

УДК 612.112.9:616.348-002.44-085-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.4 EDN: DCAJUT

ВЛИЯНИЕ МЕЛАКСЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

© Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В., Сериков В.С., Антопольская Е.В., Ляшев Ю.Д.

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

Цель. Изучение фармакологического эффекта мелаксена на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в стенке ободочной кишки 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. Мелаксен применяли интражелудочно в дозе 0,5 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита. Препарат сравнения сульфасалазин вводили в объеме 0,3 мл интражелудочно в дозе 200 мг/кг массы тела в течение 7 суток. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки определяли методом ИФА.

Результаты. У мышей с экспериментальным язвенным колитом установлено повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17 на 5-7 сутки развития заболевания по сравнению с интактной группой. Содержание ИЛ-4 снижалось на 5 и 7 сутки эксперимента, а концентрации ИЛ-10, напротив, увеличивалась. На 28 сутки концентрация ИЛ-6 была достоверно выше, чем у интактных мышей. Применение мелаксена вызывало снижение ИЛ-1 β на 36,6 и 40,4%, ИЛ-6 на 43,2% (5 сутки только), ИЛ-17 на 45,6 и 42,6%. На 28 сутки показано дальнейшее снижение концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6. Введение мелаксена вызывало увеличение концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 на 5-7 сутки по сравнению с контрольной группой. При хроническом колите не установлено влияния мелаксена на содержание противовоспалительных цитокинов. Фармакологический эффект мелаксена выше, чем у сульфасалазина.

Заключение. Корректирующее действие мелаксена на продукцию воспалительных цитокинов связано, по-видимому, с угнетением активности Th1-лимфоцитов.

Ключевые слова: язвенный колит, мелаксен, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, мыши.

THE EFFECT OF MELAXEN ON CYTOKINES CONTENT IN MICE WITH EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS

Liashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V., Serikov V.S., Antopol'skaya E.V., Lyashev Yu.D.

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

Objective. Study of the pharmacological effect of melaxen on the pro- and anti-inflammatory cytokines content of in the colonic wall 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. Melaxen was administered intragastrically at a dose of 0.5 mg/kg body weight in a volume of 0.3 ml once a day for 7 days from the onset of ulcerative colitis simulation. The reference drug sulfasalazine was administered intragastrically in a volume of 0.3 ml at a dose of 200 mg/kg body weight for 7 days. The content of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 in the homogenate of the medial colon was determined by ELISA.

Results. An increase in the IL-1 β , IL-6 and IL-17 concentration was found on the 5th-7th days of disease development in mice with ulcerative colitis compared to the naïve group. The IL-4 content decreased on the 5th-7th days of the experiment, while the IL-10 concentration, on the contrary, increased. The IL-6

concentration was significantly higher than in naïve mice on the 28th day. The melaxen administration caused a decrease in IL-1 β by 36.6 and 40.4%, IL-6 by 43.2% (only on day 5), IL-17 by 45.6 and 42.6%. A further decrease in the IL-1 β and IL-6 concentration was shown on the 28th day. The melaxen administration caused an increase in the anti-inflammatory IL-4 and IL-10 concentrations on the 5th-7th days compared to the control group. No effect of melaxen on the content of anti-inflammatory cytokines has been established in chronic colitis. The pharmacological effect of melaxen is higher than sulfasalazine one.

Conclusion. The corrective melaxen effect on the inflammatory cytokines production is apparently associated with the suppression of the Th1 lymphocytes activity.

Keywords: ulcerative colitis, melaxen, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, mice.

Введение

Повышение эффективности лечения язвенного колита (ЯК) – важная проблема современной фармакологии и гастроэнтерологии. Несмотря на широкий перечень лекарственных препаратов, применяемых в терапии ЯК, включая 5-аминосалицилаты, кортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты, частота развития тяжелых форм и осложнений при этом заболевании остается достаточно высокой [1]. Хотя терапевтические возможности лечения ЯК расширяются, 10-20% пациентов по-прежнему нуждаются в проктоколэктомии при резистентности к медикаментозному лечению заболеванию. Ключом к преодолению этого терапевтического потолка может стать точная и персонализированная терапия [2]. В этой связи использование в лечении ЯК препаратов с широким спектром фармакологической активности, включая иммуномодулирующее, антиоксидантное, мембранопротективное действие, представляет несомненный интерес. Одним из таких лекарственных средств является мелаксен, действующим веществом которого является эпифизарный гормон мелатонин. Ранее показано корригирующее влияние мелатонина на течение ЯК у пациентов, что проявлялось снижением SCCAI (простой клинический индекс активности колита) и концентрации фекального кальпротектина у пациентов [3], уменьшением патологического укорочения толстого кишечника у животных с экспериментальным ЯК [4]. Однако механизм терапевтического действия мелатонина при ЯК требует дальнейшего исследования.

Цель работы – изучение фармакологического эффекта мелаксена на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в стенке ободочной кишки у мышей с экспериментальным ЯК.

Методика

Эксперименты выполнены на 67 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». Были сформированы следующие группы животных: 1) интактная (4 особи); 2) контрольная группа (21 особь); 3) группа ЯК+мелаксен (21 особь); 4) группа ЯК+сульфасалазин (21 особь). Экспериментальный ЯК моделировали традиционным методом – заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия (ДСН) (M_w=40000, «PanReac-AppliChem», ФРГ) в кипяченой воде на 5 суток [5]. На 5, 7 и 28 сутки животных 2-4 групп выводили из эксперимента цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом (n=7 на каждом сроке эксперимента).

Мелаксен (компания «Unipharm», США) вводили внутривенно в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 0,5 мг/кг в объеме 0,3 мл в течение 7 суток с начала моделирования ЯК. Выбор дозы основывается на данных литературы о высокой эффективности мелаксена в этой дозе [6]. Препарат сравнения сульфасалазин («КРКА», Словения) применяли мышам также внутривенно в виде суспензии в физрастворе в дозе 200 мг/кг в объеме 0,3 мл семикратно с начала моделирования ЯК [7]. Физраствор животным контрольной группы вводили внутривенно (0,3 мл) 1 раз в сутки 7 дней.

После эвтаназии у экспериментальных животных извлекали ободочную кишку, выделяли медиальный отдел, вскрывали его продольным разрезом по краю прикрепления брыжейки, промывали фосфатно-солевым буфером (pH=7,4, 0,01M) и ткань (50 мг) гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма в течение 10 минут. Центрифугирование гомогената выполняли на центрифуге SL-16R («Thermo Fisher Scientific», Германия) в течение 10 минут при 3000 об/мин. Полученный супернатант замораживали при t=-40°C и хранили не более 2 месяцев.

Содержание интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, определяли в гомогенате медиального отдела ободочной кишки методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных наборов фирмы Cloud-Clone Corp. (США) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dunex Technologies, США) согласно прилагаемой инструкции.

Исследование выполнено в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [8, 9], 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 (РЭК) (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №1 от 03.04.2023).

При статистической обработке полученных результатов определяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий по критерию Левена. Непараметрический U-критерий Манна-Уитни использовали для проверки статистических гипотез. Небольшой размер выборок, разный характер распределения в вариационных рядах и неравенство дисперсий при сравнении групп определили выбор методов непараметрической статистики. Результаты представлены 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 13.

Результаты исследования

У мышей с экспериментальным ЯК отмечается увеличение содержания провоспалительных ИЛ в стенке медиального отдела ободочной кишки в острый период развития заболевания (табл. 1). Особенности их динамики проявлялись следующим: повышение концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 было максимальным на 5 сутки развития ЯК (в 3,94 и 6,75 раз соответственно, $p=0,0107$). На 7 сутки эксперимента содержание этих ИЛ несколько снижалось, но оставалось выше, чем в интактной группе: в 3,35 и 3,0 раза соответственно ($p=0,0107$). Концентрация ИЛ-17 достигала максимального значения на 7 сутки развития ЯК и была в 6,21 раза выше по сравнению с интактной группой ($p=0,0107$). На 5 сутки содержание этого провоспалительного цитокина была несколько ниже, но в 5,85 раза выше, чем у интактных мышей ($p=0,0107$).

Изменения концентрации противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-10, имели разнонаправленный характер (табл. 2). Если содержание ИЛ-4 снижалось на 5 и 7 сутки эксперимента на 46,5% и в 2,35 раза соответственно ($p=0,0107$), то концентрации ИЛ-10, напротив, увеличивались: ИЛ-10 - в 4,15 и 5,75 раза ($p=0,0107$) по сравнению с интактной группой. На 28 сутки концентрация ИЛ-6 была достоверно выше в 2,5 раза, чем у интактных мышей ($p=0,0107$), а содержание других исследованных ИЛ не отличалось достоверно у интактных и контрольных мышей. Мелаксен оказывал иммуномодулирующее влияние на концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов в стенке ободочной кишки. На 5 сутки содержание провоспалительных цитокинов снижалось: ИЛ-1 β на 36,6% ($p=0,0022$), ИЛ-6 на 43,2% ($p=0,0049$), ИЛ-17 на 45,6% ($p=0,0022$). На 7 сутки установлено значимое уменьшение концентрации ИЛ-1 β 40,4% ($p=0,0022$), и ИЛ-17 на 42,6% ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0022$). На 28 сутки показано снижение содержания ИЛ-1 β на 30,0% ($p=0,0152$) и ИЛ-6 на 23,3% ($p=0,0073$). Введение мелаксена вызывало увеличение концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 на 5 сутки на 15,9% ($p=0,0409$) и 109,9% ($p=0,0022$), а на 7 – на 37,5% и 52,5% ($p=0,0022$) соответственно по сравнению с контрольной группой. При хроническом колите не установлено влияния мелаксена на содержание противовоспалительных цитокинов ($p>0,05$).

Применение сульфасалазина вызывало снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17 на 5 сутки эксперимента на 29,1% ($p=0,0049$), на 43,2% ($p=0,0106$) и на 33,3% ($p=0,0022$) по сравнению с контрольной группой на 5 сутки эксперимента соответственно. На 7 сутки после начала моделирования ЯК в группе ЯК+мелаксен содержание ИЛ-1 β ниже на 37,2% ($p=0,0073$), а ИЛ-17 на 41,7% ($p=0,0022$), а на 28 день только ИЛ-1 β на 16,8% ($p=0,0409$). Введение сульфасалазина приводило к повышению концентрации ИЛ-10 на 52,8% ($p=0,0106$) на 5 сутки эксперимента, ИЛ-10 и ИЛ-4 на 31,4% и на 33,3% ($p=0,0049$) на 7 день. Не установлено значимых изменений содержания противовоспалительных цитокинов при применении сульфасалазина мышам с экспериментальным ЯК.

Таблица 1. Влияние мелаксена и сульфасалазина на содержание провоспалительных цитокинов в медиальном отделе толстого кишечника мышей с экспериментальным язвенным колитом, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Срок эксперимента	Содержание ИЛ-1 β в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)	Содержание ИЛ-6 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)	Содержание ИЛ-17 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)
Интактная (n=4)		34,0 [31,6; 56,0]	1,2 [0,9; 1,4]	3,9 [1,2; 7,8]
Контрольная (язвенный колит+физраствор) (n=21)	5 сутки	134,0 [120,0; 142,0] [*] , p=0,0107	8,1 [5,8; 8,3] [*] , p=0,0107	22,8 [20,1; 24,2] [*] , p=0,0107
	7 сутки	114,0 [106,0; 119,0] [*] , p=0,0107	3,6 [3,4; 4,1] [*] , p=0,0107	24,2 [23,2; 28,6] [*] , p=0,0107
	28 сутки	61,4 [58,1; 79,0], p=0,1082	3,0 [2,8; 3,6] [*] , p=0,0107	9,9 [6,1; 11,3], p=0,1082
Группа язвенный колит+мелаксен в дозе 0,5 мг/кг (n=21)	5 сутки	85,0 [81,1; 92,0] [*] , p=0,0022	4,6 [3,6; 5,0] [*] , p=0,0049	12,4 [11,9; 14,3] [*] , p=0,0022
	7 сутки	68,0 [65,4; 71,1] [*] , p=0,0022	3,2 [3,1; 3,6], p=0,3711	13,9 [12,4; 15,4] [*] , p=0,0022
	28 сутки	43,0 [30,8; 58,0] [*] , p=0,0152	2,3 [2,1; 2,6] [*] , p=0,0073	6,7 [2,8; 8,4], p=0,2013
Группа язвенный колит+сульфасалазин в дозе 200 мг/кг (n=21)	5 сутки	95,0 [82,0; 95,3] [*] , p=0,0049	4,6 [4,0; 6,4] [*] , p=0,0106	15,2 [14,1; 18,1] [*] , p=0,0022
	7 сутки	71,6 [69,0; 78,2] [*] , p=0,0073	3,6 [3,6; 3,9], p=0,7983	14,1 [12,9; 18,9] [*] , p=0,0022
	28 сутки	51,1 [36,0; 64,0] [*] , p=0,0409	2,3 [2,0; 2,4] [*] , p=0,0088	7,4 [5,3; 8,4], p=0,1102

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

При сравнении групп ЯК+мелаксен и ЯК+сульфасалазин показано, что эффект мелаксена выше, чем сульфасалазина, что проявлялось более высокими значениями ИЛ-10 на 5 (на 23,2%, p=0,0106) и 7 сутки (на 16,0%, p=0,0049) эксперимента.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования подтверждают данные литературы о повышении концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и падении содержания ИЛ-4 в стенке ободочной кишки в острый период развития ЯК (5 и 7 сутки) [10, 11]. Снижение содержания интерлейкинов у мышей с хроническим ЯК у животных объясняется, по-видимому, увеличением В-лимфоцитов в клеточной популяции толстого кишечника по сравнению с острым процессом [12]. В работе установлен модулирующий эффект мелаксена на концентрацию про- и противовоспалительных ИЛ у мышей с экспериментальным ЯК, что проявляется уменьшением содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, а также увеличением ИЛ-10 и ИЛ-4 в различные периоды развития заболевания. Причем, указанный эффект препарата выше, чем у сульфасалазина, и это подтверждается статистически достоверными различиями концентрации ИЛ-10 у мышей с ЯК, получавших мелаксен и сульфасалазин. Ранее показано, что ИЛ-10 обладает ингибирующим влиянием на Th1-индуцированный иммунный ответ и продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6), активирует регуляторные Т-клетки (Treg) [13]. Таким образом, действие мелаксена на ИЛ-10 указывает на наличие у препарата выраженного противовоспалительного эффекта.

Мелатонин синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника, причем общая продукция в 400 раз превышает аналогичный показатель эпифиза [14]. Экзогенный мелатонин накапливается в стенке кишечника [14] и снижает секрецию провоспалительных цитокинов и активность миелопероксидазы у мышей с ожирением и ЯК [4]. Таким образом, полученные в работе результаты указывают на наличие у мелаксена выраженного противовоспалительного действия при экспериментальном ЯК, механизм которого связан, по-видимому, с угнетением активности Th1-

лимфоцитов. Эти данные открывают перспективы использования мелаксена, как компонента комплексной терапии ЯК у пациентов.

Таблица 2. Влияние мелаксена и сульфасалазина на содержание противовоспалительных цитокинов в медиальном отделе толстого кишечника мышей с экспериментальным язвенным колитом, Ме [Q1; Q3]

Группа	Показатели	Срок эксперимента	Содержание ИЛ-4 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)	Содержание ИЛ-10 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)
Интактная (n=4)			56,5 [54,0; 60,0]	3,88 [1,18; 7,8]
Контрольная (язвенный колит+физраствор) (n=21)		5 сутки	30,2 [28,0; 32,0] ^x , p=0,0107	16,1 [14,4; 18,9] ^x , p=0,0107
		7 сутки	24,0 [21,0; 28,0] ^x , p=0,0107	22,3 [18,4; 24,3] ^x , p=0,0107
		28 сутки	64,0 [40,0; 86,0], p=0,7768	4,2 [2,0; 12,2], p=0,3951
Группа язвенный колит+мелаксен в дозе 0,5 мг/кг (n=21)		5 сутки	35,0 [34,0; 36,0]*, p=0,0409	33,8 [32,8; 54,1] ^{*1} , *p=0,0022 ¹ p=0,0106
		7 сутки	33,0 [29,2; 36,0]*, p=0,0060	34,0 [30,1; 38,2] ^{*1} , *p=0,0022 ¹ p=0,0298
		28 сутки	55,0 [47,0; 62,0], p=0,7015	25,9 [3,0; 30,3], p=0,4472
Группа язвенный колит+сульфасалазин в дозе 200 мг/кг (n=21)		5 сутки	34,0 [32,0; 38,0], p=0,0639	24,6 [24,1; 26,8]*, p=0,0106
		7 сутки	32,0 [30,0; 38,0]*, p=0,0049	29,3 [26,9; 30,4]*, p=0,0049
		28 сутки	52,0 [45,0; 56,8], p=1,00	15,2 [3,9; 18,2], p=0,2502

Примечание: ^x – p<0,05 сравнению с интактной группой; * – p<0,05 сравнению с контрольной группой; ¹ – p<0,05 сравнению с группой ЯК+сульфасалазин

Выводы

1. Повышение концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, а также снижение содержания ИЛ-4 в стенке ободочной кишки установлено в разные периоды развития экспериментального ЯК.
2. Применение мелаксена оказывает противовоспалительное действие на развитие ЯК, что проявляется падением концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17 и увеличением содержания ИЛ-10 и ИЛ-4 в разные периоды развития экспериментального ЯК.
3. Противовоспалительный эффект мелаксена при экспериментальном ЯК выше, чем у сульфасалазина.

Литература (references)

1. Арушанян Э.Б., Семенов С.В., Боташева В.С., Наумов С.С. Сравнительное влияние цеелекоксиба, мелатонина и их комбинации на гематологические и морфологические показатели воспалительного процесса у крыс с формалиновым артритом // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т.81, №6. – С. 20-23. [Arushanyan E.B., Semenov S.V., Botasheva V.S., Naumov S.S. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2018. – V.81, №6. – P. 20-23. (in Russian)]
2. Гао Ю., Постовалова Е.А., Добрынина М.Т., Макарова О.В. Половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови, брыжеечных лимфатических узлах и ободочной кишке при экспериментальном хроническом язвенном колите // Иммунология. – 2018. – Т.39(1). – P. 32-38. [Gao Yu., Postovalova E.A., Dobrynina M.T., Makarova O.V. *Immunologiya*. Immunology. – 2018. – V.39(1). – P. 32-38. (in Russian)]
3. Золотова Н.А., Диатроптов М.Е., Чернышева М.Б., Хочанский Д.Н. Цитокины в ободочной кишке самцов мышей C57BL/6 при остром и хроническом декстраниндуцированном колите. Цитокины и воспаление. – 2015. – Т.14(2). – С. 70-76. [Zolotova N.A., Diatroptov M.E., Chernysheva M.B., Khovansky D.N. *Citokiny i vospalenie*. Cytokines and inflammation. – 2015. – V.14(2). – P. 70-76. (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. *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. *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. Мотов В.С., Быкова А.В., Быков В.В., Хазанов В.А., Венгеровский В.А.. Протективное действие производного аминоксантидина 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. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2021. – V.84, N5. – P. 6-10. (in Russian)]
 7. 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., Hochanskiy D.N., Khomyakov Yu.N. *Lecheniye i Pprofilaktika*. Therapy and Prophylaxis. – 2013. – V.7 N3. – P. 148-159. (in Russian)]
 8. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В. и др. Язвенный колит (K51), взрослые // Колопроктология. – 2023. – Т.22, №1. – С. 10-44. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V. i dr. *Koloproktologia*. Coloproctology. – 2023. – V.22, N1. – P. 10-44. (in Russian)]
 9. Katsannos K.H., Papadakis K.A. Inflammation bowel disease: Updates on Molecular targets for biologics // Gut Liver. – 2017. – V.11(4). – P. 455-463.
 10. Le Berre, Honap C.S., Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis // Lancet. – 2023. – V.402. – P. 571-584.
 11. Pan S., Hong F., Li L., Guo Y. et al. Melatonin Attenuates Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis in Obese Mice // Pharmaceuticals. – 2021. – N8(14). – P. 822.
 12. Shahrokh S., Qobadighadikolaei R., Abbasinazari M., Haghazali M. Efficacy and Safety of Melatonin as an Adjunctive Therapy on Clinical, Biochemical, and Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2021. – V.20, N2. – P. 197-205.
 13. 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.
 14. Zhao Z.X., Yuan X., Cui Y.Y. et al. Melatonin Mitigates Oxazolone-Induced Colitis in Microbiota-Dependent Manner // Frontiers in Immunology. – 2022. – V.12. – P. 783-806.

Информация об авторах

Ляшев Андрей Юрьевич – соискатель кафедры фармакологии 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

Солин Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии и гистологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: medps@yandex.ru

Сериков Вадим Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: serikovvs@kursksmu.net

Антопольская Елена Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: antopolskayaev@kursksmu.net

Ляшев Юрий Дмитриевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: ljashevud@kursksmu.net

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.11.2024

Принята к печати 12.12.2024