

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-242-10-116-121>

Воспалительные маркеры и маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Тарасова Л.В., Николаев А.А., Цыганова Ю.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», (Московский просп., 15, Чебоксары, 428015, Россия)

Для цитирования: Тарасова Л.В., Николаев А.А., Цыганова Ю.В. Воспалительные маркеры и маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(10): 116–121 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-242-10-116-121

✉ Для переписки:

Тарасова

Лариса

Владимировна

tlarisagast18@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор заведующий кафедрой госпитальной терапии

Николаев Антон Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии

Цыганова Юлия Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

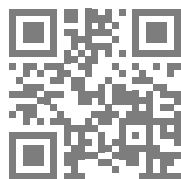
Резюме

У пациентов с ВЗК наиболее чувствительными маркерами ЭД являются VCAM-1, ICAM-1 и vWF, показатели которых повышены в активной фазе и снижаются при ремиссии. СРБ демонстрирует устойчивую корреляцию с активностью болезни Крона, но менее предсказуем при язвенном колите. Уровни ET-1 при ВЗК остаются относительно неизменными, однако при экспериментальных моделях колита и при хроническом увеите наблюдаются изменения. ADMA демонстрирует неоднозначные результаты при ВЗК, но повышен при изолированных проявлениях увеита, указывая на системное воспаление даже при клинически локализованных поражениях.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; воспалительные заболевания кишечника; VCAM-1; ICAM-1; ADMA

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SYQNTM



Inflammatory markers and endothelial dysfunction markers in patients with inflammatory bowel disease

L.V. Tarasova, A.A. Nikolaev, Yu.V. Tsyganova

Chuvash State University n.b. I.N. Ulyanov, (15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia)

For citation: Tarasova L.V., Nikolaev A.A., Tsyganova Yu.V. Inflammatory markers and endothelial dysfunction markers in patients with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(10): 116–121. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-242-10-116-121

✉ Corresponding author:

Larisa V. Tarasova

tlarisagast18@mail.ru

Larisa V. Tarasova, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0003–1496–0689

Anton A. Nikolaev, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–4534–999X

Yulia V. Tsyganova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–8339–9496

Summary

In patients with IBD the most sensitive markers of ED are VCAM-1, ICAM-1 and vWF, whose levels increase during the active phase and decrease during remission. CRP shows a stable correlation with Crohn's disease activity, but is less predictive in ulcerative colitis. Levels of ET-1 in IBD remain relatively unchanged; however, changes are observed in experimental models of colitis and in chronic uveitis. ADMA shows ambiguous results in IBD but is elevated in isolated uveitis manifestations, indicating systemic inflammation even in clinically localized lesions.

Keywords: endothelial dysfunction; inflammatory bowel disease; VCAM-1; ICAM-1; ADMA

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой хронические, рецидивирующие состояния, характеризующиеся иммуноопосредованным поражением желудочно-кишечного тракта. ВЗК, однако, не ограничиваются локальным поражением и вызывают значительные внекишечные проявления, которые затрагивают до 50% пациентов и оказывают существенное влияние на качество их жизни. Отдельное место среди внекишечных проявлений ВЗК занимает системное воспаление; оно является связующим звеном патогенетической и, как следствие, клинической картины у пациентов, страдающих от данной группы заболеваний.

Связь между активностью кишечного заболевания и развитием ВКП остается неоднозначной: некоторые проявления (например, поражение кожи) напрямую связаны с обострениями, в то время как другие (первичный склерозирующий холангит

и др.) имеют независимый, собственный курс (табл. 1). Эта особенность клинической картины в совокупности с системным вовлечением требует создания единой патогенетической концепции, которая могла бы объяснить различные типы ВКП. Одним из наиболее перспективных направлений в создании подобной концепции является гипотеза о том, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) может служить центральным звеном или физиологически обоснованным мостом, который объединяет локальные и внекишечные проявления ВЗК в контексте хронического системного воспаления.

Целью данного обзора является анализ и актуализация имеющихся данных о маркерах эндотелиальной дисфункции; сравнение показателей данных маркеров в случаях локальных проявлений ВЗК, сочетания локальных и внекишечных проявлений, и в случаях первичных изолированных проявлений ВКП вне ВЗК.

Таблица 1. Внекишечные проявления ВЗК [1, 2]

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
Артропатии (артралгии, артриты)	Первичный склерозирующий холангит	Холелитиаз
Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)	Анкилозирующий спондилит (сacroилеит)	Стеатоз печени, стеатогепатит
Поражение слизистых (афтозный стоматит)	Остеопороз, остеомалация	Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии
Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Псориаз, псориапевтический артрит	Амилоидоз
Поражение печени (аутоиммунный гепатит)		

Материалы и методы

Поиск проводился в базах данных PubMed, Scopus и РИНЦ по ключевым словам: “endothelial dysfunction”, “inflammatory bowel disease”, “VCAM-1”, “ICAM-1”, “ADMA”, “uveitis” и др. Включены 30 оригинальных и обзорных статей, опубликованных

с 2000 по 2024 год. Критерии включения: полнотекстовая доступность, тематическая релевантность, наличие количественных данных. Исключались дубликаты, статьи без информации по маркерам ЭД.

1. Характеристика маркеров эндотелиальной дисфункции

1.1. С-реактивный белок (СРБ / C-reactive protein, CRP)

Острофазовый белок, синтезируемый печенью в ответ на воспаление, инфекцию или повреждение тканей. СРБ играет ключевую роль в реализации механизмов врожденного иммунного ответа и выполняет ряд функций:

Опсонизация – СРБ связывается с фосфохолином на поверхности повреждённых или апоптотических клеток, бактерий и других патогенов, тем самым помечая их для последующего фагоцитоза макрофагами и нейтрофилами.

Активация комплемента – СРБ может активировать классический путь комплемента, запуская каскад образования мембраноатакующего комплекса на поверхности бактерий или поврежденных клеток.

Иммунорегуляция и регуляция воспаления – СРБ может усиливать воспаление, взаимодействуя

с Fcγ-рецепторами (FcγR) на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, тем самым усиливая фагоцитоз и увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1β, IL-6.

СРБ стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках (например, ICAM-1, VCAM-1), способствуя лейкоцитарной инфильтрации в ткани.

Роль СРБ как маркера эндотелиальной дисфункции подтверждается исследованиями, в которых демонстрируется обратная корреляция между уровнями СРБ и эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) и прямая корреляция между уровнями СРБ и эндотелина-1(ET-1), что сопровождается ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации и усилением вазоконстрикции соответственно [3,4].

1.2. Эндотелин-1 (ET-1 / Endothelin-1)

Один из мощнейших вазоконстрикторов, синтезируемый преимущественно эндотелиальными

клетками, основной функцией взаимодействие с эндотелиновыми рецепторами гладкомышечных

клеток сосудов (ETA), что активирует механизм вазоконстрикции, и взаимодействие с эндотелиальными рецепторами эндотелиальных клеток (ETB), регулируя высвобождение NO, вызывая вазодилатацию. Таким образом, система ET-1 – ETA/ETB представляет собой саморегулирующийся механизм контроля сосудистого тонуса.

Дисбаланс между ETA и ETB сигналингом лежит в основе эндотелиальной дисфункции. Повышенные уровни ET-1 ассоциированы с артериальной гипертензией, атеросклерозом и сосудистыми осложнениями. ET-1 также способствует сосудистому ремоделированию и поддержанию воспаления, посредством стимуляции высвобождения TNF- α , IL-1, IL-6 и адгезии моноцитов к эндотелию [5, 6].

1.3. Молекула межклеточной адгезии-1 / Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)

Трансмембранный гликопротеин из семейства иммуноглобулинов, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток, лейкоцитов, эпителия и других тканей. Данный белок играет ключевую роль в межклеточной адгезии и регуляции воспаления.

Основной функцией ICAM-1 является удержание лейкоцитов на поверхности эндотелия путем взаимодействия с интегринами LFA-1.

При активации эндотелия молекулами IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6 в результате системного

воспаления, окислительного стресса или прямого повреждающего воздействия экспрессия ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток резко повышается. Это способствует проникновению нейтрофилов и макрофагов в ткани, тем самым запуская порочный круг, приводящий к хроническому сосудистому воспалению, таким образом демонстрируя сдвиг от нормального состояния эндотелия к провоспалительному [7].

1.4. Сосудистая молекула клеточной адгезии 1 / Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)

Индукцируемый цитокинами трансмембранный гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируемый на активированном эндотелии при воспалении.

Отличительной особенностью VCAM-1 является его практически отсутствующая активность в нормальных условиях, что делает его непосредственным маркером эндотелиальной дисфункции.

Экспрессия VCAM-1 является ключевым событием в патогенезе сосудистых нарушений, а его дальнейшее повышение неизменно коррелирует

с прогрессированием патологических состояний. Так, например, повышение уровня VCAM-1 на синусоидальных эндотелиальных клетках печени способствует ее моноцитарной инфильтрации и последующему фиброзу. Блокада же VCAM-1 предотвращает развитие подобного исхода, равно как и в экспериментальных моделях атеросклероза у линии мышей с нокаутированным геном VCAM-1. Результаты исследований показывают, что у мышей, не имеющих VCAM-1 атеросклероз протекает с менее выраженной клинической картиной и меньшим риском осложнений [8,9].

1.5. Фактор Виллебранда (ФВ / von Willebrand factor, vWF)

Гликопротеиновый фактор, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, выполняющий ключевую роль в гемостазе, связывая тромбоциты с субэндотелиальным слоем сосуда.

В норме основная часть ФВ хранится в тельцах Вайбеля-Паладе – особых везикулах в эндотелиальных клетках. Секреция ФВ из этих везикул происходит в момент повреждения эндотелия или стимуляции его провоспалительными цитокинами IL-1,

TNF- α . Фактор Виллебранда выходит на поверхность эндотелия и взаимодействует с гликопротеиновым комплексом GPIb-IX-V на поверхности тромбоцитов, приводя к их адгезии на клеточной стенке. Чрезмерная адгезия тромбоцитов приводит к миграции в данный очаг макрофагов, которые синтезируют вышеперечисленные провоспалительные цитокины, поддерживая локальное воспаление в эндотелии.

1.6. Асимметричный диметиларгинин (ADMA / Asymmetric dimethylarginine, ADMA)

Эндогенный метаболит L-аргинина, образующийся в результате посттрансляционной модификации белков (метилирование аргининовых остатков) и последующего их протеолиза.

ADMA выступает как конкурентный ингибитор eNOS, блокируя взаимодействие нормального L-аргинина с эндотелиальной NO-синтазой, где первый выступает в качестве субстрата для синтеза оксида азота.

Повышенный уровень ADMA ассоциирован с развитием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции при различных заболеваниях. Так, у пациентов с сахарным диабетом, повышенный ADMA способствует развитию микроангиопатии. Наряду с этим, высокий уровень ADMA коррелирует с нестабильностью атеросклеротических бляшек, а также снижает шансы на долгосрочный благоприятный исход у пациентов, перенесших ЧКВ [10,11].

2. Характеристика уровней маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВЗК

2.1. ICAM-1 / Intercellular adhesion molecule-1

Данные множества исследований показывают, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

По данным литературы, однозначно коррелирующими с активностью заболевания маркерами эндотелиальной дисфункции являются ICAM-1, VCAM-1 и фактор Виллебранда.

Исследования показывают, что пациенты с активной фазой болезни Крона демонстрируют уровни сывороточного ICAM-1 в 1,6 раза превышающие контрольную группу. Медиана ICAM-1 у пациентов в активной фазе составила 273 U/ml, в то время как медиана контрольной группы составила 168 U/ml. Также, в исследованиях указана прямая связь между началом лечения и снижением уровня активности сывороточного ICAM-1 с дальнейшим последующим его снижением через два месяца после ремиссии [12].

2.2. VCAM-1 / Vascular cell adhesion molecule-1

VCAM-1 в свою очередь оказался более чувствительным и специфичным маркером воспалительных заболеваний кишечника, нежели ICAM-1.

Данные демонстрируют повышение уровней VCAM-1 у пациентов с язвенным колитом. В активной фазе язвенного колита медиана составила 165 U/ml, в период слабой активности – 117 U/ml; в активную фазу болезни Крона уровень VCAM-1 составлял 124 U/ml, что по сравнению с результатами контрольной группы в 50 U/ml составляет 3,3-кратное и 2,5-кратное повышение уровня маркера в активные фазы заболеваний соответственно [12].

2.3. Фактор Виллебранда / von Willebrand factor (vWF)

Фактор Виллебранда также продемонстрировал статистически значимые отклонения своего уровня от нормы при ВЗК. Более высокие уровни vWF-антигена наблюдались у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой. Около 50% пациентов с ВЗК имели vWF: Ag > 150% (против 8% в контрольной группе) [17].

2.4. Эндотелин-1 / Endothelin-1 (ET-1)

Исследования ET-1 в настоящий момент не показывают значительного повышения уровня маркера при ВЗК. В отличие, в экспериментальной модели

Растворимые формы ICAM-1 (sICAM-1) также демонстрируют зависимость от активности заболевания. По данным морфологических исследований, уровень sICAM-1 в активную фазу болезни составлял 15 нг/мл, в период слабой активности – 9,8 нг/мл, в ремиссию – 9,5 нг/мл. По сравнению с контрольной группой, уровень sICAM-1 в которой составлял 6,5 нг/мл, различия между уровнями маркеров составляют превышают двухкратное (2,3) [13].

Исследование на пациентах в ремиссии (как Крона, так и ЯК) показало: повышенная экспрессия VCAM-1 и ICAM-3 в слизистой прямой и толстой кишки у пациентов с эпизодом рецидива, отмечается даже после ремиссии и коррелирует с риском повторного рецидива [14].

Блокада VCAM-1 у мышей с моделью экспериментального колита показала явное улучшение клинической картины, что говорит о маркере как о потенциальной биологической мишени для терапии [15,16].

Связь с активностью заболевания подтверждается сравнительной активностью ФВ в активную фазу ВЗК и в фазу ремиссии:

- Активная болезнь Крона 123.3 ± 63.4 по сравнению с 80.0 ± 25.4 в ремиссии;
- Активный язвенный колит 125.1 ± 54.2 по сравнению с 82.7 ± 35.6 в ремиссии [18].

2.5. Асимметричный диметиларгинин / Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

По данным ряда исследований, ADMA показывает неоднозначные результаты в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с локализованными ВЗК. Несколько команд исследователей приводят данные о повышении уровней ADMA и SDMA в исследуемых группах,

в то время как другая группа ученых заявляет об отсутствии корреляции между ВЗК и продуктами метаболизма аргинина, но подтверждают нарушения процессов ферментного обмена, участвующих во взаимодействии L-аргинина и eNOS [20, 21, 22].

2.6. С-реактивный белок / C-reactive protein (CRP)

Множественные исследования показывают значительную положительную корреляцию между активностью ВЗК и уровнем СРБ. Сравнение CDAI (Crohn's disease activity index), оценка клинических проявлений и оценка инструментальных данных позволяют с уверенностью говорить о взаимной зависимости этих переменных.

Корреляция между уровнем СРБ и болезнью Крона, согласно исследованиям, выглядит более предсказуемой и стабильной, нежели при язвенном колите, где уровень СРБ зависит от локализации [22, 23, 24].

Исследования также показывают, что уровень СРБ не связан с внекишечными проявлениями ВЗК и не влияет на длительность госпитализации пациента [25].

3. Первичное изолированное поражение органов, ассоциированных с ВЗК

Совершенно другая картина разворачивается при анализе сомнительных в контексте ВЗК маркеров эндотелиальной дисфункции.

Изучая изолированные проявления ассоциированных с ВЗК заболеваний, мы можем наблюдать

резкий прогресс в оценке роли представленных ранее маркеров.

Исследования показали, что средняя плотность эндотелиальных клеток у пациентов с увеитом составляет 2540 ± 619 клеток/мм², что

Таблица 2.
Физиологическая
функция маркеров
эндотелиальной
дисфункции и их
связь с ВЗК

Маркер	Функция/роль в ЭД	Данные при ВЗК	Связь с активностью заболевания	Связь с внекишечными проявлениями
С-реактивный белок (СРБ)	Острофазовый белок, усиливает воспаление, стимулирует ICAM-1/VCAM-1	Повышен при активной фазе	Прямая корреляция с активностью болезни Крона; менее стабильна при ЯК	Не связан
Эндоотелин-1 (ET-1)	Мощный вазоконстриктор; участвует в регуляции сосудистого тонуса	Не изменен при ВЗК; повышен в экспериментальных моделях	Нет стабильной корреляции	Понижен при хроническом увеите
ICAM-1	Трансмембранный белок адгезии; удерживает лейкоциты на эндотелии	Повышен	Прямая зависимость; снижается после лечения и ремиссии	Повышен при увеите (sICAM-1)
VCAM-1	Трансмембранный гликопротеин адгезии, индуцируемый цитокинами	Значительно повышен	Прямая зависимость; более чувствительный маркер активности ВЗК	Повышен в слизистых при риске рецидива
Фактор Виллебранда (vWF)	Связывает тромбоциты с субэндотелиальным слоем; участвует в гемостазе	Повышен	Прямая зависимость с активностью болезни	Нет данных
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	Конкурентный ингибитор eNOS, снижает NO-синтез	Данные неоднозначны	Неоднозначная связь	Повышен при увеите

статистически значимо ниже, чем у здоровых людей (2834 ± 413 клеток/мм²; $p = 0.01$). Кроме того, отмечается изменение размера и формы клеток, а также потеря их нормальной гексагональной конфигурации [26].

Наряду с локальными изменениями, при увеите также наблюдаются изменения в профиле системных маркеров, указывающих на эндотелиальную дисфункцию.

Сывороточные уровни ADMA значительно повышаются у пациентов с увеитом, вне зависимости от его локализации (передний, задний, панувеит) или активности. Этот факт может указывать на то, что даже в случае клинически изолированного увеита все еще может присутствовать системное воспаление, что ставит под сомнение концепцию изолированного увеита как локального офтальмологического заболевания [26, 27].

Обсуждение

Анализ данных литературы по маркерам эндотелиальной дисфункции при ВЗК позволяет сформировать концепцию, потенциально объединяющую локальные и внекишечные проявления заболевания. Активность представленных в обзоре факторов указывает на вероятное наличие персистирующего эндотелиального воспаления, которое может оказаться проводником между локальным поражением кишечника и системной вовлеченностью у пациентов с ВЗК.

Остаётся открытым вопрос о существовании конкретного молекулярного сигнального пути, который бы координировал иммуновоспалительные реакции в кишечнике, эндотелии и других органах-мишенях.

Повышение уровня sICAM-1 было обнаружено у пациентов с промежуточным увеитом, также была выявлена корреляция с активностью заболевания и предрасположенностью к развитию системной патологии, что может подтверждать системную связь, выявленную при анализе уровня ADMA [28].

В отличие от типичных воспалительных состояний, для которых характерен повышенный уровень ET-1 или от ВЗК, при которых уровень ET-1 значительно не менялся, при хроническом увеите наблюдается его парадоксальное снижение. Явление может быть связано с хронической гипоксией тканей глаза [29].

Объединив все данные, которые на данный момент представлены в литературе, можно составить краткую таблицу, содержащую основную информацию по маркерам воспаления и эндотелиальной дисфункции (табл. 2).

Дальнейшие исследования и разработки в данном направлении позволят медицинскому сообществу выявить новые потенциально более безопасные или плеiotропные молекулярные мишени для биологической терапии ВЗК. Поиск и применение новых маркеров эндотелиальной дисфункции, которые могут быть в дальнейшем использованы для предсказания активности и проявлений заболевания, рисков рецидива и мониторинга безопасности лечения, представляется перспективной задачей для научного сообщества.

Расширение мультидисциплинарных связей позволит интегрировать знания из различных областей медицины в единую картину патогенеза.

Литература | References

1. Клинические рекомендации. Язвенный колит. K51. 2024. Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация.
2. Клинические рекомендации. Болезнь Крона. K50. 2024. Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация.
3. Badimon L, Pena E, Arderiu G, Padro T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:430. doi:10.3389/fimmu.2018.00430
4. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, Devaraj S, Kuo L, Jialal I. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis*. 2009 Sep;206(1):61–8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.002.
5. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357–418. doi:10.1124/pr.115.011833
6. Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24:11295. doi:10.3390/ijms241411295
7. Haydinger CD, Ashander LM, Tan ACR, Smith JR. Inter-cellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. *Biology*. 2023;12:743. doi:10.3390/biology12050743
8. Furuta K, Guo Q, Pavelko KD, Lee JH, Robertson KD, Nakao Y, et al. Lipid-induced endothelial vascular cell adhesion molecule 1 promotes nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *J Clin Invest*. 2021 Mar 15;131(6):e143690. doi:10.1172/JCI1143690. PMID:33476308; PMCID: PMC7954604
9. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001 May;107(10):1209–10. doi:10.1172/JCI13005.
10. Guo X, Xing Y, Jin W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1183586. doi:10.3389/fendo.2023.1183586
11. Huang SS, Huang WC, Tsai CT, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is associated with vulnerable plaque and long-term outcomes in stable coronary artery disease. *Sci Rep*. 2023;13:7541. doi:10.1038/s41598-023-32728-9
12. Jones SC, Banks RE, Haidar A, Gearing AJ, Hemingway IK, Ibbotson SH, et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995 May;36(5):724–30. doi:10.1136/gut.36.5.724.
13. Nielsen OH, Brynskov J, Vainer B. Increased mucosal concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), sE-selectin, and interleukin-8 in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1996 Sep;41(9):1780–5. doi:10.1007/BF02088745.
14. Gu P, Theiss A, Han J, Feagins LA. Increased Cell Adhesion Molecules, PECAM-1, ICAM-3, or VCAM-1, Predict Increased Risk for Flare in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul;51(6):522–527. doi:10.1097/MCG.0000000000000618.
15. Soriano A, Salas A, Sans M, Gironella M, Elena M, Anderson DC, et al. VCAM-1, but not ICAM-1 or MAdCAM-1, immunoblockade ameliorates DSS-induced colitis in mice. *Lab Invest*. 2000 Oct;80(10):1541–51. doi:10.1038/labinvest.3780164.
16. Cartland R, Burns R, et al. Antibody blockade of ICAM-1 and VCAM-1 ameliorates inflammation in the SAMP-1/Yit adoptive transfer model of Crohn's disease in mice. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1428–1436
17. Cibor D, Owczarek D, Butenas S, Salapa K, Mach T, Undas A. Levels and activities of von Willebrand factor and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif, number 13 in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 14;23(26):4796–4805. doi:10.3748/wjg.v23.i26.4796.
18. Meucci G, Pareti F, Vecchi M, Saibeni S, Bressi C, de Franchis R. Serum von Willebrand factor levels in patients with inflammatory bowel disease are related to systemic inflammation. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Mar;34(3):287–90. doi:10.1080/00365529950173708.
19. McCartney SA, Ballinger AB, Vojnovic I, Farthing MJ, Warner TD. Endothelin in human inflammatory bowel disease: comparison to rat trinitrobenzenesulphonic acid-induced colitis. *Life Sci*. 2002 Sep 6;71(16):1893–904. doi:10.1016/s0024-3205(02)01923-9.
20. Korkmaz H, Asil M, Temel T, Öztürk B, Kebapçılar L. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) levels, and their relations with disease type and activity in inflammatory bowel diseases. *Turk J Med Sci*. 2021 Oct 21;51(5):2403–2412. doi:10.3906/sag-2103-220. PMID:33984894
21. Owczarek D, Cibor D, Mach T. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), arginine, and 8-iso-prostaglandin F2alpha (8-iso-PGF2alpha) level in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan;16(1):52–7. doi:10.1002/ibd.20994.
22. Clough J, Colwill M, Poullis A, Pollok R, Patel K, Honap S. Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024 May 9;17:17562848241251600. doi:10.1177/17562848241251600. PMID:38737913; PMCID: PMC11085009
23. Ishida N, Miyazu T, Suzuki T, Tamura S, Tani S, Yamade M, et al. Evaluation of the modified Crohn's disease activity index in patients with Crohn disease with enterostomy: A single-center observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24717. doi:10.1097/MD.00000000000024717
24. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63:88–95
25. Koczka C, Goodman A, Abramowitz M, Jain P. Are Inflammatory Markers Predictive of Length of Hospital Stay in Patients with Inflammatory Bowel Disease?: 1162. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(Suppl): S421
26. Guclu H, Gurlu V. Comparison of corneal endothelial cell analysis in patients with uveitis and healthy subjects. *Int Ophthalmol*. 2019;39. doi:10.1007/s10792-017-0809-7
27. Sayed O, Abdel-Magied R, Elela M, Abdel-Nasser A. Value of Serum Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) As a Novel Biomarker for Uveitis in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;33:1–7. doi:10.1080/09273948.2024.2342378
28. Klok AM, Luyendijk L, Zaai MJ, Rothova A, Kijlstra A. Soluble ICAM-1 serum levels in patients with intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1999 Jul;83(7):847–51. doi:10.1136/bjo.83.7.847.
29. Powierza K, Sawicka-Powierza J, Urban B, Żelazowska-Rutkowska B, Cylwik B, Mikołuc B, et al. Endothelin-1 Serum Concentration in Pediatric Chronic Idiopathic Uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jan 12;15:157–164. doi:10.2147/OPTH.S276109.