait G. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020. Vol. 10. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690524/> (дата обращения: 20.07.2022).
5. Rowe W.A., Lichtenstein G.R., Talavera F., Anand B.S. What is the global prevalence of inflammatory bowel disease (IBD)? *Medscape.* 2022. Vol. 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medscape.com/answers/179037-54870/what-is-the-global-prevalence-of-inflammatory-bowel-disease-ibd/> (дата обращения: 20.07.2022).
6. Осиков М.В., Симонян Е.В., Листик Е.В., Бакеева А.Е., Бивалькевич В.А. Воспалительные заболевания кишечника: выбор оптимальной экспериментальной модели // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26524&ysclid=152mggt77542445368/> (дата обращения: 20.07.2022).
7. Горелов А.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии // *Гастроэнтерология.* 2018. № 2. С. 140-145.
8. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // *Вестник СПбГУ.* 2015. Сер. 11. Вып. 4. С. 48-72.
9. Князев О.В., Шкурко Т. В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. Т. 139. № 3. С. 4–12.
10. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // *Доказательная гастроэнтерология.* 2020. Т. 9. № 2. С. 66-73.
11. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации // *Профилактическая медицина.* 2020. Т. 23. № 2. С. 19-25.
12. Porter R.J., Kalla R., Ho G.T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Research.* 2020. Vol. 9. DOI: 10.12688/f1000research.20805.1/.
13. Вахитов Т.Я., Кудрявцев И.В., Салль Т.С., Лазарева Н.М., Кононова С.В., Хавкин А.И., Ситкин С.И. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе

воспалительных заболеваний кишечника (часть 2) // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т 16. № 1. С. 41–51.

14. Chaudhary C.L., Gurung P., Jang S., Banskota S., Nam T.-G., Kim J.-A., Jeong B.-S. Synthesis, activity and mechanism of alkoxy-, carbamato-, sulfonamido-, thioureido-, and ureido-derivatives of 2,4,5-trimethylpyridin-3-ol against inflammatory bowel disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 35 (1). P. 1-20.

15. Moreno L.O., Fernández-Tomé S., and Abalo R. Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Complex Mix of Mechanisms and Actions. *Biologics*. 2021. Vol. 1 (2). P. 189-210.

16. Matthew L.-S., Yvonne P.C.F., Ada Z., James S.A., Laura S.M. Vedolizumab: Potential Mechanisms of Action for Reducing Pathological Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 2. DOI: 10.3389/fcell.2021.612830/.

17. Tindemans I., Joosse M.E., Samsom J.N. Dissecting the Heterogeneity in T-Cell Mediated Inflammation in IBD. *Cells*. 2020. Vol. 9 (1). P. 110.

18. Jodeleit H., Winkelmann P., Caesar J., Sterz S., Holdt L.M., Beigel F., Stallhofer J., Breiteneicher S., Bartnik E., Leeuw T., Siebeck M., Gropp R. Head-to-head study of oxelumab and adalimumab in a mouse model of ulcerative colitis based on NOD/Scid IL2R γ null mice reconstituted with human peripheral blood mononuclear cells. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2021. Vol. 14 (1). [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293281/> (дата обращения: 20.07.2022).

19. Gutiérrez A., Rodríguez-Lago I. How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 1. DOI: 10.3389/fmed.2021.640813/.

20. Gisbert J.P., Chaparro M. Primary Failure to an Anti-TNF Agent in Inflammatory Bowel Disease: Switch (to a Second Anti-TNF Agent) or Swap (for Another Mechanism of Action)? *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. DOI: 10.3390/jcm10225318/.

21. Stolfi C., Troncone E., Marafini I., Monteleone G. Role of TGF-Beta and Smad7 in Gut Inflammation, Fibrosis and Cancer. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11 (17). DOI: 10.3390/biom11010017/.

22. Lefevre P.L.C., Castele N.V. Clinical Pharmacology of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020. Vol. 14 (2). P. S725–S736. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa014/.

23. Sun X., Huang Y., Zhang Y.L., Qiao D., Dai Y.C. Research advances of vasoactive intestinal peptide in the pathogenesis of ulcerative colitis by regulating interleukin-10 expression in regulatory B cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 26 (48). P. 7593-7602.

24. Jodeleit H., Milchram L., Soldo R., Beikircher G., Schönthaler S., Al-amodi O., Wolf E., Beigel F., Weinhäusel A., Siebeck M., Gropp R. Autoantibodies as diagnostic markers and potential drivers of inflammation in ulcerative colitis. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/metrics?id=10.1371/journal.pone.0228615> (дата обращения: 20.07.2022).
25. Duijvestein M. & D'Haens G.R. Rational and clinical development of the anti-MAdCAM monoclonal antibody for the treatment of IBD. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019. Vol. 19 (4). P. 361-366.
26. Roosenboom B., van Lochem E.G., Meijer J., Smids C., Nierkens S., Brand E.C., van Erp L.W., Kemperman L.G.J.M., Groenen M.J.M., Horje C.S.H.T., Wahab P.J. Development of Mucosal PNA^{d+} and MAdCAM-1⁺ Venules during Disease Course in Ulcerative Colitis. *Cells*. 2020. Vol. 9 (891). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226824/> (дата обращения: 20.07.2022).
27. Agrawal M., Kim E.S., Colombel J-F. JAK Inhibitors Safety in Ulcerative Colitis: Practical Implications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020. Vol. 14 (2). P. S755–S760.
28. Troncone E., Marafini I., Del Vecchio Blanco G., Di Grazia A., Monteleone G. Novel Therapeutic Options for People with Ulcerative Colitis: An Update on Recent Developments with Janus Kinase (JAK) Inhibitors. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2020. Vol. 13. P. 131–139.
29. Pérez-Jeldres T., Alvarez-Lobos M., Rivera-Nieves J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2021. Vol. 81. P. 985–1002.
30. Hazel K., O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2020. Vol. 5 (11). DOI: 10.1177/2040622319899297/.
31. Ollech J.E., Normatov I., Peleg N., Wang J., Patel S.A., Rai V., Yi Y., Singer J., Dalal S.R., Sakuraba A., Cohen R.D., Rubin D.T., Pekow J. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021. Vol. 19 (1). P. 104–110.
32. Hong S.J., Cleveland N.K., Akiyama S., Zullo S., Yi Y., Shaffer S.R., Malter L.B., Axelrad J.E., Chang S., Hudesman D.P., Rubin D.T. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis From 2 Tertiary IBD Centers in the United States. *Crohn's & Colitis 360*. 2021. Vol. 3 (1). DOI: 10.1093/crocol/otab002/.
33. Stallmach A., Langbein C., Atreya R., Bruns T., Dignass A., Ende K., Hampe J., Hartmann F., Neurath M.F., Maul J., Preiss J.C., Schmelz R., Siegmund B., Schulze H., Teich N., von Arnim

U., Baumgart D.C., Schmidt C. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016. Vol. 44 (11-12). P. 1199-1212.