

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ОЗОНА И 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Осиков М.В.^{1,2}, Кайгородцева Н.В.^{1,2}, Бойко М.С.¹, Федосов А.А.^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме. Мультитропные эффекты озона являются предпосылкой для его применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника. Цель — проанализировать влияние озона и 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при оксазолон-индуцированном колите (ОИК) на показатели врожденного иммунитета.

На 72 самцах крыс линии Wistar массой 240±20 г моделировали ОИК двухэтапным применением раствора оксазолон. Озон в дозе 0,05 мг/кг в составе озонкислородной смеси вводили внутрибрюшинно каждые 24 часа. Показатели исследовали на 2-е, 4-е, 6-е сутки. В крови исследовали количество лейкоцитов, лейкоформулу, поглотительную способность нейтрофилов крови и их кислородзависимый метаболизм, в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки — концентрацию IL-17.

При ОИК на 2-е, 4-е и 6-е сутки в крови увеличивается количество лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и их поглотительной способности, в области повреждения толстой кишки увеличивается концентрация IL-17, на 2-е и 4-е сутки — активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, на 2-е и 6-е сутки — активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста. Применение озона снижает на 2-е и 6-е сутки в крови содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и их поглотительную способность на 2-е и 4-е сутки, снижению НСТ-редуцирующей способности на 6-е сутки, снижению концентрации IL-17 в области повреждения толстой кишки на 4-е и 6-е сутки. Эффекты применения при ОИК озона по сравнению с 5-АСК менее выражены на 2-е и 4-е сутки в отношении уменьшения количества в крови моноцитов, нейтрофилов и их поглотительной способности на 2-е сутки, концентрации IL-17 в области повреждения толстой кишки на 4-е и 6-е сутки.

Ключевые слова: экспериментальный колит, озон, 5-аминосалициловая кислота, нейтрофилы, IL-17

Адрес для переписки:

Осиков Михаил Владимирович
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (919) 122-37-99.
Факс: 8 (351) 260-77-55.
E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Address for correspondence:

Osikov Michael V.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 7 (919) 122-37-99.
Fax: 7 (351) 260-77-55.
E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Образец цитирования:

М.В. Осиков, Н.В. Кайгородцева, М.С. Бойко, А.А. Федосов «Сравнительный анализ влияния озона и 5-аминосалициловой кислоты при экспериментальном колите на показатели врожденного иммунитета» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 3. С. 259–266. doi: 10.46235/1028-7221-1152-CEO
© Осиков М.В. и соавт., 2022

For citation:

M.V. Osikov, N.V. Kaigorodtseva, M.S. Boyko, A.A. Fedosov “Comparative effect of ozone exposure and 5-aminosalicylic acid in oxazolone-induced colitis upon the indices of innate immunity”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 259–266. doi: 10.46235/1028-7221-1152-CEO
DOI: 10.46235/1028-7221-1152-CEO

COMPARATIVE EFFECT OF OZONE EXPOSURE AND 5-AMINOSALICYLIC ACID IN OXAZOLON-INDUCED COLITIS UPON THE INDICES OF INNATE IMMUNITY

Osikov M.V.^{a, b}, Kaigorodtseva N.V.^{a, b}, Boyko M.S.^a, Fedosov A.A.^{c, d}

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

^c N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^d Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Multiple effects of ozone are a prerequisite for its use in the complex therapy of inflammatory bowel diseases. Our aim was to analyze the effects of ozone and 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in oxazolone-induced colitis (OIC) upon the innate immunity functions.

OIC was modeled in 72 male Wistar rats weighing 240 ± 20 g by a two-stage application of oxazolone solution. Ozone at a dose of 0.05 mg/kg, as a part of ozone-oxygen mixture, was injected intraperitoneally every 24 hours. The laboratory indices were studied on the days 2, 4, 6. In blood samples, the number of leukocytes, differential leukocyte counts, absorptive capacity of blood neutrophils and their oxygen-dependent metabolism were studied. In homogenate of the colon mucosa, IL-17 concentration was measured.

In OIC, on days 2, 4, and 6, the number of blood leukocytes was increased, with a predominance of lymphocytes, monocytes, neutrophils and their absorption capacity; the concentration of IL-17 increased in the areas of colonic damage. On days 2 and 4, the activity and intensity of the spontaneous NBT test is increased like as activity and intensity of induced NBT-test on days 2 and 6. Administration of ozone reduced the content of blood leukocytes, lymphocytes, neutrophils on days 2 and 6, like as their absorption capacity on days 2 and 4, along with a decrease in NCT-reducing ability on days 6, and decreased IL-17 concentration in the area of colonic damage on days 4 and 6. The effects of ozone administration in OIC, if compared with 5-ASA, are less pronounced on days 2 and 4, with respect to decreased number of monocytes, neutrophils in blood and their absorption capacity on days 2, like as IL-17 concentration in the area of colonic damage on days 4 and 6.

Keywords: experimental colitis, ozone, 5-aminosalicylic acid, neutrophils, IL-17

Введение

Производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры являются базисной терапией воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые обладают широким спектром побочных эффектов, что ограничивает длительный прием, а значит необходим поиск новых терапевтических подходов [11]. Ранее нами при экспериментальном моделировании ВЗК продемонстрированы антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства экстракта куркумы, эритропоэтина и витамина D₃ [1, 2, 3, 4, 9]. Интерес представляет применение озона ввиду наличия у него выраженных противовоспалительных, иммуномодулирующих, микробицидных, регулирующих редокс-статус свойств [8]. Известно успешное применение озонотерапии в хирургии, дерматокосметологии, оториноларингологической практике, имеются отдельные пу-

бликации о применении озонотерапии в гастроэнтерологии [5, 7].

Цель – исследовать влияние озона и 5-АСК при оксазолон-индуцированном колите (ОИК) на показатели врожденного иммунитета.

Материалы и методы

72 самца крыс линии Wistar массой 240 ± 20 г расформированы в 4 группы: группа 1 (n = 9) – интактный контроль; группа 2 (n = 21) – крысы с ОИК; группа 3 (n = 21) – крысы с ОИК на фоне внутрибрюшинного введения каждые 24 ч озона в дозе 0,05 мг/кг в составе озонородной смеси (ОКС) (Заявка на изобретение № 2021123148/14(048302); группа 4 (n = 21) – крысы с ОИК на фоне терапии 5-АСК в дозе 50 мг в составе ректальных суппозиторий каждые 12 ч. Суппозитории для крыс с 50 мг 5-АСК готовили на основе ректальных суппозиторий «Саломаль» (МНН: Месалазин, Doctor Falk Pharma

GmbH, Германия). ОИК воспроизводили поочередным применением раствора оксазолон (Sigma-aldrich, США): в первую очередь – сенсибилизация нанесением на предварительно выбритую межлопаточную область кожи 675 мкл/кг

3%-ного раствора оксазолон (в 100% этиловом спирте); во вторую очередь – ректальное введение на глубину 7-8 см 675 мкл/кг 3%-ного раствора оксазолон (в 50% этиловом спирте). Для анестезии использовали препарат «Золетил-100»

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА И 5-АСК НА ПОПУЛЯЦИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ И В ОЧАГЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ОИК, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. EFFECT OF INTRAPERITONEAL USE OF OZONE AND 5-ASA ON THE POPULATION OF LEUKOCYTES IN THE BLOOD AND IN THE FOCUS OF COLON INJURY IN OIC, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Группа 1 Интактные Group 1 Intact (n = 10)	Группа 2 ОИК Group 2 OIC			Группа 3 ОИК + ОКС ВБ Group 3 OIC + OOM IP			Группа 4 ОИК+ 5-АСК Group 4 OIC + 5-ASA		
		2-е сутки 2 nd day (n = 9)	4-е сутки 4 th day (n = 10)	6-е сутки 6 th day (n = 10)	2-е сутки 2 nd day (n = 9)	4-е сутки 4 th day (n = 10)	6-е сутки 6 th day (n = 10)	2-е сутки 2 nd day (n = 9)	4-е сутки 4 th day (n = 10)	6-е сутки 6 th day (n = 10)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells, × 10 ⁹ /L	5,24 (4,24- 6,42)	16,75 (14,04- 19,28) *	15,08 (13,87- 15,66) *	14,62 (13,36- 15,41) *	14,91 (11,84- 18,28) *	6,98 (6,06- 7,91) #	4,97 (4,42- 5,81) #	8,36 (6,92- 10,91) * # \$	4,81 (4,31- 6,31) # \$	4,35 (3,71- 4,87) #
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л Neutrophils, × 10 ⁹ /L	1,58 (1,34- 1,71)	5,57 (2,63- 6,63) *	2,79 (1,99- 3,54) *	3,53 (1,93- 5,14) *	8,97 (7,68- 10,69) * #	3,86 (3,25- 4,47) *	1,73 (1,21- 2,32)	4,64 (2,52- 8,19) * \$	1,75 (1,16- 1,82) # \$	1,54 (1,12- 2,14) #
Палочкоядерные нейтрофилы, × 10 ⁹ /л Rod-shaped neutrophils, × 10 ⁹ /L	0,02 (0,00- 0,05)	0,32 (0,21- 0,38) *	0,01 (0,00- 0,01)	0,09 (1,93- 5,14)	0,05 (0,01- 0,12) #	0,02 (0,02- 0,03)	0,05 (0,03- 0,05) #	0,07 (0,00- 0,11) #	0,03 (0,00- 0,03)	0,03 (0,00- 0,07)
Сегментоядерные нейтрофилы, × 10 ⁹ /л Segmented neutrophils, × 10 ⁹ /L	1,55 (1,34- 1,65)	5,25 (2,41- 6,14) *	2,78 (1,99- 3,54) *	3,43 (1,61- 5,14) *	8,91 (7,56- 10,51) * #	3,86 (3,25- 4,47) *	1,74 (1,36- 2,29)	4,57 (2,52- 8,17) * \$	1,71 (1,16- 1,82) # \$	1,51 (1,12- 2,07)
Эозинофилы, × 10 ⁹ /л Eosinophils, × 10 ⁹ /L	0,12 (0,00- 0,12)	0,02 (0,00- 0,05)	0,11 (0,05- 0,12)	0,24 (0,06- 0,29)	0,44 (0,12- 0,38) #	0,14 (0,04- 0,23)	0,04 (0,00- 0,13)	0,04 (0,00- 0,11) \$	0,11 (0,06- 0,17)	0,09 (0,00- 0,17)
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л Lymphocytes, × 10 ⁹ /L	3,25 (2,32- 4,48)	10,46 (10,93- 12,58) *	11,82 (11,41- 13,19) *	10,27 (6,31- 12,71) *	4,91 (3,21- 6,21) #	2,62 (2,21- 3,05)	3,03 (2,11- 4,21) #	3,38 (2,57- 4,41) #	2,71 (2,01- 0,81) #	2,49 (2,27- 3,02) #
Моноциты, × 10 ⁹ /л Monocytes, × 10 ⁹ /L	0,27 (0,23- 0,32)	0,68 (0,47- 0,81) *	0,34 (0,14- 0,41)	0,57 (0,36- 0,75) *	0,58 (0,51- 0,61) *	0,35 (0,31- 0,41)	0,16 (0,10- 0,21) *	0,28 (0,21- 0,36) # \$	0,23 (0,15- 0,25)	0,22 (0,17- 0,25) #

Примечание. * – статистически значимые (p < 0,05) различия с группой интактных животных; # – с группой 2; \$ – с группой 3. ОИК – оксазолон-индуцированный колит, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ОКС – озонкислородная смесь, ВБ – внутрибрюшинно.

Note. *, statistically significant (p < 0.05) differences with group intact animals; #, with group 2; \$, with group 3. OIC, oxazolone-induced colitis; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; OOM-ozone-oxygen mixture; IP, intraperitoneal.

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА И 5-АСК НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ И НСТ-РЕДУЦИРУЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ОИК, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. EFFECT OF INTRAPERITONEAL USE OF OZONE AND 5-ASA ON THE ABSORPTION AND NBT-REDUCING ABILITY OF NEUTROPHILS IN OIC, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Группа 1 Интакт- ные Group 1 Intact (n = 10)	Группа 2 ОИК Group 2 OIC			Группа 3 ОИК + ОКС ВБ Group 3 OIC + OOM IP			Группа 4 ОИК + 5-АСК Group 4 OIC + 5-ASA		
		2-е сутки 2 nd day (n = 9)	4-е сутки 4 th day (n = 10)	6-е сутки 6 th day (n = 10)	2-е сутки 2 nd day (n = 9)	4-е сутки 4 th day (n = 10)	6-е сутки 6 th day (n = 10)	2-е сутки 2 nd day (n = 9)	4-е сутки 4 th day (n = 10)	6-е сутки 6 th day (n = 10)
Активность фагоцитоза, % Phagocytosis activity, %	35,62 (32,00-37,50)	49,11 (44,00-54,00) *	55,31 (45,00-64,00) *	50,61 (38,00-67,00) *	58,33 (56,00-61,00) *#	46,51 (45,00-48,00) #	41,16 (40,00-42,00)	31,51 (30,00-36,00) # \$	43,51 (38,00-48,00) * #	35,83 (29,00-41,00) #
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Phagocytosis intensity, c. u.	0,71 (0,61-0,78)	3,65 (3,63-3,85) *	8,38 (6,37-12,16) *	6,85 (3,65-10,81) *	3,44 (2,89-3,86) *	2,71 (1,67-3,89) * #	2,48 (1,65-2,84) *	1,53 (1,46-1,46) * # \$	4,87 (3,92-5,92) * # \$	3,61 (2,94-4,63) *
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	1,96 (0,60-0,78)	7,51 (7,12-7,51) *	14,91 (14,15-19,00) *	12,71 (9,61-16,11) *	5,97 (5,17-6,77) * #	5,84 (3,71-8,31) * #	6,07 (4,03-7,29) *	4,97 (4,05-5,61) * #	11,37 (10,25-13,53) * # \$	9,92 (7,73-13,00) *
НСТ-тест спонтанный, активность, % NBT-spontaneous test, activity, %	4,25 (4,00-5,00)	9,91 (10,00-10,00) *	13,30 (15,00-15,00) *	8,21 (2,00-12,00)	7,16 (6,00-8,00) *	6,16 (5,00-7,00) *	5,16 (4,00-6,00) *	11,00 (8,00-11,00) *	7,30 (5,00-9,00) * #	7,33 (5,00-10,00) *
НСТ-тест спонтанный, интенсивность, у. е. NBT-spontaneous test, intensity, c. u.	0,05 (0,05-0,07)	0,15 (0,15-0,17) *	0,16 (0,19-0,19) *	0,08 (0,02-0,12)	0,07 (0,06-0,08) *	0,12 (0,09-0,18) *	0,09 (0,06-0,12) *	0,12 (0,09-0,12) *	0,09 (0,06-0,11) #	0,08 (0,05-0,11)
НСТ-тест индуцированный, активность, % NBT-induced test, activity, %	5,25 (4,00-6,00)	16,41 (8,00-22,00) *	7,71 (3,00-13,00)	10,80 (7,00-16,00) *	7,66 (7,00-9,00)	4,80 (4,00-5,00) *	4,66 (3,00-6,00) #	12,00 (9,00-18,00) *	4,41 (2,00-7,00)	8,83 (7,00-10,00) *
НСТ-тест индуцированный, интенсивность, у. е. NBT-induced test, intensity, c. u.	0,06 (0,06-0,06)	0,21 (0,11-0,26) *	0,11 (0,05-0,19)	0,11 (0,07-0,16) *	0,04 (0,03-0,05)	0,11 (0,08-0,15) *	0,08 (0,06-0,07)	0,17 (0,14-0,23) *	0,06 (0,02-0,08)	0,09 (0,08-0,11) *
Функциональный резерв (активность НСТ-теста) Functional reserve (activity of the NBT test)	1,23 (0,81-1,51)	1,67 (1,33-2,21)	0,62 (0,21-0,86) *	2,87 (0,58-5,51)	1,14 (0,87-1,51)	0,71 (0,44-0,83)	0,94 (0,75-1,16)	1,15 (0,12-0,12)	0,73 (0,21-0,87)	1,46 (0,81-2,00)
Функциональный резерв (интенсивность НСТ-теста) Functional reserve (intensity of the NBT test)	1,17 (0,85-1,00)	1,36 (1,52-1,61)	0,66 (0,26-1,00)	2,84 (0,58-5,51)	0,35 (0,00-0,51)	0,62 (0,00-0,83)	0,89 (0,63-1,16)	1,49 (1,55-1,55)	0,75 (0,26-1,00)	1,41 (0,72-2,20)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

(МНН: тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозе 20 мг/кг [6]. Озон в составе ОКС получали на специальной озонотерапевтической установке с деструктором озона УОТА-60-01-«Медозон» (ООО «МЕДОЗОН», Москва). Выводили крыс из эксперимента и оценивали показатели на 2-е, 4-е и 6-е сутки. Популяции лейкоцитов в крови определяли на геманализаторе, откалиброванном для крови крыс, ВС-2801Vet (Mindray, Китай) и подсчитывали в мазках крови, окрашенных гематоксилином и эозином. НСТ-редуцирующую способность нейтрофилов оценивали по интенсивности восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в диформаза. Поглощительную способность нейтрофилов оценивали по поглощению частиц латекса. Определение концентрации IL-17 проводили в гомогенатах области повреждения толстой кишки с помощью специфических тест-систем для крыс Bender Medsystems (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия). Обработка данных осуществлена с помощью IBM SPSS Statistics 19, статистически значимыми считали отличия при $p < 0,01$ с использованием критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Установлено, что на 2-е, 4-е и 6-е сутки ОИК в крови растет содержание лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов (табл. 1). На все сутки увеличивается поглощительная способность нейтрофилов (табл. 2). Активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста растет на 2-е и 4-е сутки, активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста – на 2-е и 6-е сутки, функциональный резерв нейтрофилов, оцениваемый по активности НСТ-теста, уменьшается к 4-м суткам (табл. 2). Концентрация IL-17 в области повреждения толстой кишки увеличивается на 2-е сутки ($12,13 \pm 0,39$ пг/мл; контроль $6,48 \pm 0,37$ пг/мл; $p < 0,01$), 4-е сутки ($18,47 \pm 0,46$ пг/мл; $p < 0,01$) и 6-е сутки ($27,59 \pm 2,88$ пг/мл; $p < 0,01$).

На 2-е сутки ОИК в крови в условиях применения озона в составе ОКС отмечается увеличение количества эозинофилов, общего количества нейтрофилов (преимущественно сегментоядерных), уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, количество моноцитов значимо не изменяется; увеличение активности фагоцитоза, снижение фагоцитарного числа, НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов без значимых изменений; концентрация IL-17 в области повреждения толстой кишки

без значимых изменений ($13,09 \pm 0,31$ пг/мл; $p > 0,01$) (табл. 1, 2). К 4-м суткам в крови общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов не имеют значимых различий с группой животных с ОИК; снижается поглощительная способность нейтрофилов, а НСТ-редуцирующая способность не имеет значимых различий с группой животных с ОИК; в области повреждения уменьшается концентрация IL-17 ($12,52 \pm 0,55$ пг/мл; $p < 0,01$) (табл. 1, 2). На 6-е сутки в крови зафиксировано снижение количества лейкоцитов, преимущественно лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, без значимых изменений поглощительная способность нейтрофилов, отмечено снижение активности индуцированного НСТ-теста; в области повреждения толстой кишки уменьшение концентрации IL-17 ($10,52 \pm 0,25$ пг/мл; $p < 0,01$) (табл. 1, 2).

Применение при ОИК 5-АСК приводит на 2-е сутки к снижению в крови количества лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и их поглощительной способности; активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста не имеют значимых различий с группой животных с ОИК (табл. 1, 2). На 4-е сутки в крови отмечено уменьшение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, снижение поглощительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов (табл. 1, 2). На 6-е сутки в крови наблюдается снижение общего количества лейкоцитов (лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов), снижение поглощительной способности и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови (табл. 1, 2). Концентрация IL-17 в области повреждения снижается на 4-е сутки ($10,32 \pm 0,35$ пг/мл; $p < 0,01$) и 6-е сутки ($7,25 \pm 0,71$ пг/мл; $p < 0,01$).

При сравнительном анализе эффектов озона и 5-АСК при ОИК установлено, что в условиях применения O_3 в отличие от применения 5-АСК на 2-е сутки в крови больше общее количество лейкоцитов (преимущественно сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов), выше активность и интенсивность фагоцитоза; на 4-е сутки в крови больше общее количество лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов), меньше интенсивность фагоцитоза, выше концентрация IL-17 в области повреждения толстой кишки; на 6-е сутки выше концентрация IL-17 в области повреждения (табл. 1, 2).

Полагаем, что применение озона в составе ОКС при ОИК и поступление с током крови озона в область повреждения в толстой кишке

изменяет редокс-статус и уменьшает площадь и интенсивность альтерации, что приводит к снижению миграции нейтрофилов и моноцитов в области повреждения, рекрутинга активированных нейтрофилов, моноцитов/макрофагов. В результате снижается синтез и секреция медиаторов воспаления, в том числе IL-17, а также IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 и, как следствие, снижается выраженность ответа острой фазы и системных воспалительных изменений в виде увеличения в крови количества моноцитов, нейтрофилов а также их поглотительной способности и НСТ-редуцирующей. Известно, что озон и его дериваты через изменение активности транскрипционного фактора NRF2 увеличивают синтез ферментов антиокислительной защиты [10, 12, 13].

Выводы

1. При оксазолон-индуцированном колите на 2-е, 4-е и 6-е сутки эксперимента в крови растет количество лимфоцитов, моноцитов, количе-

ство нейтрофилов и их поглотительная и НСТ-редуцирующая активность, растет концентрация IL-17 в области повреждения толстой кишки.

2. Внутривнутрибрюшинное применение озона в дозе 0,05 мг/кг каждые 24 ч при оксазолон-индуцированном колите приводит на 2-е и 6-е сутки к снижению в крови количества лимфоцитов, нейтрофилов и их поглотительной способности на 2-е и 4-е сутки, снижению НСТ-редуцирующей способности на 6-е сутки, снижению концентрации IL-17 в области повреждения толстой кишки на 4-е и 6-е сутки.

3. Эффекты применения при оксазолон-индуцированном колите озона по сравнению с эффектами применения 50 мг 5-АСК в составе ректальных суппозиторий каждые 12 ч менее выражены в отношении уменьшения количества в крови нейтрофилов, моноцитов на 2-е и 4-е сутки, поглотительной активности нейтрофилов крови на 2-е сутки, концентрации IL-17 в области повреждения толстой кишки на 4-е и 6-е сутки наблюдения.

Список литературы / References

1. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Огнева О.И. Иммунотропные эффекты куркумина в составе оригинальных ректальных суппозиторий при экспериментальной болезни Крона // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 483-496. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Ogneva O.I. Immunotropic effects of curcumin in the composition of original rectal suppositories in experimental Crohn's disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3. pp. 483-496. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IEO-1875.
2. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Астахова Л.В. Морфологические аспекты протекторного действия оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при экспериментальной болезни Крона // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2021. Т. 65, № 2. С. 67-77. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Astakhova L.V. Morphological aspects of the protective effect of the original rectal suppositories with turmeric extract in experimental Crohn's disease. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2021, Vol. 65, no. 2, pp. 67-77. (In Russ.)]
3. Осиков М.В., Бойко М.С., Симонян Е.В., Ушакова В.А. Иммунотропные эффекты витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиторий при экспериментальном язвенном колите / М.В. Осиков, // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 497-508. [Osikov M.V., Boyko M.S., Simonyan E.V., Ushakova V.A. Immunotropic effects of vitamin D3 in the composition of original rectal suppositories in experimental ulcerative colitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 497-508. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IEO-2176.
4. Пат. 2740060 РФ. Лекарственная форма для лечения и профилактики язвенного колита, содержащая пегилированную липосомальную форму эритропоэтина в форме суппозиторий, обладающая противовоспалительными и иммуномодулирующим действием / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, И.Р. Галева. Прим. 14.02.2020. [Pat. 2740060 RF. A dosage form for the treatment and prevention of ulcerative colitis containing a pegylated liposomal form of erythropoietin in the form of suppositories with anti-inflammatory and immunomodulatory effects / M.V. Osikov, E.V. Simonyan, I.R. Galeeva. Approx. 14.02.2020].
5. Fitzpatrick E., Holland O.J., Vanderlelie J.J. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int. Wound J.*, 2018, Vol. 15, no. 4, pp. 633-644.
6. Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015. Vol. 1, no. 2, pp. 154-170.
7. Manoto S.L., Maera M.J., Motaung S.K. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2018, Vol. 25, no. 4, pp. 672-679.

8. Na Y.R., Stakenborg M., Seok S.H., Matteoli G. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, Vol. 16, no. 9, pp. 531-543.
9. Osikov M.V., Boyko M.S., Fedosov A.A., Ilyinykh M.A. Effectiveness of experimental colitis therapy with original vitamin D3 rectal suppositories. *Int. J. Biomed.*, 2022, Vol. 12, no. 1, pp. 124-133.
10. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P.Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, Vol. 19, no. 8, pp. 477-489.
11. Weisshof R., El Jurdi K., Zmeter N., Rubin D.T. Emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Adv. Ther.*, 2018, Vol. 35, no. 11, pp. 1746-1762.
12. Wang Z., Zhang A., Meng W., Wang T., Li D., Liu Z., Liu H. Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. *Eur. J. Pharmacol.*, 2018, Vol. 835, pp. 82-93.
13. Yu G., Bai Z., Chen Z., Chen H., Wang G., Wang G., Liu Z. The NLRP3 inflammasome is a potential target of ozone therapy aiming to ease chronic renal inflammation in chronic kidney disease. *Int. Immunopharmacol.*, 2017, Vol. 43, pp. 203-209.

Авторы:

Осиков М.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Кайгородцева Н.В. — ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Osikov M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University; Head, Research Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Kaigorodtseva N.V., Assistant Professor, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Бойко М.С. — ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Boyko M.S., Assistant Professor, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Федосов А.А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Fedosov A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, N. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 15.05.2022
Отправлена на доработку 29.05.2022
Принята к печати 15.06.2022

Received 15.05.2022
Revision received 29.05.2022
Accepted 15.06.2022