

УДК 616.155.34:616.348-002.44-085.243.4-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.5 EDN: FBXDVM

ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У МЫШЕЙ

© Ляшев А.Ю., Маль Г.С.

*Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3**Резюме*

Цель. Изучить эффекты даларгина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

Методика. Язвенный колит моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия в кипяченой воде на 5 суток. Животных выводили из эксперимента на 5, 7 и на 28 сутки. Даларгин применяли подкожно в дозе 100 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита. Сульфасалазин вводили мышам интражелудочно в дозе 200 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл в течение 7 суток. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, опсоно-фагоцитарный индекс.

Результаты. Установлено, что моделирование язвенного колита сопровождается повышением фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявляется увеличением фагоцитарного числа, фагоцитарного и опсоно-фагоцитарного индексов на 5 и 7 сутки эксперимента. На 28 сутки у животных с язвенным колитом не выявлено изменений фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с интактными мышами. Введение даларгина оказывало корригирующее влияние на функцию фагоцитов. Показано статистически значимое снижение фагоцитарного числа, фагоцитарного и опсоно-фагоцитарного индексов у мышей с язвенным колитом. Применение препарата сравнения сульфасалазина также приводило к снижению изучаемых показателей на 5 и 7 сутки эксперимента. Не установлено статистически значимых различий эффектов даларгина и сульфасалазина на фагоцитарную активность нейтрофилов у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

Заключение. Корригирующее действие даларгина на активность нейтрофилов связано, по-видимому, с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, повышением продукции противовоспалительных интерлейкинов, а также прямым модулирующим действием препарата на фагоцитирующие клетки.

Ключевые слова: язвенный колит, даларгин, фагоцитарная активность, нейтрофилы

EFFECT OF DALARGIN ON PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN THE EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS IN MICE

Liashev A.Yu., Mal G.S.

*Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., 305041, Kursk, Russia**Abstract*

Objective. To study the dalargin effects on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in mice with experimental ulcerative colitis.

Methods. Ulcerative colitis was simulated by replacing drinking water with a 5% solution of dextran sodium sulfate in boiled water for 5 days. Animals were removed from the experiment on the 5th, 7th and 28th days. Dalargin was administered subcutaneously at a dose of 100 mcg/kg body weight once a day for 7 days from the start of ulcerative colitis simulation. Sulfasalazine was administered intragastrically to mice at a dose of 200 mg/kg body weight in a volume of 0.3 ml for 7 days. The phagocytic activity of peripheral blood neutrophils was assessed by the following indicators: phagocytic index, phagocytic number, opson-phagocytic index.

Results. It has been established that ulcerative colitis simulation is accompanied by an increase in the neutrophils phagocytic activity, which is manifested by an increase in the phagocytic number, phagocytic and opson-phagocytic indices on the 5th and 7th days of the experiment. There were no changes in the phagocytic activity of neutrophils in the animals with ulcerative colitis compared to naïve mice on the 28th day. Dalargin administration had a corrective effect on the phagocytes function. A statistically significant decrease in the phagocytic number, phagocytic index and opson-phagocytic index was shown in mice with ulcerative colitis. The administration of the reference drug sulfasalazine also led to a decrease in the studied parameters on the 5th and 7th days of the experiment. There were no statistically significant differences in the effects of dalargin and sulfasalazine on the phagocytic activity of neutrophils in mice with experimental ulcerative colitis.

Conclusion. The corrective effect of dalargin on the neutrophils activity is apparently associated with a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines, an increase in the production of anti-inflammatory interleukins, as well as a direct modulating drug effect on phagocytic cells.

Keywords: ulcerative colitis, dalargin, phagocytic activity, neutrophils

Введение

Язвенный колит представляет собой хроническое, мультифакториальное заболевание, характеризующееся взаимодействием различных этиологических факторов и патогенетических механизмов, в том числе генетических, эпигенетических, средовых и микробных [10]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике ЯК и других воспалительных заболеваний кишечника, их лечение до настоящего времени остается во многом эмпирическим [14]. Известно, что патогенез язвенного колита связан с нарушением барьера слизистой оболочки толстого кишечника, пенетрацией патогенной и комменсальной микрофлоры из просвета кишечника в толщу его стенки, последовательной активацией нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, развитием гиперергического воспаления [13]. Ранее показано, что активация мононуклеарных клеток сопровождается развитием дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, нарушением продукции ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ [8, 15, 20]. Важную роль в развитии язвенного колита играют нарушения состава микробиома, что подтверждается терапевтическим эффектом трансплантации фекальной микробиоты [2].

Общепризнано, что восстановление гомеостаза в стенке толстого кишечника невозможно без элиминации патогенных микробов. В то же время динамика фагоцитарной активности нейтрофилов при язвенном колите остается недостаточно исследованной.

Ранее показано, что даларгин обладает корригирующим действием при экспериментальном язвенном колите, что проявляется снижением индекса активности болезни, распространенности язв и инфильтратов в стенке толстого кишечника [7], а также модулирующим эффектом на содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ткани ободочной кишки [8]. Хорошо известен антиоксидантный эффект даларгина [1], при этом общепризнано, что активация свободно-радикального окисления является одним из ведущих факторов формирования различных форм патологии толстого кишечника [19], включая состояние микробиоты толстого кишечника [3].

Целью работы явилось изучение эффектов даларгина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

Методика

Исследование выполнено на 104 мышах-самцах линии Balb/C весом 21-23 г. из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Для выполнения исследования были сформированы следующие группы: 1) интактная (8 животных без экспериментального язвенного колита и инъекций); 2) контрольная №1 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и подкожным введением физраствора); 3) контрольная №2 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и внутрижелудочным введением физраствора); 4) опытная №1 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и введением даларгина); 5)

опытная №2 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и введением сульфасалазина). Язвенный колит моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия ($M_r=40000$, «PanReac-AppliChem», ФРГ) в кипяченой воде на 5 суток [11]. Животных выводили из эксперимента на 5, 7 сутки (острый колит) и на 28 сутки (хронический колит) цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом.

Даларгин (Тир-D-Ала-Гли-Фен-Лей-Арг) (НПО «Микроген», РФ) растворяли в 0,9% растворе хлорида натрия, применяли подкожно в объеме 0,1 мл в дозе 100 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита. По данным литературы даларгин проявляет высокую фармакологическую активность при его использовании в указанной дозе [6]. Сульфасалазин («КРКА», Словения) применяли в качестве препарата сравнения и вводили мышам внутривентрикулярно в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 200 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл в течение 7 суток с начала моделирования язвенного колита [9]. При терапии экспериментального язвенного колита у крыс внутривентрикулярным введением сульфасалазина в дозе 200 мг/кг установлено уменьшение индекса активности болезни, площади язв и кровоизлияний в прямой кишке, содержания индуцированной NO-синтазы, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в гомогенате прямой кишки [9]. Контрольная группа животных с экспериментальным язвенным колитом состояла из 48 особей, 24 из которых физраствор вводили подкожно, 24 – внутривентрикулярно. Физраствор вводили 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита в объеме 0,1 мл подкожно или 0,3 мл внутривентрикулярно.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов в пробирку с 0,5 мл гепаринизированной крови экспериментального животного добавляли бактериальную взвесь *Staphylococcus aureus* (10^9 микробных тел/мл) из расчета 10 микробов на 1 нейтрофил. Кровь, смешанную с бактериями, инкубировали 30 минут в термостате при температуре 37 $^{\circ}$ C. Приготовленные мазки фиксировали этанолом и окрашивали по Романовскому-Гимза. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс (ФИ) – количество активно фагоцитирующих нейтрофилов из 100 клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число микробных тел, захваченных 1 фагоцитирующим нейтрофилом, опсонофагоцитарный индекс (ОФИ) – среднее количество поглощенных микробных тел в расчете на 100 нейтрофилов.

Исследование выполнено в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [4, 5], положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 года (86/609 ЕС) и Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.). Проведение экспериментов по теме диссертационного исследования было одобрено Региональным этическим комитетом (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №1 от 03.04.2023).

При статистической обработке полученных результатов нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка, а гомогенность дисперсий по критерию Левена. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Применение непараметрической статистики было связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Материал представлен как медиана (Me) нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica версия 10.

Результаты исследования

При сравнении двух контрольных групп не установлено статистически значимых различий по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов ($p > 0,05$). У мышей Balb/C с экспериментальным язвенным колитом установлено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови на 5 и 7 сутки эксперимента (табл.). Так, на 5 сутки показано увеличение ФИ на 29,7-52,2% ($P=0,0019$), ФЧ – на 65,5% ($P=0,0009$), ОФИ – в 2,2-2,3 ($P=0,0009$) раза у животных контрольных групп по сравнению с интактными. Спустя 7 суток у мышей с острым колитом отмечается повышение ФИ на 57,1% ($P=0,0009$), ФЧ – на 69,0-75,9% ($P=0,0009$), ОФИ – в 2,7-2,8 ($P=0,0009$) раза.

У животных с хроническим язвенным колитом на 28 сутки эксперимента не установлено различий по показателям, характеризующим фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови ($p > 0,05$).

Применение даларгина мышам с экспериментальным язвенным колитом оказывало корригирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, что проявлялось снижением ФИ на 32,4%, ФЧ – на 16,7%, ОФИ – на 39,8% на 5 сутки и на 22,4%, 17,6%, 36,6% соответственно на 7 сутки ($P=0,0009-0,0063$). На 28 сутки даларгин не оказывал статистически значимого влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов по сравнению, как с контрольной группой, так и с интактными мышами ($p > 0,05$).

Внутрижелудочное введение сульфасалазина в дозе 200 мг/кг массы тела вызывало снижение ФЧ на 14,6% ($P=0,0046$), ОФИ – на 28,4% ($P=0,0046$), но не влияло на ФИ ($p > 0,05$) на 5 сутки наблюдения. На 7 сутки эксперимента установлено уменьшение всех 3 изучаемых показателей у мышей с язвенным колитом, которым применяли сульфасалазин: ФИ – на 16,7% ($P=0,0016$), ФЧ – на 10,2% ($P=0,0028$), ОФИ – на 25,3% ($P=0,0009$). Как и в группе язвенный колит+даларгин, не выявлено изменений изучаемых показателей на 28 сутки у мышей группы язвенный колит+сульфасалазин ($p > 0,05$).

При сравнении эффектов даларгина и сульфасалазина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей с экспериментальным язвенным колитом не установлено статистически значимых различий по показателям ФЧ, ФИ и ОФИ ($p > 0,05$).

Таблица Влияние даларгина на фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и опсоно-фагоцитарный индекс нейтрофилов периферической крови мышей с язвенным колитом

Показатели Группа	Срок эксперимента	Значение фагоцитарного индекса, n	Значение фагоцитарного числа, n	Значение опсоно- фагоцитарного индекса, n
Интактная		45,5 [42,5; 49,0]	1,45 [1,35; 1,50]	64,7 [60,8; 67,9]
Контрольная группа №1 (язвенный колит+физраствор подкожно)	5 сутки	69,5 [56,5; 65,5] ^x , P=0,0019	2,40 [2,30; 2,50] ^x , P=0,0009	145,7 [136,0; 159,9] ^x , P=0,0009
	7 сутки	71,5 [68,0; 75,5] ^x , P=0,0009	2,55 [2,45; 2,65] ^x , P=0,0009	178,8 [177,4; 187,7] ^x , P=0,0009
	28 сутки	47,5 [41,5; 50,5], P=0,8336	1,40 [1,35; 1,55], P=1,0000	64,9 [60,5; 73,1], P=0,8748
Контрольная группа №2 (язвенный колит+физраствор внутрижелудочно)	5 сутки	59,0 [51,5; 68,0] ^x , P=0,0074	2,40 [2,25; 2,60] ^x , P=0,0009	141,4 [123,6; 166,8] ^x , P=0,0009
	7 сутки	71,5 [68,0; 76,5] ^x , P=0,0009	2,45 [2,40; 2,55] ^x , P=0,0009	177,7 [162,0; 192,4] ^x , P=0,0009
	28 сутки	42,0 [39,5; 50,0], P=0,5286	1,40 [1,25; 1,50], P=0,6744	60,1 [54,3; 68,6], P=0,4309
Группа язвенный колит+даларгин в дозе 100 мкг/кг	5 сутки	47,0 [43,5; 52,5] [*] , P=0,0063	2,00 [1,80; 2,05] [*] , P=0,0023	87,7 [81,9; 107,6] [*] , P=0,0039
	7 сутки	55,5 [51,0; 61,5] [*] , P=0,0009	2,10 [1,95; 2,25] [*] , P=0,0014	113,4 [99,4; 138,4] [*] , P=0,0009
	28 сутки	47,0 [41,5; 51,0], P=0,9581	1,35 [1,30; 1,45], P=0,3446	65,8 [54,0; 71,9], P=0,6365
Группа язвенный колит+ сульфасалазин в дозе 200 мг/кг	5 сутки	50,5 [45,5; 54,0], P=0,0520	2,05 [1,85; 2,20] [*] , P=0,0046	101,2 [93,4; 116,1] [*] , P=0,0046
	7 сутки	59,5 [55,0; 63,5] [*] , P=0,0016	2,20 [2,05; 2,25] [*] , P=0,0028	132,8 [114,0; 143,0] [*] , P=0,0009
	28 сутки	47,0 [41,5; 52,0], P=0,4008	1,35 [1,25; 1,40], P=0,4948	62,5 [54,3; 71,7], P=0,7929

Примечание: ^x – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ^{*} – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Обсуждение результатов исследования

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы об активном участии нейтрофилов в развитии язвенного колита [17]. Повышение функциональной активности

нейтрофилов в стенке ободочной кишки при пенетрации комменсальной и патогенной микрофлоры из просвета толстого кишечника, является одним из ведущих механизмов патогенеза этого заболевания [20]. Как показано мультицентровыми исследованиями, определение индекса PICaSSO Histological Remission Index [PHRI], основанным только на определении нейтрофилов, является простым и надежным показателем ремиссии язвенного колита и коррелирует с выраженностью эндоскопических изменений в стенке ободочной кишки [18].

Применение даларгина оказывает корригирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, что проявляется увеличением ФЧ, ФИ и ОФИ на 5 и 7 сутки эксперимента по сравнению с контрольной группой. Установлено, что опиоидные μ -рецепторы присутствуют на нейтрофилах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, дендритных, эпителиальных клетках и нейронах в толстом кишечнике [12], и их экспрессия повышается при развитии язвенного колита [16]. Известно, что даларгин является аналогом лей-энкефалина и проявляет высокую аффинность в отношении опиоидных μ - и δ -рецепторов [1]. Учитывая данные об увеличении плотности опиоидных μ -рецепторов на фагоцитирующих клетках при язвенном колите, можно предположить, что корригирующий эффект даларгина на функциональную активность нейтрофилов реализуется через опиоидные μ -рецепторы на поверхности нейтрофилов. Также терапевтическое действие препарата связано, по-видимому, с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением секреции противовоспалительных интерлейкинов [8].

Полученные в работе данные об ингибировании фагоцитарной активности нейтрофилов у мышей с язвенным колитом подтверждают ранее полученные результаты об эффективности даларгина при терапии этого заболевания [7, 8].

Выводы

1. Развитие экспериментального язвенного колита у мышей сопровождается повышением фагоцитирующей активности нейтрофилов в острый период заболевания, что проявляется повышением ФЧ, ФИ и ОФИ.
2. Применение даларгина снижает фагоцитарную активность нейтрофилов, что является одним из механизмов противовоспалительного действия препарата у мышей с язвенным колитом.

Литература (references)

1. Булгаков С.А. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т.7, №4. – С.30-34. [Bulgakov S.A. Peptide therapeutics in pancreatology // *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology. – 2018. – V.7, N4. – P. 30-34. (in Russian)]
2. Волк Т.Г., Савин М.В., Томилина П.А. Перспективы использования метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения дисбиотических состояний и связанных с ними заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 139-147. [Volk T.G., Savin M.V., Tomilina P.A. Prospects for using the method of fecal microbiota transplantation for the treatment of dysbiotic conditions and related diseases // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 139-147. (in Russian)]
3. Королев В.А., Медведева О.А., Ряднова В.А., Шевченко А.В., Шеховцова О.В., Королев И.В., Королев Е.В. Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т.9, №1. – С. 71-85. [Korolev V.A., Medvedeva O.A., Riadnova V.A., Shevchenko A.V., Shekhovtsova O.V., Korolev I.V., Korolev E.V. State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil // *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. Research Results in Biomedicine. – 2023. – V.9, N1. – P. 71-85. (in Russian)]
4. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть I // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №1. – С. 80-92. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research. Part I //

- Rossiiskii medico-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2019. – V.27, N1. – P. 80-92. (in Russian)]
5. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №2. – С. 245-257. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research. Part II // *Rossiiskii medico-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2019. – V.27, N2. – P. 245-257. (in Russian)]
 6. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. и др. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиоидных пептидов // Вестник РАМН. – 2012. – Т.67, №6. – С. 73-82. [Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. i dr. Endogenous opioid system as a mediator of acute and long-term adaptation to stress. Prospects for clinical use of opioid peptides // *Vestnik RAMN*. Annals RAMS. – 2012. – V.67, N6. – P. 73-82. (in Russian)]
 7. Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В. Изучение эффективности даларгина при экспериментальном язвенном колите // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т.86, №9. – С.7-11. [Liashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V. Study of the effectiveness of dalargin in experimental ulcerative colitis // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2023. – V.86, N9. – P. 7-11. (in Russian)]
 8. Ляшев А.Ю., Маль Г.С. Влияние аналога лей-энкефалина на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в стенке толстого кишечника при экспериментальном язвенном колите // Иммунология. – 2024. – Т.45, №1. – С. 50-57. [Liashev A.Yu., Mal G.S. Effect of leu-enkephalin analogue on the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the colonic wall in experimental ulcerative colitis // *Immunologiya*. Immunology. – 2024. – V.45, N1. – P. 50-57. (in Russian)]
 9. Мотов В.С., Быкова А.В., Быков В.В., Хазанов В.А., Венгеровский А.Ш.. Протективное действие производного аминогванидина на модели язвенного колита у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т.84, №5. – С. 6-10. [Motov V.S., Bykova A.V., Bykov V.V. Khazanov V.A., Vengerovskii A.I. Protective activity of aminoguanidine derivate on the model of ulcerative colitis in rats // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2021. – V.84, N5. – P. 6-10. (in Russian)]
 10. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т.33, №6. – С. 7-15. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy // *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2023. – V.33, N6. – P. 7-15. (in Russian)]
 11. Хомякова Т.И., Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Хомяков Ю.Н.. Моделирование острого и хронического колита у мышей // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.7, №3. – С. 148-159. [Khomyakova T.I., Zolotova N.A., Khochanskiy D.N., Khomyakov Yu.N. Modelling of acute and chronic colitis in mice // *Lecheniye i Pprofilaktika*. Therapy and Prophylaxis. – 2013. – T.7, N3. – С. 148-159. (in Russian)]
 12. Basso L., Gamier L., Bessac A., Boue J., Blanpied C., Cenac N., Laffont S., Dietrich G. T-lymphocyte-derived enkephalins reduce Th1/Th17 colitis and associated pain in mice // *Journal of Gastroenterology*. – 2018. – V.53, N2. – P. 215-226.
 13. Du L., Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2020. – V.49, N4. – P. 643-654.
 14. Graham D.B., Xavier R.J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease // *Nature*. – 2020. – V.578, N7796. – P. 527-539.
 15. Maronek M., Marafini I., Gardlik R., Link R., Troncone E., Monteleone G.. Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – V.14. – P. 1029-1041.
 16. Mosińska P., Zielińska M., Fichna J. Expression and physiology of opioid receptors in the gastrointestinal tract // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2016. – V.23, N1. – P. 3-10.
 17. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C.A., Böttcher G., Clausen I.G., Kärrman Mårdh K., Ottosson T., Uddin M., MacDonald T.T., Danese S., Hansen M.B. Neutrophils in Ulcerative Colitis: A review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2017. – V.52, N2. – P. 125-135.
 18. Parigi T.L., Cannatelli R., Nardone O.N. et al. Neutrophil-only Histological Assessment of Ulcerative Colitis Correlates with Endoscopic Activity and Predicts Long-term Outcomes in a Multicentre Study // *Journal of Crohns Colitis*. – 2023. – V.17, N12. – P. 1931-1938.
 19. Shchablykin D.V., Bolgov A.A., Pokrovskii M.V. et al. Endothelial dysfunction: developmental mechanisms and therapeutic strategies // *Research Results in Pharmacology*. – 2022. – V.8, N4. – P. 89-99.

20. Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis // Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. – 2018. – V.30, N1. – P. 1-10.

Информация об авторах

Ляшев Андрей Юрьевич – младший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета. E-mail: andr.liashev@yandex.ru

Маль Галина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: malgs@kursksmu.net

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024