

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Осиков М.В.^{1,2}, Кайгородцева Н.В.^{1,2}

Сравнительный анализ противовоспалительного действия озона и 5-аминосалициловой кислоты при экспериментальном колите

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,

454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

²ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница,

454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Введение. Уровень маркеров воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) имеет не только диагностическое и прогностическое значение, но важен и для оценки эффективности терапии. Побочные эффекты и рефрактерность базисных средств терапии ВЗК, включая производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), явились предпосылкой для оценки эффектов озона – плейотропного фактора регуляции гомеостаза. **Цель работы** – проведение сравнительного анализа противовоспалительного действия ректального применения озона и 5-АСК при оксазолон-индуцированном колите (ОИК).

Методика. На 73 крысах Wistar моделировали ОИК вначале накожным, затем ректальным применением оксазолон. В течение 6 сут применяли ректальные инсуффляции озона в дозе 0,1 мг/кг 1 раз в сутки или ректальные суппозитории с 50 мг 5-АСК 2 раза в сутки. Оценивали выраженность клинических симптомов по индексу активности болезни (DAI), морфологических признаков повреждения кишки – по индексу повреждения тканей (TDI). Определяли концентрацию кальпротектина в кале, содержание в крови лейкоцитов, С-реактивного белка, НСТ-редуцирующую способность нейтрофилов крови.

Результаты. При ОИК максимальное увеличение DAI и содержания кальпротектина в кале наблюдается на 6-е сут, НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови и количества в крови нейтрофилов и моноцитов – на 2-е сут, концентрации С-РБ в сыворотке крови и выраженности морфологических признаков повреждения в толстой кишке – на 4-е и 6-е сут. Применение озона на 4-е и 6-е сут снижает DAI, TDI, содержание кальпротектина в кале и концентрацию С-РБ в сыворотке; на 2-е, 4-е, 6-е сут снижает количество в крови лейкоцитов за счет лимфоцитов, ограничивает кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов крови; на 2-е сут увеличивает содержание кальпротектина в кале. Эффекты ректальных инсуффляций озона по сравнению с применением 5-АСК сопоставимы по данным DAI, TDI; менее выражены в отношении уменьшения размера язвенного дефекта на 2-е и 6-е сут, снижения концентрации в кале кальпротектина на 6-е сут, концентрации С-РБ в сыворотке и количества лейкоцитов в крови на 2-е, 4-е, 6-е сут; более выражены в отношении снижения НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови.

Заключение. Полученные результаты об эффективности ректального применения озона при ОИК в отношении клинических признаков, местных и системных проявлений воспалительного процесса в толстой кишке, полной или частичной сопоставимости показателей ответа острой фазы, клинико-морфологических эффектов озона с ректальным применением 5-АСК являются предпосылкой для дальнейшего изучения механизма противовоспалительного действия озона при ВЗК на доклиническом этапе и возможного применения локальной озонотерапии у больных язвенным колитом и болезнью Крона.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; оксазолон-индуцированный колит; воспаление; озон; 5-аминосалициловая кислота

Для цитирования: Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Сравнительный анализ противовоспалительного действия озона и 5-аминосалициловой кислоты при экспериментальном колите. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 91-100.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.91-100

Участие авторов. Осиков М.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Кайгородцева Н.В. – сбор и обработка материала, подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка материала, редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Осиков Михаил Владимирович, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.04.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Osikov M.V.^{1,2}, Kaygorodtseva N.V.^{1,2}**Comparative analysis of the anti-inflammatory effect of ozone and 5-aminosalicylic acid in experimental colitis**¹South Ural Medical University,
Vorovskogo St. 64, Chelyabinsk 454092, Russian Federation;²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
Vorovskogo St. 70, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

Introduction. The investigation of inflammatory markers in inflammatory bowel diseases (IBD) is both of diagnostic and prognostic value and important for the evaluation of therapy. Side effects and the refractoriness to basic therapy for IBD, including 5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives, have warranted evaluating the effects of ozone as a pleiotropic homeostasis-regulating agent. **The aim** of the study was to comparatively analyze the anti-inflammatory effects of ozone and 5-ASA when administered rectally to treat oxazolone-induced colitis (OIC).

Methods. OIC was induced in 73 Wistar rats by cutaneous followed by oral oxazolone. For 6 days, rectal insufflations of ozone were performed at a dose of 0.1 mg/kg once a day, or rectal suppositories containing 50 mg of 5-ASA were administered twice a day. The severity of clinical symptoms was assessed by the disease activity index (DAI). Morphological signs of intestinal damage were assessed by the tissue damage index (TDI). Calprotectin concentration in feces, number of blood leukocytes, C-reactive protein (CRP), and NBT-reducing ability of blood neutrophils were determined.

Results. In rats with OIC, the maximum increases in DAI and fecal calprotectin content were observed on the 6th day. The maximum increases in the NBT-reducing ability of blood neutrophils and the number of blood neutrophils and monocytes were observed on the 2nd day. The maximum serum concentration of CRP and the severity of morphological signs of damage in the colon were observed on the 4th and 6th days. The ozone treatment reduced DAI, TDI, calprotectin content in feces, and the serum concentration of CRP on the 4th and 6th days. On the 2nd, 4th, and 6th days, the ozone treatment reduced blood leukocytes at the expense of lymphocytes and limited oxygen-dependent metabolism of blood neutrophils. On the 2nd day of ozone treatment, there was an increased fecal content of calprotectin. The effects of rectal ozone insufflation were comparable with the effect of 5-ASA by DAI and TDI. These effects were less pronounced with regard to the decrease in ulcer size on the 2nd and 6th days, the decrease in the fecal concentration of calprotectin on the 6th day, the serum concentration of CRP, or the number of leukocytes in the blood on the 2nd, 4th, 6th day. The effects were more pronounced in relation to the decrease in the NBT-reducing ability of blood neutrophils.

Conclusion. The effectiveness of rectal ozone treatment in OIC in relation to clinical signs, local and systemic manifestations of the inflammatory process in the colon, complete or partial comparability of acute phase response rates, and clinical and morphological effects of ozone with rectal application of 5-ASA warrant further studying the mechanism of the anti-inflammatory effect of ozone in IBD at the preclinical stage and a possible use of local ozone therapy in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

Keywords: inflammatory bowel disease; oxazolone-induced colitis; inflammation; ozone; 5-aminosalicylic acid

For citation: Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V. Comparative analysis of the anti-inflammatory effect of ozone and 5-aminosalicylic acid in experimental colitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 91-100. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.91-100

Author's contribution: Osikov M.V. – research concept and design, text writing, editing; Kaygorodtseva N.V. – collection and processing of material, preparation of illustrative material, statistical processing of material, editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Osikov Mikhail Vladimirovich**, head., Department of Pathological Physiology, FSBEI HE SUSMU, Ministry of Health of Russia, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Kaygorodtseva N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>

Received 25.04.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

Введение

Воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) – в мире поражены более шести миллионов человек, заболеваемость не имеет тенденции к снижению, характеризуется «омоложением», тяжестью местных и внекишечных проявлений [1]. За последние 40 лет заболеваемость ВЗК увеличилась в 6 раз [2]. Этиология ВЗК включает факторы внешней среды (инфекционные агенты, использование антибиотиков и других лекарственных средств, особенности диеты, курение, и др.) в условиях наследственной предрасположенности и реализации генетического дефекта [3]. Показаны ассоциации ВЗК с дефектами в генах, отвечающих за функцию нейтрофилов и других факторов врожденного иммунитета. ВЗК-ассоциированный таксономический дисбиоз характеризуется снижением численности противовоспалительных бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и др.), увеличением адгезивно-инвазивных штаммов *E. coli*, колибактин-продуцирующих *E. coli*, и др. провоспалительных микроорганизмов [4]. В результате сложного взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов возникает дисрегуляция иммунного ответа в мукозоассоциированной лимфоидной ткани слизистой оболочки на измененную микробиоту кишечника и аутоантигены кишечной стенки при нарушении защитных механизмов интестинального барьера [5, 6]. ЯК и БК, прежде всего, характеризуются различной глубиной поражением стенки кишечника: трансмуральным при БК и на уровне слизистой оболочки при ЯК. Изучение локальных и системных маркеров воспалительного процесса при ВЗК имеет диагностическое и прогностическое значение, а также необходимо для оценки эффективности проводимой терапии.

Терапевтические подходы при ВЗК нацелены на редукцию воспалительного процесса и поддержание длительной ремиссии. Применяемые лекарственные средства включают производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), топические и системные кортикостероиды, иммуносупрессанты, биологические препараты [7, 8]. Среди средств базисной терапии ключевую позицию занимают препараты 5-АСК для ректального применения в виде суппозитория, суспензии и пены. Данные методы лечения ВЗК трудно назвать эффективными ввиду развития рефрактерности и целого спектра побочных явлений, обусловленных отсутствием селективности воздействия, несостоятельностью лиганд-рецепторных взаимодействий, низкой индукцией репаративных процессов и ряда других факто-

ров [9, 10]. Доказано, что треть пациентов с ВЗК рефрактерна к традиционной терапии, что диктует необходимость разработки новых противовоспалительных терапевтических подходов.

В этом отношении особое значение приобретают БАВ эндогенного происхождения [11–13]. Озон является плейотропным фактором регуляции гомеостаза, проявляет иммуномодулирующие, антигипоксические, биосинтетические и противовоспалительные свойства [14]. В клинической практике озонотерапия успешно применяется при ревматоидном артрите, остеоартрите, при хронических сосудистых, диабетических язвах и пролежнях, диабетической стопе [14, 15–17]. Ранее нами показано, что применение озона при экспериментальном колите ограничивает окислительную деструкцию липидов и белков в очаге повреждения толстой кишки [18]. **Цель работы** – проведение сравнительного анализа противовоспалительного действия ректального применения озона и 5-АСК при оксазолон-индуцированном колите.

Методика

Исследование выполнено в экспериментально-биологической клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на 73 крысах-самцах Вистар массой 240 ± 20 г. Работа выполнялась с соблюдением правил надлежащей лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.), Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях. Протокол исследования одобрен Этической комиссией университета. Методом простой рандомизации животных делили на группы: 1-я ($n=10$) – интактный контроль, 2-я ($n=21$) – животные с оксазолон-индуцированным колитом (ОИК), 3-я ($n=21$) – животные с ОИК, получающие ректальные инфузии O_3 , 4-я ($n=21$) – животные с ОИК, получающие ректально 5-АСК. Для анестезии применяли «Золетил 100» (Virbac Sante Animale) в дозе 20 мг/кг. ОИК моделировали двухэтапным применением 3%-го спиртового раствора оксазолон (4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолон-5-675 мкл/кг): 1-й этап – накожная сенсibilизация нанесением 675 мкл/кг оксазолон на межлопаточную область, 2-й – ректальное введение 675 мкл/кг препарата на глубину 7 см [19]. Озонокислородную смесь с концентрацией озона 2,5 мг/л получали на установке «УОТА-60-01» («Медозон», Россия) и вводили *per rectum* на глубину 7 см с помощью катетера (0,1 мг O_3 /кг массы) 1 раз в сутки в течение 6 сут. Ректальные суппозитории массой 0,3 г, содержащие 50 мг 5-АСК, готовили на основе ректаль-

ных суппозиториев «Салофальк» (МНН: Месалазин, «Doctor Falk Pharma GmbH», Германия) и применяли каждые 12 ч в течение 6 сут в соответствии с данными о периоде полувыведения 5-АСК из тканей кишки.

На 2-е, 4-е и 6-е сут моделирования ОИК животных выводили из эксперимента, забирали кровь из левого желудочка сердца, каловые массы, вырезали наиболее поврежденные фрагменты толстой кишки для морфологического исследования. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Индекс активности болезни (DAI) рассчитывали по шкале, адаптированной для крыс и включающей 3 параметра: массу тела, консистенцию каловых масс и наличие крови в кале, каждый из которых оценивали в балах от 0 до 4 [20]. Общее количество лейкоцитов в крови определяли на гематологическом анализаторе «BC-2800Vet» («Mindray», Китай), откалиброванном для крови крыс. Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов, выделенных из крови на двойном градиенте плотности фиколл-верографина, оценивали по интенсивности восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в диформазах. Рассчитывали активность НСТ-теста: спонтанного и индуцированного частицами монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистирольного латекса. Концентрацию С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке определяли с помощью специальной для крыс тест-системы («ElisaKit», Китай), содержание кальпротектина в супернатанте кала – с помощью тест-системы «Calprotectin Alpro» («Cloud-Clone Corp», Китай). Морфологические исследования проведены на микроскопе PrimoStar (CarlZeiss, Германия) с морфометрической установкой Pro150ES (Pixera Corporation, США). Определяли диаметр язвенного дефекта, плотность сосудистой сети. Для интегральной оценки повреждения толстой кишки рассчитывали индекс повреждения тканей (tissue damage index, TDI) от 0 до 6 с учетом лейкоцитарной инфильтрации, плотности сосудов и толщины стенки кишечника, площади повреждения, степени потери бокаловидных клеток [21]. Для статистической обработки использовали программу «IBM SPSS Statistics v.23». Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q₁; Q₃)», где Me – медиана, Q₁ и Q₃ – значение верхнего (25) и нижнего (75) квартиля. Проверку гипотез в группах проводили с помощью критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, значимыми считали отличия при $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони.

Результаты и обсуждение

При ОИК на 2-е сут наблюдения у животных снижалась масса тела, возрастало количество дефекаций

в сутки, консистенция кала становилась жидкой, в каловых массах фиксировалась кровь как при проведении бензидиновой пробы, так и визуально. На 4-е и 6-е сут клинические проявления становились более выраженными, что отражалось в увеличении DAI на 2-е, 4-е и 6-е сут, а также в статистически значимом ($p < 0,01$) прогрессирующем росте DAI со 2-х по 6-е сут. (таблица).

Отражением клинической картины при ОИК являются морфологические данные оценки состояния структур толстой кишки. На 2-е сут в очаге повреждения зафиксированы язвенные дефекты в пределах слизистой оболочки, собственная пластинка слизистой разрыхлена, ее непрерывность в проекции язвенных дефектов нарушена и утолщена за счет клеточной инфильтрации. Инфильтрат состоял преимущественно из лимфоцитов и нейтрофилов с примесью эозинофилов. Подслизистый слой был разрыхлен, резко утолщен за счет выраженного отека, отмечалась увеличенная плотность сосудистой сети (рис. 1, а). TDI варьировал от 2 до 3 ед. На 4-е и 6-е сут увеличение TDI происходило преимущественно за счет дальнейшего увеличения размера язвенного дефекта, плотности нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации, толщины стенки кишечника без дальнейшего значимого увеличения плотности сосудистой сети (рис. 2, а); Показатель TDI варьировал от 3 до 4 ед. и в динамике ОИК на 4-е и 6-е сут был выше, чем на 2-е. Нейтрофильная инфильтрация стенки кишки в области повреждения и активация функциональной активности нейтрофилов приводили к увеличению концентрации кальпротектина в каловых массах на 2-е, 4-е и 6-е сут с прогрессирующим, статистически значимым увеличением показателя со 2-х по 6-е сут. Увеличение содержания кальпротектина в кале является общепризнанным маркером нейтрофильного воспаления стенки кишечника [22].

Изменения в очаге повреждения, связанные с воспалительным процессом, нашли отражение в показателях ответа острой фазы в крови. На 2-е сут ОИК в крови увеличивалось количество лейкоцитов за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, повышалась активность спонтанного и индуцированного НСТ-теста нейтрофилов крови, увеличивалась концентрация С-РБ в сыворотке. На 4-е и 6-е сут ОИК наблюдалось увеличение количества лейкоцитов в крови за счет сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (только на 6-е сут). Наряду с этим, на 4-е и 6-е сут повышались концентрация С-РБ в сыворотке, активность спонтанного (только на 6-е сут) и индуциро-

Таблица/Table

Клинический статус и показатели выраженности воспалительного процесса при ОМК (Me (Q1; Q3))
 Clinical status and indicators of the severity of the inflammatory process in OIC (Me (Q1; Q3))

Показатели Indicator	Группа I Group I		Группа 2/ Group II		Группа 3/ Group III		Группа 4/ Group IV		
	2 сутки/ 2 day	6 сутки/ 6 day	4 сутки/ 4 day	6 сутки/ 6 day	2 сутки/ 2 day	4 сутки/ 4 day	2 сутки/ 2 day	4 сутки/ 4 day	6 сутки/ 6 day
DAI, баллы DAI, score	0		7,00 (5,00;7,00)*	11,00 (11,00;11,00)*	5,00 (4,00;5,00)*	4,00 (4,00;4,00)* #	4,00 (3,00;4,00)* #	4,00 (3,00;5,00)* #	3,00 (3,00;4,00)* #
Плотность сосудов, мм ² Vessel density, mm ²	12250,00 (10300,00; 14400,00)	17600,00 (17400,00; 19500,00)*	15650,00 (14500,00; 17800,00)*	17600,00 (17400,00; 19500,00)*	284502,00 (23100,00; 31300,00)*	18250,00 (17700,00; 18600,00)* #	19100,00 (17200,00; 23000,00)* #	26200,00 (23700,00; 28300,00)* #	28800,00 (19200,00; 30800,00)* #
Диаметр язвенного дефекта, мкм Ulcer defect diameter, μm	0	792,97 (397,97; 726,95)*	795,98 (691,97; 864,89)*	792,97 (439,97; 876,78)*	501,36 (483,32; 607,91)*	243,77 (179,63; 286,59)* #	273,96 (184,33; 463,61)* #	439,97 (381,25; 495,95)* #	184,21 (149,35; 194,97)* #
TDI, баллы TDI, score	0	3,00 (2,00;3,00)*	4,00 (3,00;4,00)*	4,00 (4,00;5,00)*	2,00 (2,00;3,00)*	2,00 (2,00;2,00)* #	2,00 (2,00;3,00)* #	3,00 (2,00;3,00)* #	1,00 (1,00;2,00)* #
Кальпротектин, нг/мл Calprotectin, ng/ml	0,13 (0,12;0,16)	2,31 (2,14;2,42)*	1,89 (1,76;1,98)* #	1,87 (1,82;1,91)*	1,75 (1,71;1,81)* #	1,57 (1,52;1,62)* #	1,51 (1,42;1,58)* #	0,94 (0,89;0,97)* #	0,84 (0,79;0,91)* #
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л WBC, • 10 ⁹ /l	4,96 (4,24;6,42)	18,71 (14,04; 19,28)*	14,78 (13,87; 15,66)*	14,81 (13,36; 15,41)*	11,46 (11,31; 12,41)* #	9,09 (8,03;10,07)* #	7,31 (6,92;8,01)* #	4,55 (4,31;6,31)* #	4,25 (3,71;4,87)* #
НФ, • 10 ⁹ /л NEUT, • 10 ⁹ /l	1,51 (1,34;1,71)	5,22 (2,63;6,63)*	2,41 (1,99;3,54)*	2,53 (1,93;5,14)*	5,06 (3,92;5,41)*	5,23 (3,33;7,52)* #	3,74 (2,91;4,11)*	1,34 (1,16;1,82)* #	1,47 (1,12;2,14)* #
ПЯН, • 10 ⁹ /л PNEU, • 10 ⁹ /l	0,02 (0;0,05)	0,34 (0,21;0,38)*	0 (0;0,05)	0,05 (0;0,08)	0 (0;0,12)*	0,5 (0;0,19)	0 (0;0,08)	0 (0;0,07)	0 (0;0,07)
СЯН, • 10 ⁹ /л SNEU, • 10 ⁹ /l	1,46 (1,34;1,65)	4,86 (2,41;6,14)*	2,41 (1,99;3,54)*	2,51 (1,61;5,14)*	4,87 (3,92;5,41)*	5,08 (3,33;7,32)* #	3,74 (2,91;4,01)*	1,34 (1,16;1,82)* #	1,47 (1,12;2,07)* #
ЭФ, • 10 ⁹ /л EOS, • 10 ⁹ /l	0,04 (0;0,04)	0 (0;0,05)	0,12 (0,05;0,12)*	0,17 (0,06;0,29)*	0,11 (0;0,12)	0* #	0,07 (0,05;0,08) #	0,09 (0,06;0,17) #	0,06 (0;0,17)
ЛПЦ, • 10 ⁹ /л LYM, • 10 ⁹ /l	2,88 (2,32;4,48)	11,21 (10,93; 12,58)*	12,21 (11,41; 13,19)*	11,98 (6,31;12,71)*	5,31 (5,21;7,61)* #	2,85 (2,21;4,41)* #	3,21 (2,21;3,31)* #	2,78 (2,01;2,81)* #	2,55 (2,27;3,02)* #
МЦ, • 10 ⁹ /л MON, • 10 ⁹ /l	0,26 (0,23;0,32)	0,64 (0,47;0,81)*	0,34 (0,14;0,41)	0,55 (0,36;0,75)*	0,51 (0,51;0,51)*	0,35 (0,25;0,41)	0,21 (0,21;0,41)* #	0,23 (0,15;0,25)	0,19 (0,17;0,25)* #

Продолжение таблицы см. на стр. 96.

Показатели Indicator	Группа 1 Group I		Группа 2/ Group II		Группа 3/ Group III		Группа 4/ Group IV		
	2 сутки/ 2 day	4 сутки/ 4 day	6 сутки/ 6 day	2 сутки/ 2 day	4 сутки/ 4 day	6 сутки/ 6 day	2 сутки/ 2 day	4 сутки/ 4 day	6 сутки/ 6 day
НСТ-тест спонт., акт-ть, % NST-test spont., active, %	4,51 (4,00;5,00)	15,00 (15,00; 15,00) *	8,51 (2,00;12,00)	7,51 (6,00;8,50)* #	5,50 (4,50;9,00)#	4,00 (4,00;6,00)	8,00 (8,00;11,00) * &	5,50 (5,00;9,00) * # ¥ &	4,00 (3,00;5,00) ¥ ¥ ¥
НСТ-тест инд., акт-ть, % NST-test ind., active, %	5,00 (4,00;6,00)	6,51 (3,00; 13,00)	10,00 (7,00;16,00) *	8,00 (7,50;8,50)* #	4,50 (4,00;5,50)£	4,00 (3,00;6,00) # £	9,00 (9,00;18,00) * &	4,00 (2,00;7,00) ¥	8,00 (7,00;10,00) * & ¥ ¥
С-РБ, пг/мл C-RP, pg/ml	95,06 (81,54; 110,95)	239,49 (192,62; 267,26) *	245,07 (136,27; 271,71)*	160,17 (134,22; 175,86) *	149,41 (120,65; 198,98)*#	84,64 (80,46; 104,35) # £ ££	124,88 (110,46; 146,38) * # &	98,94 (93,61; 104,35) # & ¥	78,21 (72,21; 85,17) # & ¥ ¥ ¥

Примечание. * – статистически значимые ($p < 0,01$) различия с группой 1; # – с группой 2; & – с группой 3; £ – с группой 3 на 2 сутки, ££ – с группой 3 на 4-е сут; ¥ – с группой 4 на 2-е сут, ¥¥ – с группой 4 на 4-е сут. НФ – нейтрофилы, ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы, СЯН – сегментоядерные нейтрофилы, ЭФ – эозинофилы, ЛЦ – лимфоциты, МЦ – моноциты.

Note. * – statistically significant ($p < 0.01$) differences with group 1; # – with group 2; & – with group 3; £ – with group 3 for the 2nd day, ££ – with group 3 for the 4th day; ¥ – with group 4 on day 2, ¥¥ – with group 4 on day 4. NEUT – neutrophils; PNEU – stab neutrophils; SNEU – segmented neutrophils; EOS – eosinophils; LYM – lymphocytes; MON – monocytes.

ванного НСТ-теста нейтрофилов крови. В динамике ОИК на 4-е и 6-е сут в крови общее количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов ниже ($p < 0,01$), чем на 2-е сут, количество эозинофилов и концентрация С-РБ в сыворотке выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сут.

Таким образом, на 2-е, 4-е и 6-е сут моделирования ОИК увеличивается индекс активности болезни DAI и индекс повреждения ткани толстой кишки TDI, возрастает количество лейкоцитов и НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов крови, повышается содержание кальпротектина в кале и концентрация С-РБ в сыворотке. Максимальная выраженность клинических проявлений и содержания кальпротектина в кале наблюдается на 6-е сут, морфологические признаки повреждения в толстой кишке и концентрация С-РБ – на 4-е и 6-е сут, максимальная НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов крови в индуцированном режиме и количество в крови нейтрофилов, моноцитов – на 2-е сут.

Клинико-морфологическая картина поражения толстой кишки, показатели ответа острой фазы при ОИК соответствуют изменениям при ВЗК у человека, что позволяет применять оксазолоновую модель колита для изучения патогенеза ВЗК и апробации новых терапевтических подходов к лечению [23].

Локальное применение O_3 при ОИК приводило к снижению выраженности клинических симптомов, значимому уменьшению DAI на 4-е и 6-е сут наблюдения без достижения значений в контрольной группе животных (**таблица**). Морфологическим отражением применения озона явилось уменьшение нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации в очаге повреждения, пролиферация столбчатого каемчатого эпителия слизистой оболочки в перифокальной зоне, существенное сокращение размеров очагов некроза и эпителизация поверхности, обращенной в просвет кишки – покрытие однорядным столбчатым эпителием (**рис. 1, б, 2, б**). На 4-е и 6-е сут ОИК уменьшается диаметр язвенного дефекта, увеличивается площадь распределения сосудов, снижается TDI – интегральный показатель повреждения ткани. Полагаем, что увеличение площади сосудистого русла отражает активацию неонангиогенеза и ускорение репаративных процессов в области повреждения.

Концентрация кальпротектина в кале увеличивалась на 2-е сут и снижалась на 4-е и 6-е сут, но на всех сроках наблюдения оставалась значимо выше, чем в группе интактных животных. Ранее нами показано, что ректальные инсуффляции озона при ОИК усиливают окислительную деструкцию белков и липидов в очаге повреждения толстой кишки на 2-е сут, что

обусловлено прямыми окислительными свойствами озона, его способностью выступать в роли прооксиданта [18, 24]. На начальных этапах воспаления озон активирует факторы транскрипции (HIF-1 α , NF- κ B) и повышает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [25]. Наряду с этим, обнаружены системные изменения в крови при ОИК в условиях ректального применения озона. Количество лейкоцитов в крови снижалось на 2-е, 4-е и 6-е сут преимущественно за счет лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов на 2-е сут, эозинофилов – на 4-е сут и моноцитов – на 6-е сут, на 4-е сут увеличивалось количество нейтрофилов в крови за счет сегментоядерных форм. Отметим, что общее количество лейкоцитов и нейтрофилов на 2-е, 4-е и 6-е сут, количество лимфоцитов и моноцитов на 2-е сут значимо отличалось от контрольной группы. Обнаружено снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови в спонтанном режиме на 2-е и 4-е сут, в индуцированном режиме – на 2-е и 6-е сут с полным восстановлением до значений группы интактных животных, кроме активности индуцированного НСТ-теста на 4-е сут. Концентрация в сыворотке С-РБ снижалась на 4-е и 6-е сут с полным восстановлением показателя до уровня интактных животных на 6-е сут ОИК.

Итак, при экспериментальном ОИК в условиях ректального применения озона на 4-е и 6-е сут наблюдения снижается выраженность клинических признаков по показателю DAI, выраженность мор-

фологических признаков повреждения толстой кишки по показателю TDI. Снижается содержание кальпротектина в кале и концентрация С-РБ в сыворотке; на 2-е, 4-е, 6-е сут снижается количество в крови лейкоцитов преимущественно за счет лимфоцитов, ограничивается кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов крови по показателям НСТ-редуцирующей способности; на 2-е сут в кале увеличивается содержание кальпротектина. Полагают, что противовоспалительные эффекты озона реализуются за счет активации транскрипционного фактора Nrf2, Nrf2-опосредованной Keap1-зависимой активации синтеза СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, гемоксигеназы, НАДФН-хиноноксидоредуктазы-1 и др. ферментов антиоксидантной защиты [26, 27]. Кроме этого, Nrf2 подавляет активность NF- κ B и продукцию провоспалительных цитокинов за счет прямых белок-белковых взаимодействий при умеренном окислительном стрессе под воздействием озона [28]. Данный эффект озона потенцируется ингибированием NLRP3 и ограничением синтеза IL-1 β и IL-18 [29].

На фоне применения 5-АСК при ОИК зафиксированы известные свойства данного противовоспалительного агента: на 2-е, 4-е, 6-е сут снижение содержания кальпротектина в кале, количества лейкоцитов в крови за счет нейтрофилов и моноцитов, концентрации в сыворотке С-РБ. Данные факты нашли отражение в клинико-морфологической картине: снижении DAI

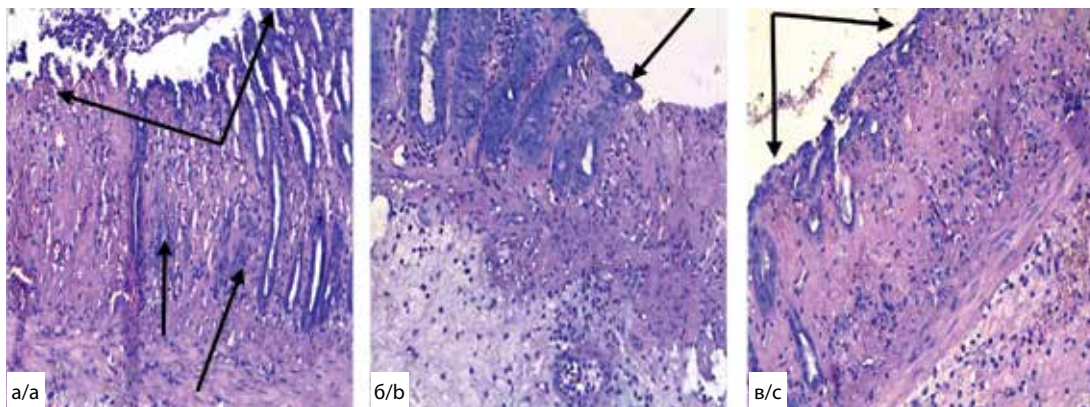


Рис. 1. Морфологические изменения в очаге повреждения толстой кишки на 2-е сут ОИК (окраска гематоксилин эозином, ув. 200): а) язвенный дефект (стрелки) слизистой оболочки толстого кишечника, нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация (стрелки); б) на фоне применения озона – начальные явления пролиферации столбчатого каемчатого эпителия слизистой оболочки (стрелка) в перифокальной зоне; в) на фоне применения 5-АСК – язвенный дефект слизистой оболочки (стрелки) в перифокальной зоне.

Fig. 1. Morphological changes in the lesion of the colon on the 2nd day of the OIC (staining hematoxylin with eosin, magnification x200): a) ulcerative defect (arrows) of the colon mucosa, neutrophil-lymphocytic infiltration (arrows); b) against the background of the use of ozone – the initial phenomena of proliferation of the columnar border epithelium of the mucous membrane (arrow) in the perifocal zone; c) against the background of the use of 5-ASA – an ulcerative defect of the mucous membrane (arrow) in the perifocal zone.

и TDI на 4-е и 6-е сут наблюдения, уменьшении размера язвенного дефекта на 2-е, 4-е, 6-е сут, увеличении площади распределения сосудов в очаге повреждения на 4-е и 6-е сут (рис. 1, в, 2, в). Отметим, что показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста нейтрофилов крови значимо не изменялись в условиях применения 5-АСК, но на 4-е и 6-е сут достигали значений в группе интактных животных.

Представляет интерес сравнительный анализ эффектов ректального применения озона и 5-АСК при ОИК. На 2-е сут ОИК не отмечено значимых различий между группами животных с применением озона и применением 5-АСК по выраженности клинических проявлений (показатель DAI), морфологическим признакам выраженности воспалительного процесса (показатель TDI) за исключением большего диаметра язвенного дефекта. В группе 3 было большее количество лейкоцитов в крови за счет лимфоцитов и моноцитов, выше концентрация С-РБ в сыворотке, ниже активность спонтанного и индуцированного НСТ-теста нейтрофилов крови. На 4-е сут при ОИК в условиях ректального применения озона по сравнению с 5-АСК диаметр язвенного дефекта в стенке кишки был меньше, в крови количество лейкоцитов и нейтрофилов, концентрация С-РБ выше; другие показатели, включая DAI и TDI, значимо не изменялись. На 6-е сут ОИК сравнение групп 3 и 4 выявило при применении озона больший диаметр язвенного дефекта и меньшую плот-

ность сосудов в очаге повреждения толстой кишки, более высокую концентрацию кальпротектина в кале, большее содержание в крови лейкоцитов за счет нейтрофилов, более высокую концентрацию в сыворотке С-РБ и более низкую активность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов крови.

Таким образом, при ОИК ректальные инсуффляции озона по сравнению с применением ректальных суппозиторий с 5-АСК оказывает равнозначный эффект на снижение выраженности клинических проявлений, морфологических признаков повреждения в толстой кишке за исключением уменьшения размера язвенного дефекта и концентрации кальпротектина в кале; системные признаки воспаления, включая количество в крови нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, концентрацию С-РБ уменьшаются более выражено при применении 5-АСК, а не озона; кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов крови снижается более значимо в условиях применения озона, а не 5-АСК.

Выводы

1. При ОИК в динамике 6-суточного наблюдения максимальная выраженность клинических проявлений и содержания кальпротектина в кале наблюдается на 6-е сут, морфологических признаков повреждения в толстой кишке и концентрации С-РБ в сыворотке – на 4-е и 6-е сут, максимальные НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов крови в индуцированном

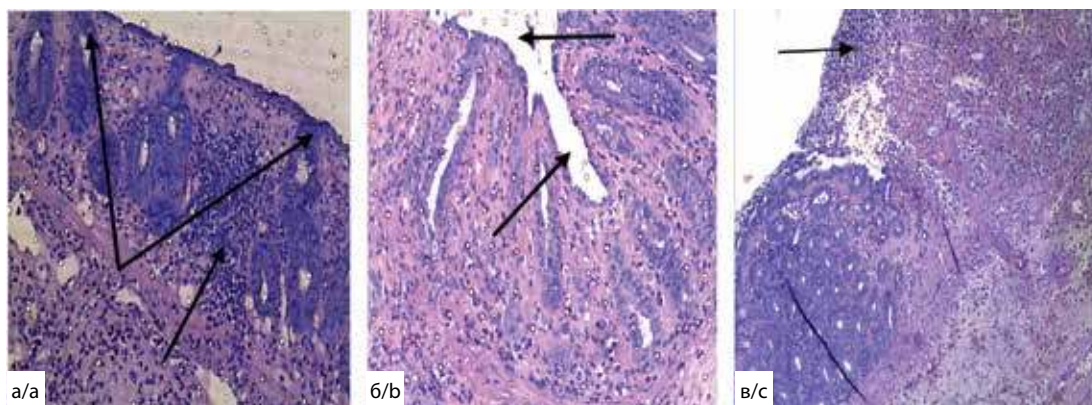


Рис. 2. Морфологические изменения в очаге повреждения толстой кишки на 6-е сут ОИК (окраска гематоксилин эозином, ув. 200): а) язвенный дефект (стрелки) слизистой оболочки толстой кишки, густая нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация (стрелка); б) на фоне применения озона – эпителизованный участок некроза слизистой оболочки толстой кишки (стрелки); в) на фоне применения 5-АСК – явления пролиферации столбчатого каемчатого эпителия слизистой оболочки в перифокальной зоне (стрелка).

Fig. 2. Morphological changes in the focus of damage to the colon on the 6th day of the OIC (staining hematoxylin with eosin, magnification x200): a) ulcerative defect (arrows) of the colon mucosa, dense neutrophil-lymphocytic infiltration (arrow); b) against the background of the use of ozone – epithelialized area of necrosis of the mucous membrane of the colon (arrows); c) (arrow).against the background of ozone application - epithelialized section of the colon mucosa.

режиме и количество в крови нейтрофилов, моноцитов — на 2-е сут.

2. При ОИК ректальные инсuffляции озона в дозе 0,1 мг/кг ежедневно приводят на 4-е и 6-е сут наблюдения к снижению выраженности клинических признаков по показателю DAI, морфологических признаков повреждения толстой кишки по показателю TDI, снижению содержания кальпротектина в кале и концентрации С-РБ в сыворотке. На 2-е, 4-е, 6-е сут инсuffляции озона приводят к снижению количества в крови лейкоцитов преимущественно за счет лимфоцитов, ограничению кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов крови, на 2-е сут — к увеличению содержания кальпротектина в кале.

3. Эффекты при ОИК ректальных инсuffляций озона по сравнению с эффектами применения каждые 12 ч ректальных суппозиторий с 50 мг 5-АСК сопоставимы в отношении клинико-морфологической картины по данным DAI, TDI; менее выражены в отношении уменьшения размера язвенного дефекта на 2-е и 6-е сут, снижения концентрации в кале кальпротектина на 6-е сут, концентрации С-РБ в сыворотке и количества лейкоцитов в крови на 2-е, 4-е, 6-е сут; более выражены в отношении снижения НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови.

Литература

(п.п. 1-6; 8-10; 15-17; 19-21; 23-29 см. References)

7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; 2(60): 7-29.
11. Осиков, М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Механизм влияния мелатонина на иммунный статус при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(6): 517-24. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-517-524>
12. Осиков, М.В., Давыдова Е.В., Абрамов К.С. Маркеры ремоделирования костной ткани при консолидации изолированного перелома бедренной кости в условиях системной озонотерапии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2021; 1: 64-70.
13. Осиков, М.В. Бойко М.С., Симонян Е.В. Выраженность ответа острой фазы при экспериментальном язвенном колите в условиях применения витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиторий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(4): 80-8.
14. Абрамов, К.С., Давыдова Е.В., Осиков М.В., Огнева О.И., Синицкий А.И. Динамика изменений показателей свободно-радикального окисления при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021. 65(1): 79-85. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.79-85>

18. Осиков М.В., Давыдова Е.В., Кайгородцева Н.В., Федосов А.А., Ильиных М.А., Савчук К.С., Воргова Л.В. Влияние ректального применения озона на интенсивность свободнорадикальной деструкции липидов и белков кишечника в динамике экспериментального колита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. 173.(1): 33-7. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-1-33-37>
22. Фадеева Н.А., Корнеева И.А., Князев О.В., Парфенова И. Биомаркеры активности воспалительного заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2018; 90(12): 107-11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000018>

References

1. Battistini C., Ballan R., Herkenhoff M.E., Saad S.M.I., Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1): 362. <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>
2. Binnatli Sh.A., Aleshin D.V., Kulikov A.E., Romanov R.I. Quality of life in patients operated on for ulcerative colitis (literature review). *Koloproktologiya*. 2019; 18(1(67)): 89-100. (in Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-89-100>
3. Seyed Tabib N.S., Madgwick M., Sudhakar P., Verstockt B., Korcsmaros T., Vermeire S. Big data in IBD: big progress for clinical practice. *Gut*. 2020; 69(8): 1520-32. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320065
4. Takahashi K., Nishida A., Fujimoto T., Fujii M., Shioya M., Imaeda H., et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016; 93(1): 59-65. doi: 10.1159/000441768
5. Ryan F.J., Ahern A.M., Fitzgerald R.S., Laserna-Mendieta E.J., Power E.M., Clooney A.G. et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2020 Mar 23; 11(1): 1512. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15342-5>
6. Schirmer M., Garner A., Vlamakis H., Xavier R.J. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(8): 497-511. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>
7. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D. I., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctologists for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*. 2017; 2(60): 7-29. (in Russian)
8. Feniouk B.A., Skulachev V.P. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Mitochondria-Targeted Antioxidants. *Curr Aging Sci*. 2017; 10(1): 41-8. doi: 10.2174/1874609809666160921113706
9. Maev I.V., Shelygin Y.A., Skalinskaya M.I., et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020; 75(1): 27-35. (in Russian). <https://doi.org/https://doi.org/10.15690/vramn1219>
10. Levine A., Sigall Boneh R., Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018; 67(9): 1726-38. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315866>
11. Osikov M.V., Gizinger O.A., Oгнева О.И. Mechanism of influence of melatonin on the immune status in experimental desynchronization under LED lighting conditions. *Meditsinskaya immunologiya*, 2015; 17(6): 517-24. (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-517-524>

12. Osikov M.V., Davydova E.V., Abramov K.S. Markers of bone tissue remodeling during consolidation of an isolated femoral fracture under conditions of systemic ozone therapy. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 1: 64-70. (in Russian). DOI 10.24075/vrgmu.2021.003
13. Osikov, M.V., Boyko, M.S., Simonyan, E.V. The severity of the acute phase response in experimental ulcerative colitis under the conditions of the use of vitamin D3 as part of the original rectal suppositories. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2021; 65(4): 80–8. (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.80-88>
14. Abramov K.S., Davydova E.V., Osikov M.V., Ogneva O.I., Sinitskiy A.I. Dynamics of Changes in Free Radical Oxidation Parameters in Isolated Fracture of the Femur under Systemic Ozone Therapy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2021; 65(1): 79-85. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.79-85. (in Russian)
15. Izadi M., Bozorgi M., Hosseine M.S., Khalili N., Jonaidi-Jafari N. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(48): 12505. doi:10.1097/MD.00000000000012505
16. Kushmakov R, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, Khan SA. Ozone therapy for diabetic foot. *Med Gas Res*. 2018; 8(3):111-5. doi: 10.4103/2045-9912.241076
17. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 2018; 8(3):103-110. doi: 10.4103/2045-9912.241075. PMID: 30319765; PMCID: PMC6178642.
18. Osikov M.V., Davydova E.V., Kaygorodtseva N.V., Fedosov A.A., Il'inykh M.A., Savchuk K.S., Vorgova L.V. Influence of rectal application of ozone on the intensity of free radical destruction of intestinal lipids and proteins in the dynamics of experimental colitis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2022; 173(1): 33-7. (in Russian) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-1-33-37>
19. Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 1(2): 154-70. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.006
20. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *J. Vis. Exp.* 2012; 60. doi: 10.3791/3678
21. Yao J., Lu Y., Zhi M., Hu P., Wu W., Gao X. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- γ /NFAT. *Mol Med Rep*. 2017; 16(6): 8315-22. doi: 10.3892/mmr.2017.7673
22. Fadeeva NA, Korneeva IA, Knyazev OV, Parfenov AI. Biomarkers of activity inflammatory bowel diseases. *Ther Archive*. 2018; 90(12): 107-11. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000018>
23. Hoving J.C., Keeton R., Höft M.A., Ozturk M., Otieno-Odhiambo P., Brombacher F. IL-4 Receptor-Alpha Signalling of Intestinal Epithelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages Plays a Redundant Role in Oxazolone Colitis. *Mediators Inflamm*. 2020; 4361043. doi: 10.1155/2020/4361043
24. Borrelli E., Bocci V.A. The use of ozone in medicine. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2018; 8. Corpus ID:21664410
25. Cenci A., Macchia I., La Sorsa V., Sbarigia C., Di Donna V., Pietraforte D. Mechanisms of Action of Ozone Therapy in Emerging Viral Diseases: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Advantages with Reference to SARS-CoV-2. *Front. Microbiol*. 2022; 13: 871645. doi: 10.3389/fmicb.2022.871645
26. Galìè M., Covi V., Tabaracci G., Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(16): 4009. doi: 10.3390/ijms20164009
27. Burke R., Chu C., Zhou G.D., Putluri V., Putluri N., Stading R.E., et al. Role of Human NADPH Quinone Oxidoreductase (NQO1) in Oxygen-Mediated Cellular Injury and Oxidative DNA Damage in Human Pulmonary Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:5544600. doi: 10.1155/2021/5544600
28. Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Donna V.D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(5): 389. doi: 10.3390/antiox9050389
29. Yu G., Bai Z., Chen Z., Chen H., Wang G., Wang G., et al. The NLRP3 inflammasome is a potential target of ozone therapy aiming to ease chronic renal inflammation in chronic kidney disease. *Int Immunopharmacol*. 2017; 43: 203-9. doi: 10.1016/j.intimp.2016.12.022

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск;

Кайгородцева Н.В., ассистент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск.