

УДК 616.348-002.44-021.6-085.243:616.345-018.25-018.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-59-65>

Влияние даларгина на содержание бокаловидных клеток и муцинов в слизистой оболочке толстого кишечника при экспериментальном язвенном колите

Ляшев А.Ю.¹, Маль Г.С.¹, Солин А.В.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение протективного эффекта даларгина на содержание бокаловидных клеток и муцинов в слизистой оболочке толстого кишечника у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

Материалы и методы. Язвенный колит моделировали у мышей линии Balb/C заменой в течение 5 сут питьевой воды 5%-м раствором декстрана сульфата натрия в кипяченой воде. Даларгин вводили подкожно в объеме 0,1 мл в дозе 100 мкг/кг массы тела 1 раз/сут в течение 7 сут с начала моделирования язвенного колита. Препарат сравнения сульфасалазин вводили в желудок в дозе 200 мг/кг 1 раз/сут в течение 7 сут. На 5, 7 и 28-е сут мышей выводили из эксперимента. На депарафинированных, окрашенных гематоксилином и эозином, альциановым синим (рН = 1,0) по Моури или реактивом Шиффа срезах дистального отдела ободочной кишки определяли количество бокаловидных клеток, содержание кислых и нейтральных муцинов.

Результаты. При модели язвенного колита в дистальном отделе ободочной кишки мышей снижается количество бокаловидных клеток (преимущественно в основании крипт), кислых и нейтральных муцинов. Даларгин эффективнее сульфасалазина увеличивает количество бокаловидных клеток, содержание кислых и нейтральных муцинов.

Заключение. Даларгин оказывает протективное влияние при экспериментальном язвенном колите.

Ключевые слова: модель язвенного колита, даларгин, сульфасалазин, бокаловидные клетки, муцины

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие 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 региональным этическим комитетом КГМУ (протокол № 1 от 03.04.2023).

Для цитирования: Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В. Влияние даларгина на содержание бокаловидных клеток и муцинов в слизистой оболочке толстого кишечника при экспериментальном язвенном колите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):59–65. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-59-65>.

✉ Ляшев Андрей Юрьевич, andr.liashev@yandex.ru

Effect of dalargin on the content of goblet cells and mucins in the colonic mucosa in experimental ulcerative colitis

Liashev A.Yu.¹, Mal G.S.¹, Solin A.V.²

*Kursk State Medical University
3, Karla Marxa Str., Kursk, 305041, Russian Federation*

*Belgorod State National Research University
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To investigate the protective effect of dalargin on the content of goblet cells and mucins in the colonic mucosa in a mouse model of ulcerative colitis.

Materials and methods. Ulcerative colitis was simulated in Balb/C mice by replacing drinking water with 5% sodium dextran sulfate in boiled water for 5 days. Dalargin was administered subcutaneously in a volume of 0.1 ml at a dose of 100 µg / kg of body weight once a day for 7 days from the beginning of ulcerative colitis simulation. Sulfasalazine as a reference-listed drug was administered intragastrically at a dose of 200 mg / kg once a day for 7 days. The mice were sacrificed on day 5, 7, and 28. The sections of the distal colon were prepared and stained with hematoxylin and eosin, alcian blue (pH = 1.0) according to Mowry or by PAS reaction. In the sections, the number of goblet cells and acid and neutral mucins was determined.

Results. In the mouse model of ulcerative colitis, the number of goblet cells (mainly at the bottom of the crypts), acid and neutral mucins decreased. Dalargin administration increased the number of goblet cells and the content of acid and neutral mucins in the colonic mucosa more effectively than sulfasalazine.

Conclusion. Dalargin has a protective effect in ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, dalargin, sulfasalazine, goblet cells, mucins

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict 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 Ethics Committee Kursk State Medical University (Protocol No. 1 of 03.04.2023).

For citation: Liashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V. Effect of dalargin on the content of goblet cells and mucins in the colonic mucosa in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):59–65. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-59-65>.

ВВЕДЕНИЕ

Бокаловидные клетки (БК), наряду с всасывающими колоноцитами, энтероэндокринными клетками, являются основной клеточной популяцией слизистой оболочки толстого кишечника [1]. Бокаловидные клетки секретируют компоненты слизи, прежде всего муцины, составляющие основу защитного барьера слизистой оболочки. Муцин предупреждает пенетрацию патогенной и комменсальной микрофлоры, токсинов из просвета в стенку толстого кишечника, играет важную роль в регуляции врожденного иммунитета [2]. Выделяют два вида муцинов: секреторные и связанные с мембраной колоноцитов. Первые образуют внутренний слой слизи, непроницаемый для бактерий и высокомолекулярных ве-

ществ, вторые составляют основу гликокаликса [2]. Нарушение кишечного барьера, прежде всего разрушение слоя муцинов, приводит к значительному повышению проницаемости, пенетрации бактерий в слизистую оболочку и подслизистый слой, активации сначала нейтрофилов [3], затем макрофагов и лимфоцитов с последующим развитием иммунного воспаления – основы патогенеза язвенного колита (ЯК) [4].

Язвенный колит – хроническое, рецидивирующее заболевание толстого кишечника. Он развивается у людей в возрасте 20–40 лет, значительно ухудшает качество жизни пациентов и часто приводит к инвалидизации [5]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению различных аспектов ЯК, его этиология и патогенез остаются

недостаточно выясненными, что обуславливает невысокую эффективность существующих методов его лечения [5]. В этой связи представляет интерес изучение влияния на развитие ЯК лекарственных средств, обладающих антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Одним из таких лекарственных средств является даларгин, предложенный для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Даларгин включают также в фармакотерапию острого панкреатита [6]. В связи с этим представляет интерес исследовать влияние даларгина на содержание муцинов в толстом кишечнике при модели ЯК.

Цель исследования – изучение протективного эффекта даларгина на количество БК и содержание муцинов в слизистой оболочке толстого кишечника у мышей с экспериментальным ЯК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 102 мышах самцах линии Balb/C массой тела 21–23 г, полученных из филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС) и Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.2016). Проведение экспериментов по теме диссертационного исследования одобрено региональным этическим комитетом (протокол заседания секции доклинических исследований № 1 от 03.04.2023).

Язвенный колит моделировали у мышей заменой в течение 5 сут питьевой воды 5%-м раствором декстрана сульфата натрия (ДСН) (Mg = 40 000, PanReac-AppliChem, Германия) в кипяченой воде [7]. Животных выводили из эксперимента при развитии острого ЯК на 5-е и 7-е сут и хронического ЯК – на 28-е сут.

Даларгин (НПО «Микроген», Россия) растворяли в физиологическом растворе хлорида натрия, вводили подкожно в объеме 0,1 мл ежедневно в дозе 100 мкг/кг массы тела 1 раз/сут в течение 7 сут с начала моделирования ЯК. По данным литературы, даларгин проявляет высокую фармакологическую активность при использовании в указанной дозе [6]. В качестве препарата сравнения вводили в желудок сульфасалазин (KRKA, Словения) в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 200 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл в течение 7 сут с начала моделирования ЯК [8].

Были сформированы следующие группы: 1) интактные мыши, $n = 6$; 2) контрольная № 1 (модель ЯК + подкожное введение физиологического раствора), $n = 24$; 3) контрольная № 2 (модель ЯК + введение в желудок физиологического раствора натрия хлорида), $n = 24$; 4) опытная № 1 (модель ЯК + введение даларгина), $n = 24$; 5) опытная № 2 (модель ЯК + введение сульфасалазина), $n = 24$.

На 5, 7 и 28-е сут мышей выводили из эксперимента цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом. Дистальный отдел толстого кишечника помещали в забуференный 10%-й раствор формалина. Депарафинированные срезы толстого кишечника толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и альциановым синим pH = 1,0 (АС) по Моури для выявления высокосульфатированных кислых муцинов (ВКМ) и реактивом Шиффа для определения нейтральных муцинов (НМ). Световую микроскопию выполняли на микроскопе Nikon Eclipse Ni с использованием программного обеспечения NIS Elements AR. Готовые окрашенные срезы полностью сканировали на сканере стекол Hamamatsu NanoZoomer-SQ Digital Slide Scanner (Япония). Полученные цифровые изображения анализировали в программе QuPath [9] с использованием метода цветовой деконволюции [10].

Для оценки в слизистой оболочке толстого кишечника количества ВКМ и содержания НМ гистологические препараты после обработки йодной кислотой оцифровывали, в полученных цифровых изображениях выделяли участки с продольно ориентированными криптами без язв и эрозий, но с выраженными признаками воспаления. Определяли количество БК на 1 крипту на срезах, окрашенных АС. Содержание ВКМ и НМ оценивали по интенсивности окрашивания БК альциановым синим и реактивом Шиффа после обработки йодной кислотой соответственно. Интенсивность окрашивания рассчитывали как среднее значение десятичного логарифма отношения яркости фона к яркости точки объекта на фотографии [11]. Интенсивность гистохимических реакций значительно варьировала даже в пределах контрольной группы, что связано с различиями в толщине срезов, времени фиксации и окраски. Для нивелирования этих различий, интенсивность окрашивания БК нормировали по интенсивности окрашивания расположенных рядом участков соединительной ткани.

При статистической обработке результатов нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсий – по критерию Левена. Статистические гипотезы проверяли с помощью непараметрического U -критерия Манна – Уитни. Применение непараметрической

статистики связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Материал представлен в виде медианы интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica v. 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При модели ЯК в обеих контрольных группах мышей количество БК уменьшалось на 32,7–33,2% на 5-е сут, на 47,1–47,6% на 7-е сут, на 15,4–15,9% на 28-е сут эксперимента соответственно ($p = 0,0024$) (таблица). Прежде всего, число БК снижалось в основании крипт (рис.). Бокаловидные клетки расширялись, их площадь увеличивалась. У мышей с хроническим ЯК (28 сут) количество БК становилось на 25,7–61,5% выше, чем у животных с острым процессом (5–7-е сут) ($p = 0,0009$). На 5-е сут экспери-

мента в слизистой толстого кишечника содержание ВКМ снижалось в 3,43–3,75 раза, НМ – на 36,3%, на 7-е сут, соответственно, в 3,64–3,87 раза и на 38,2–39,3% ($p = 0,0024$) по сравнению с показателями интактных животных. У мышей с экспериментальным хроническим ЯК содержание муцинов было выше, чем у мышей с острым процессом, но снижалось по сравнению с их содержанием в интактной группе (ВКМ – на 42,5–43,3%, НМ – на 27,5–29,4%) ($p = 0,0024$).

Введение даларгина сопровождалось ростом количества БК у мышей с моделью ЯК на 5-е сут эксперимента на 3,6% ($p = 0,0011$), на 7-е сут – на 9,3% ($p = 0,0009$) по сравнению с их числом у контрольных животных. Даларгин не оказывал влияния на количество БК в криптах толстого кишечника мышей с моделью хронического ЯК, увеличивал уровень ВКМ на: 50,0% ($p = 0,0239$) на 5-е сут и на 54,8% ($p = 0,0136$) на 7-е сут эксперимента, повышал содержание НМ на 6,2% ($p = 0,0136$) на 5-е сут и на 7,9% ($p = 0,0009$) на 7-е сут.

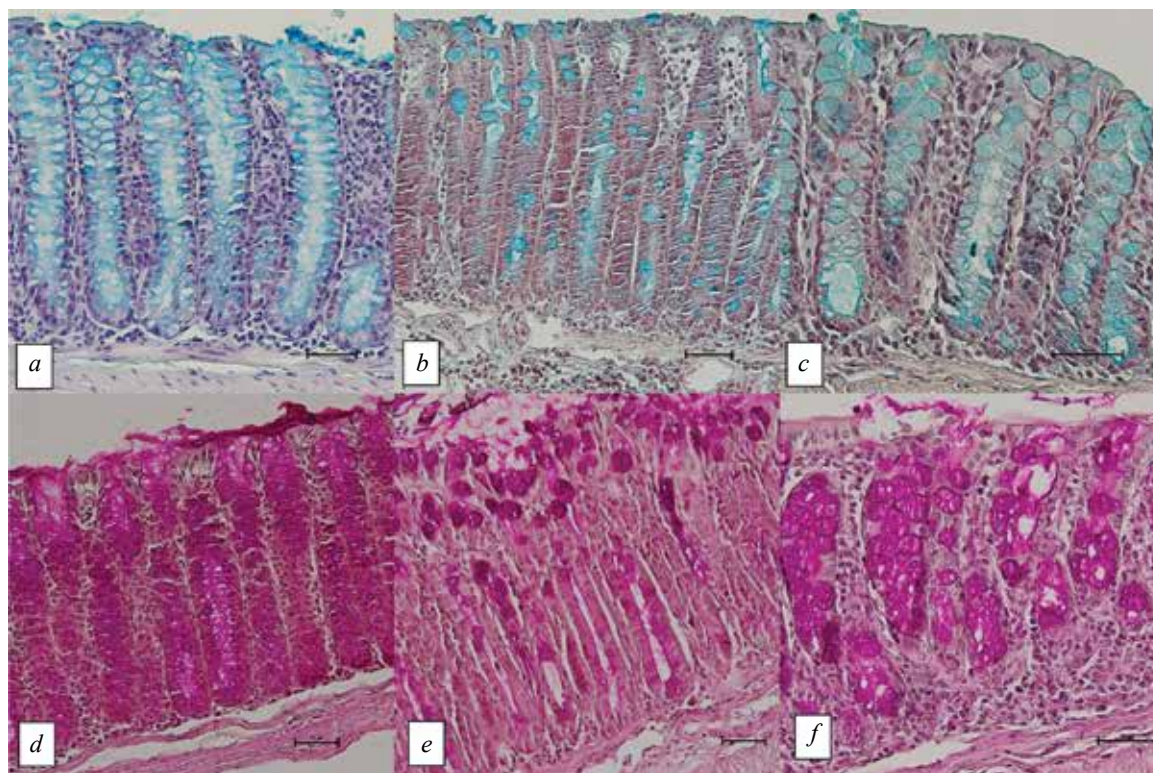


Рисунок. Бокаловидные клетки ободочной кишки самцов мышей линии Balb/C: *a-c* – окраска гематоксилином и эозином + альциановым синим, *d-f* – окраска гематоксилином и эозином + ШИК-реакция. *a, d* – контрольная группа, *b, e* – модель острого ЯК, *c, f* – модель хронического ЯК. Бар – 50 μm

Влияние даларгина и сульфасалазина на количество бокаловидных клеток в криптах, содержание высокосульфатированных кислых и нейтральных муцинов в толстом кишечнике мышей с экспериментальным язвенным колитом, $Me [Q_1; Q_3]$					
№ п/п	Экспериментальная группа	Срок эксперимента, сут	Количество бокаловидных клеток, n	Ig10 содержания нейтральных муцинов	Ig10 содержания высокосульфатированных кислых муцинов
Интактные животные			20,8 [20,7; 20,9]	1,02 [1,00; 1,09]	1,20 [1,12; 1,35]
2	Контрольная группа № 1 (модель ЯК + физиологический раствор натрия хлорида подкожно)	5	14,0 [13,9; 14,1] ^x $p = 0,0024$	0,65 [0,65; 0,66] ^x $p = 0,0024$	0,32 [0,27; 0,43] ^x $p = 0,0024$
		7	10,9 [10,7; 11,0] ^x $p = 0,0024$	0,63 [0,63; 0,64] ^x $p = 0,0024$	0,31 [0,28; 0,44] ^x $p = 0,0024$
		28	17,6 [17,3; 17,9] ^x $p = 0,0024$	0,72 [0,72; 0,73] ^x $p = 0,0024$	0,68 [0,58; 0,80] ^x $p = 0,0024$
3	Контрольная группа № 2 (модель ЯК + физиологический раствор натрия хлорида в желудок)	5	13,9 [13,7; 14,3] ^x $p = 0,0024$	0,65 [0,64; 0,66] ^x $p = 0,0024$	0,35 [0,29; 0,43] ^x $p = 0,0024$; $p = 0,0023$
		7	11,0 [10,8; 11,2] ^x $p = 0,0024$	0,64 [0,63; 0,64] ^x $p = 0,0024$	0,33 [0,28; 0,37] ^x $p = 0,0024$
		28	17,5 [17,4; 17,7] ^x $p = 0,0024$	0,74 [0,74; 0,75] ^x $p = 0,0024$	0,69 [0,54; 0,84] ^x $p = 0,0024$
4	Модель ЯК + даларгин в дозе 100 мкг/кг подкожно	5	14,5 [14,3; 14,6] [*] $p = 0,0011$; ¹ $p = 0,3720$	0,69 [0,68; 0,70] [*] $p = 0,0136$; ¹ $p = 0,2076$;	0,48 [0,38; 0,56] [*] $p = 0,0239$; ¹ $p = 1,00$
		7	13,0 [12,9; 13,2] ^{*1} $p = 0,0009$; ¹ $p = 0,0009$	0,68 [0,66; 0,71] ^{*1} $p = 0,0019$; ¹ $p = 0,0019$	0,48 [0,44; 0,60] [*] $p = 0,0136$; ¹ $p = 0,5635$
		28	18,0 [17,7; 18,6] $p = 0,0587$; ¹ $p = 0,7527$	0,78 [0,76; 0,80] ¹ $p = 0,0520$; ¹ $p = 0,0023$;	0,75 [0,68; 0,84] $p = 0,3184$; ¹ $p = 0,1722$
5	Модель ЯК + сульфасалазин в дозе 200 мкг/кг в желудок	5	14,3 [14,1; 14,5] [*] $p = 0,0011$	0,67 [0,66; 0,70] [*] $p = 0,0101$;	0,45 [0,38; 0,55] $p = 0,0831$
		7	12,1 [11,9; 12,3] [*] $p = 0,0009$	0,63 [0,62; 0,64] $p = 0,4623$	0,45 [0,39; 0,59] [*] $p = 0,0209$
		28	18,0 [17,7; 18,1] $p = 0,0587$	0,75 [0,74; 0,76] [*] $p = 0,0136$	0,65 [0,63; 0,75] $p = 0,8337$

$p < 0,05$ по сравнению с показателями: ^x – интактной группы; ^{*} – контрольной группы; ¹ – животных, получавших сульфасалазин.

При введении сульфасалазина в дозе 200 мг/кг мышам с экспериментальным язвенным колитом количество БК увеличивалось на 5-е сут на 2,9% ($p = 0,0011$), на 7-е сут – на 10,0% ($p = 0,0009$) по сравнению с числом этих клеток у животных контрольной группы № 2. Содержание ВКМ в течение всего эксперимента не изменялось, содержание НМ возрастало на 5-е сут на 3,1% ($p = 0,0101$), на 28-е сут – на 3,1% ($p = 0,0136$) по сравнению содержанием в контрольной группе № 2.

Даларгин на 7-е сут после моделирования ЯК повышал количество БК на 7,4% ($p = 0,0009$) по сравнению с показателем при введении сульфасалазина. Содержание НМ увеличивалось на 7-е сут на 7,9% ($p = 0,0019$, на 28-е сут на 8,3% $p = 0,0023$) только в эксперименте с введением даларгина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают данные литературы о снижении количества БК, содержания ВКМ и НМ в криптах толстого кишечника как у пациентов с ЯК [12], так и у мышей с экспериментальным ЯК [11]. В работе показано снижение числа БК преимущественно в основании крипт. Известно, что БК,

расположенные в основании крипт, у здоровых людей продуцируют антимикробный пептид WFDC2, у пациентов с ЯК его секреция нарушается [12]. Этот пептид ингибирует сериновые и цистеиновые протеазы, поэтому предупреждает преждевременное превращение внутреннего слоя слизи толстого кишечника в ее внешний слой. Внешний слой проницаем для бактерий, поступающих из просвета кишечника, и служит средой для развития комменсальной микрофлоры, внутренний слой непроницаем для бактерий и обеспечивает поддержание гомеостаза стенки толстого кишечника [13]. Разрушение внутреннего слоя под влиянием протеаз способствует проникновению бактерий в стенку толстого кишечника с развитием иммунного воспаления при ЯК [4].

Высокосульфатированные кислые муцины и другие кислые муцины эффективнее, чем НМ предупреждают разрушение защитного барьера слизистой толстого кишечника протеазами [13]. Содержание НМ повышено в слизистой толстого кишечника мышей с моделью ЯК [11]. В нашем исследовании количество НМ снижалось на протяжении всего эксперимента. Разнонаправленные изменения содержания НМ обусловлены формированием модели ЯК разной

степени тяжести у мышей различных линий. Содержание муцинов возрастает в слизистой толстой кишки при переходе острого ЯК в хронический.

Даларгин у мышей с моделью ЯК эффективнее сульфасалазина оказывает протективное влияние: увеличивает количество БК, содержание ВКМ и НМ. Даларгин как аналог лей-энкефалина активирует опиоидные δ - и μ -рецепторы [6]. Механизм терапевтического действия даларгина при воспалении толстого кишечника объясняется, по-видимому, активацией опиоидных μ -рецепторов, так как их активация селективным лигандом DAMGO (Н-Тур-D-Ala-Gly-N-MePhe-Gly-ol) оказывает протективное действие на развитие вызванного ДСН (декстраном сульфатом натрия) колита у мышей [14]. Даларгин, по-видимому, как и DAMGO, ослабляет тяжесть течения болезни, уменьшает активность миелопероксидазы, концентрацию провоспалительных цитокинов и простагландинов, ядерного фактора κB , усиливает продукцию антиапоптотического фактора Bcl-x1 [10]. Авторы связывают такое действие с активацией периферических μ -рецепторов, поскольку DAMGO не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, а антагонист периферических μ -рецепторов СТАР (D-Phe-Cys-Тур-D-Trp-Arg-Pen-Thr-NH₂) устраняет его эффект [10].

Даларгин проявляет антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [6]. Он тормозит активность мононуклеаров при их патологической активации [15] и, таким образом, снижает выраженность иммунного воспаления. Подавление перекисного окисления липидов не только ослабляет альтеративные изменения в очаге воспаления, но и предупреждает рост проницаемости кишечного барьера и пентрацию патогенных микробов в толщу кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено протективное влияние даларгина на развитие экспериментального ЯК у мышей линии Balb/C: увеличение количества БК и содержания ВКМ и НМ в слизистой оболочке толстого кишечника. Эффект даларгина выражен больше, чем у сульфасалазина. Полученные данные позволяют рассматривать даларгин как компонент эффективной комбинации препаратов в терапии ЯК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Gustafsson J.K., Johansson M.E.V. The role of goblet cells and mucus in intestinal homeostasis. *National Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;19(12):785–803. DOI: 10.1038/s41575-022-00675-x.
- Ma J., Rubin B.K., Voynow J.A. Mucins, mucus and goblet cells. *Chest*. 2018;154(1):169–176. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.008.
- 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. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-47-53.
- Ordás I., Eckmann L., Talamini M., Baumgart D.C., Sandborn W.J. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–1619. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0.
- Du L., Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020;49(4):643–654. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005.
- Булгаков С.А. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(4):30–34. DOI: 10.17116/dokgastro2018704130.
- Хомякова Т.И., Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Хомяков Ю.Н. Моделирование острого и хронического колита у мышей. *Лечение и профилактика*. 2013;7(3):148–159.
- Мотов В.С., Быкова А.В., Быков В.В., Хазанов В.А., Венгерковский А.И. Протективное действие производного аминоксидина на модели язвенного колита у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(5):6–10. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-5-6-10.
- Bankhead P., Loughrey B., Fernandez J.A., Dombrowski Y., McArt D.G., Dunne P.D. et al. QuPath: open source software for digital pathology image analysis. *Science Reports*. 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
- Ruifrok A.C., Johnston D.A. Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Analytic and Quantitative Cytology and Histology*. 2001;23(4):291–299.
- Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Поликарпова А.В., Добрынина М.Т., Макарова О.В. Цитофизиологическая характеристика эпителиальных секреторных клеток разных отделов ободочной кишки при экспериментальном язвенном колите. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2016;5(2):29–37.
- Parikh K., Antanaviciute A., Fawcner-Corbett D., Jagielowicz M., Aulicino A., Lagerholm C. et al. Colonic epithelial diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature*. 2019;7749(567):49–55. DOI: 10.1038/s41586-019-0992-y.
- Pelaseyed T., Bergstrom J.H., Gustafsson J.K., Ermund A., Birchenough G.M.H., Schutte A. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological Reviews*. 2014;260(1):8–20. DOI: 10.1111/imr.12182.
- Anselmi L., Huynh J., Duraffourd C., Jaramillo I., Vegezzi G., Saccani F. et al. Activation of μ opioid receptors modulates inflammation in acute experimental colitis. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015;27(4):509–523. DOI: 10.1111/nmo.12521.
- Платонова В.В., Севбитов А.В., Шакарьянц А.А., Дорофеев А.Е. Экспериментально-клиническое обоснование лечения больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области с использованием в комплексной терапии препарата даларгин. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2018;63(5):293–296. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-293-296.

Информация об авторах

Ляшев Андрей Юрьевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория доклинических исследований лекарственных средств, НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск, andr.liashev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7170-0416>

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск, malgs@kursksmu.net, <http://orcid.org/0000-0003-2723-781X>

Солин Алексей Владимирович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анатомии и гистологии, НИУ БелГУ, г. Белгород, medps@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6277-3506>

(✉) **Ляшев Андрей Юрьевич**, andr.liashev@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.07.2023;
одобрена после рецензирования 14.09.2023;
принята к публикации 25.01.2024