

УДК 616.348-002.44-021.6-08:[615.835:546.214]
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>

Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите

Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.

Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние ректальных инсуффляций медицинского озона на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводили в условиях *in vivo* на 49 белых половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 250 ± 15 г. Модель язвенного колита воспроизводили с помощью двухэтапного введения оксазолана (Sigma-Aldrich, США). Группе животных проводили инсуффляции медицинского озона ректально в дозе 1,0 мг/л, 1 раз/сут, в объеме 10 мл озono-кислородной смеси (ОКС). Курс 10 сут. ОКС получена на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва, Россия). В соответствии со шкалой DAI (disease activity index) оценивали индекс активности болезни. Детекцию активности фагоцитоза нейтрофилов крови проводили с использованием частиц полистирольного латекса. НСТ-редуцирующую способность нейтрофилов определяли с применением спонтанного и индуцированного вариантов НСТ-теста. Определение концентрации интерлейкина (IL) 17 в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы для крыс фирмы Bender Medsystems (Австрия).

Результаты. В условиях ректального применения озонотерапии при экспериментальном язвенном колите показано улучшение клинической картины заболевания, нормализация показателей интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа, спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей способности с нормализацией показателя функционального резерва клеток и уровня провоспалительного IL-17 на 6-е сут эксперимента.

Заключение. Полученные результаты позволяют констатировать наличие выраженного противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов озона и рассматривать последний в качестве одного из актуальных направлений терапии воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: эксперимент, язвенный колит, воспаление, медицинский озон

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 4 от 22.05.2020).

Для цитирования: Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):47–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>.

✉ Давыдова Евгения Валерьевна, dav-zhenya@yandex.ru

Effect of local ozone therapy on inflammatory markers in experimental ulcerative colitis

Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V.

South Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo Str., 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of rectal insufflations of medical ozone on markers of inflammation in experimental ulcerative colitis.

Materials and methods. The experimental study was performed *in vivo* on 49 white, sexually mature male Wistar rats weighing 250 ± 15 g. The model of ulcerative colitis was reproduced using two-stage oxazolone administration (Sigma-Aldrich, USA). A group of animals received rectal insufflations of medical ozone at a dose of 1.0 mg / 1 once a day in the volume of 10 ml of ozone / oxygen mixture. The cycle of insufflations lasted 10 days. The ozone / oxygen mixture was obtained using an automated ozone therapy device with an ozone destructor UOTA-60-01 "Medozon" (Medozon LLC, Moscow, Russian Federation). According to the disease activity index (DAI) score, the disease activity index was evaluated. The intensity of neutrophil phagocytosis in the blood was detected using polystyrene latex particles. The ability of neutrophils to reduce nitroblue tetrazolium (NBT) was determined using spontaneous and induced NBT tests. The interleukin-17 (IL-17) concentration in the serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a test system for rats manufactured by Bender MedSystems (Austria).

Results. Under the conditions of ozone therapy by rectal insufflations in experimental ulcerative colitis, we demonstrated improvement in the clinical presentation of the disease, intensity of phagocytosis, phagocytic index, and spontaneous and induced ability of neutrophils to reduce NBT with normalization of the functional reserve of cells and the level of proinflammatory IL-17 on day 6 of the experiment.

Conclusion. The results obtained allow to verify pronounced anti-inflammatory and immunomodulatory effects of ozone and consider it as one of the most relevant treatment strategies for inflammatory bowel diseases.

Keywords: experiment, ulcerative colitis, inflammation, medical ozone

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at South Ural State Medical University (Protocol No. 4 of 22.05.2020).

For citation: Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V. Effect of local ozone therapy on inflammatory markers in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):47–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся наличием выраженного иммунного компонента воспалительного процесса слизистой оболочки. Заболеваемость ЯК в европейской популяции составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 505 случаев на 100 тыс. [1]. Этиология ЯК мультифакториальна и недостаточно изучена. Особая роль в патогенезе отводится патологии микробиома кишеч-

ника [2]. Ключевым дефектом врожденного иммунитета при ЯК является гиперактивация сигнальных провоспалительных путей, приводящая к нарушению распознавания бактериальных молекулярных паттернов дендритными клетками слизистой оболочки толстого кишечника. Инфильтрация тканей слизистой толстой кишки лимфоцитами с признаками плазмочитарной трансформации преимущественно Th2-фенотипа сопровождается гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина (IL) 6, IL-17), моле-

кул клеточной адгезии (ICAM), сигнальных молекул с формированием характерных морфологических изменений.

Известно, что приблизительно треть больных рефрактерна к базисной терапии, у многих возникает широкий спектр побочных явлений, ограничивающих их применение [3]. Данное обстоятельство диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению ЯК, включающих использование генно-инженерных иммунобиологических препаратов, имеющих антицитокиновую активность, ингибиторов молекул адгезии, стволовых клеток, актуальных методов эфферентной терапии. Среди последних особое место занимает применение терапевтических концентраций медицинского озона, ввиду наличия у него выраженных противовоспалительных, иммуномодулирующих, бактерицидных, антиоксидантных свойств. Известно успешное применение озонотерапии в хирургии, дерматокосметологии, практике ЛОР-болезней, имеются отдельные публикации о применении озонотерапии в гастроэнтерологии.

Целью исследования является оценка влияния ректальных инсуффляций медицинского озона на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (виварий) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Все процедуры проводились в строгом соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ETSIN 123, 18 марта 1986 г.), руководствуясь Директивой 2010/63/EU Европейского парламента от 22.09.2010, и одобрено локальным этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 4 от 22.05.2020) [4]. Экспериментальные исследования проводили в условиях *in vivo* на 49 белых половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 250 ± 15 г. Методом простой рандомизации самцы крыс были разделены на две группы: первая группа ($n = 9$) – интактные животные, вторая – ($n = 54$) – животные с ЯК.

Модель язвенного колита воспроизводили двухэтапным введением оксазолон (Sigma-Aldrich, США) с клинической и морфологической верификацией [5]. Первый этап характеризовался использованием накожной сенсibilизации путем нанесения на предварительно обработанную межлопаточную область 150 мкл 3%-го раствора оксазолон. На втором этапе ректально вводили на глубину 7 см 3%-й раствор оксазолон. Исследование проводили на 2, 4 и 6-е сут. После получения экспериментальной

модели ЯК случайным образом отобрали 21 животное для проведения озонотерапии (третья группа). Ежедневно животные третьей группы получали инсуффляции медицинского озона ректально в дозе 1,0–1,2 мг/л 1 раз/сут в объеме 10 мл озонотоксической смеси (ОКС). Курс 10 сут. ОКС получена на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва, Россия). Взятие крови для исследования проводили под общим наркозом (препарат «Золетил-100» (тилетамин гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг). Забор крови осуществлялся пункцией сердца в левый желудочек в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) с антикоагулянтом (КЗ ЭДТА или гепарин) для иммунологических исследований.

Клиническое обследование проводили, вычисляя индекс активности болезни (Disease activity index, DAI), согласно модифицированной шкале для оценки исследуемой патологии у крыс [6]. Шкала включает три параметра: масса тела, консистенция стула и наличие крови в кале. Для оценки использовали четырехбалльную шкалу (от 0 до 4), с последующим суммированием баллов, минимальное значение индекса – 0, максимальное – 12.

Выделение популяции гранулоцитов проводили с использованием градиента плотности смеси фикола (Pharmacia, Швеция) и верографина (Spofa, Чехия). Функциональную оценку поглотительной способности нейтрофилов крови проводили, используя полистирольный латекс (диаметр 1,5 мкм). Результаты учитывали при помощи иммерсионной микроскопии с подсчетом процента клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса (активность фагоцитоза (АФ)), количество поглощенных частиц латекса (у.е.) в 100 клетках (интенсивность фагоцитоза (ИФ)), количество поглощенных частиц латекса (у.е.) в пересчете на один фагоцит (фагоцитарное число (ФЧ)).

НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов регистрировали с применением спонтанного и индуцированного НСТ-теста, с расчетом функционального резерва (ФР) клеток согласно методу А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана [7]. Результат выражали в у.е. Детекцию провоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 17 в сыворотке осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия), используя тест-систему для крыс (Bender Medsystems, Австрия). Результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Данные в таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного размаха *Me*

($Q_{25}-Q_{75}$). Сравнение групп проводили с применением непараметрических критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,016$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка клинического статуса при экспериментальном ЯК (ЭЯК) во второй группе животных, согласно модифицированной DAI, показала увеличение показателя последнего уже на 2-е сут, с нарастанием на 4-е и 6-е сут (табл. 1). Изменения этологического статуса проявлялись в виде снижения двигательной активности, груминга и потребления корма.

Оценка поглотительной способности нейтрофилов (табл. 2) при экспериментальном язвенном колите показала, что уже на 2-е сут наблюдения во второй группе повышаются АФ, ИФ, ФЧ, при этом максимум указанных значений отмечался на 4-е сут, с тен-

денцией снижения активности и интенсивности фагоцитоза на 6-е сут в сравнении с интактной группой.

При оценке НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови у животных при экспериментальном язвенном колите обнаружено, что на 2-е сут повышаются активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста и индуцированного НСТ-теста, равно как и ФР нейтрофилов, оцениваемый по активности и интенсивности НСТ-теста. Высокими показателями спонтанного НСТ-теста и ФР характеризовались 4-е сут эксперимента, однако на 6-е сут параметры спонтанного и индуцированного НСТ-теста и ФР не имели различий с интактной группой. Результаты исследования концентрации провоспалительного ИЛ-17 в сыворотке животных в динамике ЭЯК представлены в табл. 3, уровень ИЛ-17 во второй группе повышается на 4-е и максимально на 6-е сут эксперимента в сравнении с группой интактных животных.

Таблица 1

Влияние озонотерапии на динамику изменений индекса активности болезни при экспериментальном язвенном колите, $Me (Q_{25}-Q_{75})$							
Показатель	Группа 1. Здоровые животные, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 2-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 4-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 6-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 2-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 4-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 6-е сут, $n = 9$
DAI, у.е.	0	5,0 (2,0–8,0)*	8,0 (7,0–12,0)*	12,0 (10,0–13,0)*	6,0 (4,0–7,0)*	3,0 (2,0–3,0)*#	2,0 (1,0–2,0)*#

Примечание. Различия между группами получены с помощью критерия Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони здесь и в табл. 2, 3.

* статистически значимые различия с группой 1, # с соответствующим днем наблюдения группы 2 (здесь и в табл. 2, 3).

Таблица 2

Влияние ректальной озонотерапии на показатели функциональной активности нейтрофилов крови при экспериментальном язвенном колите, $Me (Q_{25}-Q_{75})$							
Показатель	Группа 1. Здоровые животные, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 2-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 4-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 6-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 2-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 4-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 6-е сут, $n = 9$
Активность фагоцитоза, %	34,1 (31,0–45,0)	54,0 (44,0–57,0)*	60,8 (48,0–66,0)*	46,3 (36,0–65,0)*	51,60 (36,0–57,5)*	56,3 (44,0–62,0)*	43,5 (35,0–64,0)*
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	0,72 (0,5–0,85)	4,5 (3,83–5,5)*	7,2 (5,7–13,1)*	5,8 (4,5–11,5)*	2,3 (1,32–3,7)*#	1,7 (0,7–1,9)*#	0,9 (0,4–1,2)#
Фагоцитарное число, у.е.	1,5 (1,2–1,9)	8,2 (7,3–9,3)*	13,8 (12,5–16,0)*	13,6 (9,2–15,3)*	5,6 (4,8–6,2)*#	4,3 (2,3–4,6)*#	1,20 (1,2–4,0)#
Сп. НСТ-тест, активность, %	4,0 (4,0–5,0)	9,0 (8,0–10,0)*	14,0 (13,0–16,0)*	7,5 (5,0–12,0)	6,5 (5,0–10,0)*	4,0 (3,0–5,0)#	3,5 (2,0–4,5)#
Сп. НСТ-тест, интенсивность, у.е.	0,05 (0,04–0,07)	0,18 (0,16–0,19)*	0,20 (0,19–0,21)*	0,08 (0,03–0,12)	0,14 (0,13–0,15)*	0,12 (0,02–0,15)*#	0,06 (0,05–0,08)
Инд. НСТ-тест, активность, %	5,0 (4,0–6,0)	23,5 (9,0–24,0)*	9,5 (8,0–13,0)	6,0 (4,0–7,0)*	8,0 (7,0–10,0)*#	5,5 (5,0–6,0)#	5,0 (4,0–6,0)#
Инд. НСТ-тест, интенсивность, у.е.	0,04 (0,03–0,05)	0,26 (0,10–0,26)*	0,06 (0,04–0,2)	0,05 (0,03–0,05)*	0,10 (0,09–0,10)*#	0,05 (0,03–0,05)#	0,04 (0,03–0,05)#
ФР (активность НСТ-теста)	1,53 (0,70–1,6)	1,8 (1,4–2,1)*	1,70 (1,3–2,0)*	1,64 (0,53–4,3)	0,78 (0,66–0,9)*#	1,6 (0,8–1,9)	1,58 (0,98–1,7)
ФР (интенсивность НСТ-теста)	1,4 (0,95–1,5)	1,62 (1,52–1,7)*	1,73 (1,3–2,2)*	1,4 (0,3–1,5)	0,75 (0,5–0,85)*#	1,2 (0,8–1,3)	1,5 (0,58–1,6)

Влияние ректальной озонотерапии на динамику уровня IL-17 в сыворотке крови при экспериментальном язвенном колите, Me (Q_{25} – Q_{75})							
Показатель	Группа 1. Здоровые животные, n = 9	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 2-е сут, n = 9	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 4-е сут, n = 9	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 6-е сут, n = 9	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 2-е сут, n = 9	Группа 3. Крысы с ЭЯК+ озон ректально, 4-е сут, n = 9	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 6-е сут, n = 9
IL-17, пг/мл	6,3 (3,3–7,4)	5,7 (4,3–8,2)*	15,3 (9,6–22,3)*	17,3 (9,3–64,7)*	5,4 (4,2–7,3)	10,3 (9,52–14,25)#	6,62 (5,6–6,8)#

В условиях ректального применения озонотерапии у животных с ЭЯК зафиксированы положительные изменения этологического статуса в виде повышения двигательной и стресспротективной активности, уровня потребления корма. На фоне озонотерапии уже со 2-х сут наблюдения наблюдалось отсутствие видимых признаков кишечного кровотечения в виде отсутствия крови в каловых массах, более оформленный стул. Указанные признаки нашли отражение в интегральном показателе оценки клинического статуса DAI, значения которого представлены в табл. 1. Так, в третьей группе значения DAI на 2-е сут значимо не отличались от значений второй группы, со значимым снижением на 4-е и 6-е сут. Однако, несмотря на значительное снижение, показатель DAI на 4-е и 6-е сут не достигал значений группы интактных животных, что свидетельствует о неполном восстановлении слизистой толстого кишечника на фоне локального введения медицинского озона.

Исследовано влияние применения ректальных инсуффляций медицинского озона при ЭЯК на функциональную активность нейтрофилов крови (см. табл. 2). Начиная со 2-х сут, а также на 4-е и 6-е сут происходит рост показателя АФ, ИФ в сравнении с интактной группой. В сравнении со второй группой, начиная со 2-х сут, также на 4-е сут зафиксированы значимо более низкие показатели интенсивности фагоцитоза и ФЧ, снижающиеся до уровня интактной группы на 6-е сут эксперимента.

В условиях ректальной инсуффляции медицинского озона на 2-е сут эксперимента значимо повышались показатели спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов и снижались показатели ФР в сравнении с интактной группой и по параметрам индуцированного НСТ-теста и ФР – со второй группой. На 4-е и 6-е сут показатели спонтанной и индуцированной НСТ-активности снижались в сравнении со второй группой и достигали уровня интактной группы. На 4-е и 6-е сут показатели ФР не имели различий с показателями интактной группы.

В условиях применения озонотерапии повышение в крови IL-17 (см. табл. 3) отмечено на 4-е сут в сравнении с интактной и второй группой, с полной нормализацией показателя относительно интактной группы на 6-е сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике экспериментального язвенного колита повышение индекса DAI свидетельствует о наличии воспалительных изменений в стенке толстого кишечника. В зону первичной альтерации мигрируют нейтрофилы и затем моноциты, вызывая локальное повреждение тканей за счет выброса ферментов, медиаторов воспаления, активных форм кислорода, что уже на 2-е сут сопровождается ростом поглотительной и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови. Хемотаксис лимфоцитов в очаг повреждения сопровождается усилением клональной экспансии субпопуляций лимфоцитов и повышением секреторной активности последних, что влечет за собой рост в крови провоспалительных цитокинов, в том числе IL-17.

Известно, что IL-17 является секреторным продуктом особой субпопуляции хелперов клеток памяти, идентифицированных как CD4CD45RO, синтез которого находится под контролем IL-23. IL-23 при ряде воспалительных заболеваний кишечника имеет значение в конечной дифференцировке Th0 в Th17 после воздействия IL-1 β , IL-6, TNF α , в то время как IL-12 индуцирует поляризацию Th1-зависимого иммунного ответа с продукцией интерферона гамма, TNF α и других цитокинов [8]. При этом гемопоэтическая и провоспалительная активность IL-17 опосредована способностью последнего стимулировать продукцию TNF α , IL-1 β , простагландина E₂, GM-CSF и IL-6, а также IL-10, IL-12, рецепторного антагониста IL-1 и стромолизина.

Улучшение клинической картины (снижение выраженности симптомов, уменьшение индекса DAI), нормализация показателей интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа, спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности

с восстановлением функционального резерва клеток на 6-е сут эксперимента в условиях ректального применения инсуффляций медицинского озона свидетельствуют о позитивном действии последнего на процесс воспаления в стенке кишечника, обусловленном противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами озона. Локальное воздействие средних терапевтических концентраций медицинского озона непосредственно на патологически измененные участки тканей толстого кишечника заключается в прямом озонировании биологических органических соединений, а также опосредованном действии продуктов озонлиза, формирующих резерв молекул активного кислорода с возможностью их последующего перманентного использования в процессах аэробного обмена для поддержания актуального уровня энергетических субстратов колоноцитов.

Активные формы кислорода выполняют роль «молекулярных фагов», способствуя очищению язвенного дефекта, активируя хемотаксис нейтрофилов и моноцитов в очаг повреждения [9]. Гидротриоксиды, образовавшиеся в результате окисления озонем органических субстанций, связанных с ненасыщенными жирными кислотами, являются чрезвычайно нестойкими соединениями и распадаются в клетке с выделением молекулярного кислорода, тем самым оказывая метаболическое воздействие на клетку и неспецифический бактерицидный эффект. Известно также, что введение низких концентраций ОКС приводит к запуску свободнорадикальных реакций в клетке, в свою очередь подпороговые концентрации активных форм кислорода способны по принципу обратной связи усиливать собственную антиоксидантную систему клеток [9].

Полагаем, что изменение функциональной активности нейтрофилов крови в условиях локального применения медицинского озона при ЭЯК обусловлено уменьшением деструктивных процессов в зоне патологического очага, уменьшением секреции воспалительных интермедиатов, ограничением активации фагоцитов как в зоне повреждения, так и циркулирующих в крови нейтрофилов. Данное предположение подтверждается снижением на фоне озонотерапии концентрации провоспа-

лительного цитокина IL-17 до значений интактной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют выраженные противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства медицинского озона при его ректальном применении в условиях экспериментального язвенного колита, что позволяет рассматривать его как одно из перспективных направлений терапии воспалительных заболеваний кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Legaki E., Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(1):112–125. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.112.
2. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396–425. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
3. Eustace G.J., Melmed G.Y. Therapy for crohn's disease: a review of recent. *Current Gastroenterology Reports*. 2018;20(5):19. DOI: 10.1007/s11894-018-0625-x.
4. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 1986. URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007аба8> (дата обращения: 08.09.2020).
5. Калинин А.В. Логинов А.Ф., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. М.: МУД-пресс-информ, 2013: 848.
6. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of Visualized Experiments*. 2012;60:3678. DOI: 10.3791/3678.
7. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань, 1979:14.
8. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Князев О.В., Ефремов Л.И. Динамика провоспалительных цитокинов на фоне биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;2:76–87.
9. Микитин И.Л., Карапетян Г.Э., Винник Ю.С., Якимов С.В., Кириченко А.К. Лечение длительно незаживающих ран методом озонотерапии и низкочастотным ультразвуком. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2017:110.

Вклад авторов

Осиков М.В. – концепция исследования и утверждение рукописи. Давыдова Е.В. – анализ и интерпретация данных. Кайгородцева Н.В. – сбор материала.

Информация об авторах

Давыдова Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, dav-zhenya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9293-1691>

Осиков Михаил Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Кайгородцева Наталья Васильевна – ст. лаборант, кафедра патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, nkaigorodceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>

(✉) Давыдова Евгения Валерьевна, dav-zhenya@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.12.2020;
одобрена после рецензирования 09.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021