

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 26-32.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 26-32.

Научная статья
УДК 577.125:612.014.464:616.348-002-092.9
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-26-32

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

Михаил Владимирович Осиков¹, Наталья Васильевна Кайгородцева²

^{1,2} Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

¹ prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

² nkaigorodceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>

Аннотация

Введение. Процессы свободно-радикального окисления играют значимую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. **Цель работы** – изучить клинический статус, содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков в очаге повреждения толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите (ОИК) в условиях внутрибрюшинного применения озона. **Материалы и методы.** На крысах линии Wistar моделировали ОИК с использованием раствора оксазолон. Озонокислородную смесь (ОКС) вводили внутрибрюшинно один раз в сутки шесть дней. Клинику оценивали по индексу активности болезни (DAI), в гомогенате толстой кишки определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ). **Результаты.** При ОИК повышается DAI, в гомогенате толстой кишки увеличивается содержание в гептановой фазе уровня первичных и вторичных продуктов; в изопропанольной фазе увеличивался уровень вторичных продуктов и конечных продуктов. В условиях внутрибрюшинного применения озона снижается DAI, в гомогенате толстой кишки повышается на вторые сутки уровень изопропанолрастворимых первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ, снижается на шестые сутки уровень гептан- и изопропанолрастворимых первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ, на четвертые, шестые сутки снижаются ранние и поздние продукты ОМБ. Выявлена умеренная и заметная по шкале Чеддока связь между DAI и содержанием в гомогенате толстой кишки продуктов ПОЛ и ОМБ преимущественно на шестые сутки ОИК в условиях внутрибрюшинного применения озона. **Обсуждение.** Повышение содержания в очаге повреждения толстой кишки продуктов ПОЛ и ОМБ после применения озона, вероятно, обусловлено его опосредованным действием (через активацию АФК) и способностью выступать в роли окислителя липидов и белков клеток слизистой оболочки толстой кишки. **Выводы.** Зафиксированные при ОИК положительные эффекты внутрибрюшинного применения озона в составе ОКС являются основанием для дальнейшего исследования в изучении механизма протекторного действия озона с возможностью его применения в клинических условиях при воспалительных заболеваниях кишечника. **Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, экспериментальный колит, озон

Для цитирования: Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Влияние системного применения озона на окислительную модификацию липидов и белков в толстой кишке при экспериментальном колите. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):26-32. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-26-32>.

@ Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.

@ Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V.

EFFECT OF SYSTEMIC OZONE USE ON OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN THE COLON IN EXPERIMENTAL COLITISMikhail V. Osikov¹, Natalia V. Kaygorodtseva²^{1,2} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia¹ e-mail: prof.osikov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6487-9083² e-mail: nkaigorodceva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8403-8599**Abstract**

Introduction The processes of free radical oxidation play a significant role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. **The aim of the work** was to study the clinical status, the content of lipid peroxidation products, oxidative modification of proteins in the lesion of the colon in oxazole-induced colitis (OIC) under conditions of intraperitoneal application of ozone. **Materials and methods.** Wistar rats were modeled for OIC using oxazolone solution. Ozone-oxygen mixture (OX) was injected intraperitoneally once a day for six days. The clinic was assessed by disease activity index (DAI), the content of products of lipid peroxidation (LPO) and oxidative modification of proteins (OMB) was determined in colonic homogenate. **Results.** Under OIC DAI increases, the level of primary and secondary products in the heptane phase increases in the colonic homogenate; the level of secondary products and end products increased in the isopropanol phase. Under conditions of intraperitoneal application of ozone, DAI decreased, the level of isopropanol-soluble primary, secondary, final LPO products increased in colon homogenate on the 2nd day, the level of heptane- and isopropanol-soluble primary, secondary, final LPO products decreased on the 6th day, early and late LPO products decreased on the 4th, 6th day. We found a moderate and significant relationship on the Cheddock scale between DAI and the content of LPO and OMB products in the colonic homogenate mainly on day 6 of OIC under conditions of intraperitoneal application of ozone. **Discussion.** The increased content of LPO and OMB products in the lesion of the colon after the use of ozone is probably due to its mediated action (through the activation of ROS) and its ability to act as an oxidant of lipids and proteins of the cells of the mucosa of the colon. **Conclusions.** The positive effects of intraperitoneal application of ozone in OIC are the basis for further research in studying the mechanism of the protective effect of ozone with the possibility of further application in clinical conditions in inflammatory bowel diseases.

Keywords: lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, experimental colitis, ozone

For citation:

Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V. Effect of systemic ozone use on oxidative modification of lipids and proteins in the colon in experimental colitis. Ural medical journal. 2022;21(5):26-32. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-26-32>.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире констатируют увеличение количества больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона, ежегодно заболеваемость составляет 3–62 и 50–70 случаев на 100 тыс. населения соответственно [1, 2, 3]. В РФ в отличие от европейских стран большую часть составляют среднетяжелые и тяжелые формы ЯК со значительной протяженностью поражения [4]. ВЗК – полиэтиологичное заболевание, с ведущей ролью генетической предрасположенности и факторов окружающей среды [5]. Патогенез ВЗК полностью не изучен, пусковым фактором является иммунный ответ в генетически восприимчивом организме на антигены кишечной микрофлоры и измененной слизистой оболочки ЖКТ с поляризацией в сторону Th1-, Th2-зависимых реакций, дефицит Treg, активация моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и др. клеток [6]. Одним из ключевых механизмов повреждения в стенке толстой кишки при ВЗК является оксидативный стресс, связанный с продукцией активных форм кислорода (АФК) вследствие активации моноцитов/макрофагов, нейтрофилов тромбоцитов, эндотелиоцитов, а также дефицита

факторов антиоксидантной защиты [7, 8]. Оксидативный стресс при ВЗК приводит к окислительной модификации белков (ОМБ) и перекисному окислению липидов (ПОЛ) энтероцитов, изменению их функции и гибели, изменению состава микробиоты, расширению зоны вторичной альтерации и формированию хронического воспаления. АФК и производные их взаимодействия с липидами и белками (ОМБ и ПОЛ) могут являться маркерами повреждения толстой кишки, прогнозировать тяжесть заболевания и эффективность лечения, быть мишенями в поиске новых терапевтических и профилактических подходов к регуляции локального редокс-статуса при ВЗК [9–11]. Озон обладает выраженными полимодальными свойствами, интересен в плане применения в качестве регулятора редокс-статуса поврежденных тканей при воспалительных процессах любой этиологии [12]. Способы применения озона в виде озонированного физиологического раствора включают локальные, системные, интраперитонеальные введения, инфузии в полость рта, матку. [13]. В эксперименте системное применение озона у крыс в дозе 150 мг/кг оказывает положительный эффект при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диа-

бете, повышает концентрацию в крови инсулина и лептина за счет активации внутриклеточных сигнальных путей, в частности Nrf2-зависимых, и увеличения синтеза и активности глутатион-трансферазы [14]. У больных с печеночной недостаточностью различной тяжести продемонстрировано гепатопротекторное действие озона как при монотерапии, так и при комбинации озонотерапии с традиционными гепатопротекторами.

Цель работы – изучить клинический статус, содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков в очаге повреждения толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите в условиях внутрибрюшинного применения озона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 52 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г, соблюдая требования ухода и содержания животных в лаборатории, находящейся в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Животных методом простой рандомизации разделили на три группы: первая группа (n = 10) – интактный контроль; вторая группа (n = 21) – животные с оксазолон-индуцированным колитом (ОИК); третья группа (n = 21) – животные с ОИК на фоне внутрибрюшинного введения озонородной смеси (ОКС). Моделировали ОИК двухэтапным путем с помощью 3%-го спиртового раствора оксазолон (4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолон-5-он) (Sigma-aldrich, USA). На первом этапе сенсибилизировали кожу животного нанесением на выбритую область между лопаток 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолон. Второй этап

заклучался в ректальном введении 3%-го спиртового раствора оксазолон через полиэтиленовый катетер (ОАО «Синтез»; Россия) с внутренним диаметром 1,4 мм вкручивающимися движениями на глубину 7 см [15, 16]. Для анестезии вводили препарат Золетил-100 (МНН: тилетамин гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозе 20 мг/кг. ОКС получали на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01-Медозон (ООО «МЕДОЗОН», Москва). Забор ОКС производили непосредственно из клапана озонатора, вначале в специальный пластиковый мешок, а затем в шприц объемом 20 мл и медленно инъецировали 5,0 мл внутрибрюшинно ОКС с концентрацией озона 2,5 мг/л один раз в сутки в дозе 0,05 мг/кг в течение шести дней. Курсовая доза – 0,3 мг/кг. Внутрибрюшинная доставка считается парентеральным путем введения ввиду высокой васкуляризации брюшины [17]. Выводили животных из эксперимента на вторые, четвертые и шестые сутки. Оценку клинического статуса проводили ежедневно в соответствии со шкалой индекса активности болезни (disease activity index, DAI), разработанной Best W. et al. [18], адаптированной для оценки исследуемой патологии у крыс [19, 20]. Каждый параметр (потеря веса, консистенция стула и ректальное кровотечение) оценивали для каждой крысы по шкале от 0 до 4. С помощью бензидиновой реакции определяли наличие скрытой крови в каловых массах согласно описанию Hughes A. et al. [21].

10%-й гомогенат слизистой оболочки для оценки СРО в очаге повреждения толстой кишки готовили из проксимальной части ободочной кишки, размещали в охлажденный 0,1 М раствор фосфатного буфера (рН 7,4), затем около 100 мг ткани гомогенизировали в прозрачном механи-

Таблица 1

Индекс активности болезни (DAI) и содержание продуктов ПОЛ, ОМБ в гомогенате толстой кишки при ОИК (Ме (Q1; Q3))

Показатели	1-я группа (интактные)	2-я группа (ОИК)			3-я группа (ОИК+ОЗ)		
		2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
DAI, у.е.	0	5,0 (2,0; 8,0)*	8,0 (7,0; 12,0) *	12,0 (10,0; 12,0)*	6,0 (4,0; 7,0)*	3,0 (2,0; 3,0) **	1,0 (1,0; 1,0) **
ДК (г), е.и.о.	0,61 (0,55; 0,65)	0,78 (0,74; 0,80) *	0,74 (0,74; 0,77) *	0,77 (0,74; 0,77) *	0,78 (0,77; 0,86) *	0,62 (0,40; 0,72) #	0,49 (0,21; 0,62) #
КДСТ(г), е.и.о.	0,06 (0,05; 0,06)	0,09 (0,07; 0,10)*	0,21 (0,21; 0,22) *	0,12 (0,09; 0,13)*	0,15 (0,14; 0,17) **	0,09 (0,03; 0,14) #	0,04 (0,03; 0,05) #
ОШ (г), е.и.о.	0,01 (0,01; 0,01)	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,05) *	0,04 (0,03; 0,05) *	0,01 (0,01; 0,03)	0,01 (0,01; 0,02) #	0,01 (0,01; 0,02) #
ДК (и), е.и.о.	0,34 (0,32; 0,36)	0,52 (0,33; 0,85)	0,70 (0,52; 1,02) *	0,69 (0,43; 0,95) *	1,13 (0,78; 1,35) **	0,12 (0,1; 0,13) **	0,11 (0,11; 0,12) **
КДСТ (и), е.и.о.	0,31 (0,29; 0,32)	0,64 (0,47; 0,9) *	0,48 (0,38; 0,57) *	0,52 (0,47; 0,49) *	0,78 (0,5; 0,97) *	0,27 (0,2; 0,33) #	0,23 (0,1; 0,4) #
ОШ(и), е.и.о.	0,01 (0,01; 0,02)	0,08 (0,06; 0,09) *	0,18 (0,04; 0,30) *	0,12 (0,10; 0,18) *	0,18 (0,05; 0,42) **	0,02 (0,01; 0,03) #	0,01 (0,01; 0,01) #
ОМБ _{сумм} , у.е./г	120,6 (93,1; 138,3)	201,0 (182,0; 333,8) *	302,1 (286,7; 318,0) *	346,8 (296,2; 390,6) *	182,9 (165,2; 185,2) *	124,5 (122,5; 132,1) #	120,8 (117,3; 124,4) #
АДФГсумм, у.е./г	114,2 (102,9; 123,5)	182,9 (137,0; 254,6) *	281,4 (225,4; 322,8) *	318,3 (236,1; 396,9) *	168,2 (167,2; 172,3) *	113,2 (104,3; 115,2) #	111,9 (101,7; 123,9) #
КДФГсумм, у.е./г	10,2 (8,9; 10,4)	14,9 (12,0; 23,3) *	22,3 (14,1; 33,4) *	29,6 (18,8; 43,7) *	12,5 (11,3; 13,1) *	14,2 (13,7; 15,2) **	14,3 (11,5; 15,3) **

Примечание: * – значимые (p ≤ 0,01) различия по сравнению с 1-й группой, # – со 2-й группой. Приведено содержание продуктов ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта.

ческом гомогенизаторе (соотношение 1 : 10) при температуре не более 4° С в течение 3 мин., таким образом получали 1 мл гомогената. Продукты ПОЛ в гомогенате обнаруживали экстракционно-спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-56 («ЛОМО-Спектр», Санкт-Петербург, Россия) [22, 23]. Измеряли оптическую плотность каждой фазы при 220 нм (содержание изолированных двойных связей), 232 нм (содержание диеновых конъюгатов – ДК), 278 нм (содержание кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ), 400 нм (основания Шиффа – ОШ). Относительное содержание продуктов ПОЛ выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E232/E220 (ДК), E278/E220 (КД и СТ) и E400/E220 (ОШ). Содержание продуктов ОМБ в гомогенате определяли на спектрофотометре по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра и области видимого света [24]. Результат выражали в единицах оптической плотности на грамм белка (у.е./г).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 19 (SPSS: An IBM Company; США). Выборка представлена в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – значение нижнего квартиля, Q3 – значение верхнего квартиля. Оценку различий между группами выполняли при помощи критериев Краскелла – Уоллиса, Манна – Уитни. Для оценки связи между признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При ОИК у животных на вторые сутки появились характерные для ВЗК клинические признаки: у животных снижался вес, увеличивалась кратность дефекаций, каловые массы приобретали жидкую консистенцию с примесью крови, определяемой визуально и с помощью бензидиновой пробы, на шестые сутки нарастали клинические проявления, что приводило к прогрессивному нарастанию индекса DAI со вторых по шестые сут-

ки: показатели на четвертые сутки были больше ($p < 0,01$), чем на вторые сутки, а на шестые сутки больше, чем на вторые и четвертые сутки (табл. 1).

На вторые сутки оценивали продукты ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки в гептановой фазе липидного экстракта, в которых отмечается увеличение уровня первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ) продуктов; в изопропанольной фазе липидного экстракта нарастает содержание КД и СТ, ОШ продуктов ПОЛ (табл. 1). На четвертые, шестые сутки ОИК обнаружено в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстой кишки увеличение ДК, КД и СТ, ОШ, то есть соответственно первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. При ОИК в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки отмечено увеличение суммарного содержания продуктов ОМБ на вторые, четвертые и шестые сутки за счет ранних и поздних интермедиатов, то есть соответственно АДНФГ и КДНФГ (табл. 1).

В динамике ОИК содержание в гептановой фазе липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстой кишки вторичных продуктов ПОЛ на четвертые сутки выше ($p < 0,01$), чем на вторые и шестые сутки, содержание первичных и конечных продуктов на вторые сутки не отличается ($p > 0,05$) от четвертых и шестых суток, а на четвертые сутки не отличается ($p > 0,05$) от шестых суток; в изопропанольной фазе липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстой кишки содержание первичных продуктов на четвертые сутки выше ($p < 0,01$), чем на вторые сутки и не отличается ($p > 0,05$) от шестых суток, содержание вторичных продуктов на вторые сутки выше ($p < 0,01$), чем на четвертые сутки и не отличается ($p > 0,05$) от шестых суток, содержание конечных продуктов на четвертые сутки выше ($p < 0,01$), чем на вторые и шестые сутки. В динамике ОИК суммарное содержание в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки продуктов ОМБ, а также содержание ранних и поздних продуктов ОМБ на четвертые сутки выше ($p < 0,01$), чем на вторые сутки, а на шестые сутки выше ($p < 0,01$), чем на четвертые сутки.

Таким образом, при ОИК наряду с прогрессив-

Таблица 2

Корреляция между содержанием продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате толстой кишки и показателем DAI при ОИК в условиях применения озона

Показатели	3-я группа (ОИК+О, внутрибрюшинно)		
	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
ДК (г), е.и.о.	$r = 0,16$	$r = 0,32$	$r = 0,42 *$
КДСТ (г), е.и.о.	$r = 0,03$	$r = 0,28$	$r = 0,45 *$
ОШ (г), е.и.о.	$r = 0,14$	$r = 0,23$	$r = 0,38 *$
ДК (и), е.и.о.	$r = -0,22$	$r = 0,51 *$	$r = 0,60 *$
КДСТ (и), е.и.о.	$r = -0,10$	$r = 0,23$	$r = 0,56 *$
ОШ (и), е.и.о.	$r = -0,25$	$r = 0,52 *$	$r = 0,65 *$
ОМБ _{сумм} , у.е./г	$r = 0,03$	$r = 0,41 *$	$r = 0,68 *$
АДНФГ _{сумм} , у.е./г	$r = 0,14$	$r = 0,31$	$r = 0,50 *$
КДНФГ _{сумм} , у.е./г	$r = -0,08$	$r = 0,32$	$r = 0,36$

Примечание: * – значимые ($p < 0,05$) связи.

ным нарастанием тяжести клинических признаков поражения толстого кишечника от вторых к шестым суткам происходит нарастание продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки, максимальное содержание на четвертые и шестые сутки наблюдения увеличения продуктов ПОЛ выявлено в изопропанольной фазе липидного экстракта слизистой толстого кишечника, которая богата фосфолипидами клеточных мембран, и в гептановой фазе, содержащей триглицериды. Дополнительное повреждение, расширение зоны вторичной альтерации, гибель клеток толстой кишки, возможно, обусловлены оксидативным стрессом, повышенной продукцией АФК в условиях дефицита ферментов антиоксидантной защиты. Используемая модель ОИК позволяет применять ее для изучения механизмов развития ВЗК, эффективности проводимой терапии и возможных методов коррекции.

Внутрибрюшинная инсуффляция ОКС при ОИК приводила к снижению выраженности клинических признаков поражения толстого кишечника, что проявилось в значимом уменьшении DAI на четвертые и шестые сутки наблюдения, но без достижения значений в контрольной группе (табл. 1). В гомогенате слизистой оболочки толстой кишки на вторые сутки эксперимента в гептановой фазе липидного экстракта увеличивалось содержание вторичных продуктов, в изопропанольной фазе – первичных и конечных продуктов ПОЛ, на четвертые и шестые сутки в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта снижалось содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. В гомогенате слизистой оболочки толстой кишки содержание ранних и поздних продуктов ОМБ, суммарное содержание продуктов ОМБ снижалось на четвертые и шестые сутки эксперимента. Отметим, что при ОИК в условиях применения озона по сравнению с интактными животными показатель DAI, а также содержание поздних продуктов ОМБ на вторые, четвертые, шестые сутки были значимо выше, а содержание первичных, вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта, а также суммарное содержание продуктов ОМБ, содержание ранних продуктов ОМБ на вторые сутки ОИК было значимо выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение содержания в очаге повреждения толстой кишки продуктов ПОЛ и ОМБ после применения озона может быть обусловлено его опосредованным действием (через активацию других АФК) и способностью выступать в роли окислителя липидов и белков клеток слизистой оболочки толстой кишки. По данным литературы, в энтероцитах и других клетках стенки толстой кишки озон активирует транскрипционный фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2) [25]. С Nrf2 при ОИК может быть связана цитопротекция и ограничение продукции АФК и азота за счет активации синтеза ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, гемоксидазы-1 и др.) в эндотелиоцитах, моноцитах, а также опосредованно – через митохон-

дриальный биогенез и увеличение содержания HSP-70. Кроме того, через Nrf2 озон может снижать транскрипционную активность NF-κB и, как следствие, продукцию IL-1, IL-6, TNF-α, iNOS, что, в свою очередь, ограничивает выраженность воспалительных реакций, НАДФН-оксидазную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, продукцию АФК и азота [26]. Суммарным эффектом указанных механизмов действия озона является снижение содержания продуктов ПОЛ и ОМБ на четвертые и шестые сутки ОИК.

Полагаем, что ПОЛ- и ОМБ-ограничивающий эффект озона при ОИК имеет значение в уменьшении площади вторичной альтерации в очаге повреждения толстой кишки, а также изменении вектора воспалительных реакций с альтернативных и сосудисто-экссудативных на реакции пролиферации, восстановления поврежденных тканей и, как следствие, приводит к снижению выраженности клинических признаков. При анализе корреляции ОИК в условиях применения озона установлена прямая связь между DAI и содержанием продуктов ПОЛ и ОМБ в слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки. На четвертые сутки это отразилось в умеренной по шкале Чеддока прямой связи в отношении первичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, суммарном содержании продуктов ОМБ. На шестые сутки зафиксирована умеренная прямая связь с первичными, вторичными и конечными продуктами ПОЛ в гептановой фазе, а также заметная прямая связь с первичными, вторичными и конечными продуктами ПОЛ в изопропанольной фазе, суммарным содержанием продуктов ОМБ, содержанием ранних продуктов ОМБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ОИК на вторые, четвертые и шестые сутки у крыс зафиксированы клинические признаки, характерные для ВЗК, прогрессивное повышение DAI, в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки увеличивается содержание первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта преимущественно на четвертые и шестые сутки, увеличивается содержание ранних и поздних продуктов ОМБ на вторые, четвертые и шестые сутки. Внутрибрюшинные инсуффляции озона в дозе 0,05 мг/кг в сутки приводят к снижению и частичному восстановлению DAI на четвертые и шестые сутки, увеличению содержания вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе на вторые сутки, снижению и полному восстановлению содержания первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах на четвертые и шестые сутки, снижению содержания продуктов ОМБ на четвертые и шестые сутки с полным восстановлением ранних и частичным восстановлением содержания поздних продуктов ОМБ. Установлено, что выраженность клинических проявлений при ОИК в условиях применения озона ослабевает по мере снижения содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате очага повреждения толстой кишки преимущественно на шестые сутки эксперимента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bek S., Nielsen J.V., Bojesen A.B. et al. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(6):554–567. <https://doi.org/10.1111/apt.13736>.
2. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>.
3. Su H.J., Chiu Y.T., Chiu C.T. et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(7):1083–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.005>.
4. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. с соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
5. Himuro H. The effect of ozone on colonic epithelial cells. *Kurume Med J.* 2018;64(4):75–81. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS644002>.
6. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(1):6–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>.
7. Alzogaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19(39):6540–6547. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i39.6540>.
8. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:4535194. <https://doi.org/10.1155/2017/4535194>.
9. Assadsangabi A., Evans C.A., Corfe B.M., Lobo A. Application of Proteomics to Inflammatory Bowel Disease Research: Current Status and Future Perspectives. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:1426954.
10. Titz B., Gadaleta R.M., Lo Sasso G. et al. Proteomics and Lipidomics in Inflammatory Bowel Disease Research: From Mechanistic Insights to Biomarker Identification. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2775–2796. <https://doi.org/10.3390/ijms19092775>.
11. Ashton J.J., Mossotto E., Ennis S., Beattie R.M. Personalising medicine in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):56–69. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.03>.
12. Mittal M., Siddiqui M.R. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2014;20(7):1126–1167.
13. Bocci V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Archives of medical research.* 2006;37:425–435.
14. Siniscalco D., Trotta M.C., Brigida A.L. et al. Intraperitoneal Administration of Ozone/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology (Basel).* 2018;7(1).
15. Bai Z., Li H., Guo X. et al. Successful treatment of acute-on-chronic liver failure and hemolytic anemia with hepatoprotective drugs in combination with intravenous ozone without steroids: A case report. *Intractable & rare diseases research.* 2018;7(3):204–208.
16. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. СПб.: 2012.
17. Turner P.V., Brab Th., Pekow C., Vasbinde M.A. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011;50(5):600–613.
18. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology.* 1976;70(3):439–444.
19. Cooper H.S., Murthy S.N., Shah R.S., Sedergran D.J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Laboratory investigation.* 1993;69(2):238–249.
20. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of visualized experiments.* 2012;60. <https://doi.org/10.3791/3678>.
21. Hughes A. A simplified benzidine test with an evaluation of some faecal occult blood tests. *British medical journal.* 1952;2(4791):970–975.
22. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. Челябинск: ЧелГПУ; 2000. 167 с.
23. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ. *Вопросы медицинской химии.* 1991;4:92–93.
24. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: метод, рекомендации / РИОязГМУ; сост.: М.А. Фомина. Рязань, 2014. 60 с.
25. Viebahn-Haensler R., León Fernández O.S. Ozone in medicine. The low-dose ozone concept and its basic biochemical mechanisms of action in chronic inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):7890. <https://doi.org/10.3390/ijms22157890>.
26. Wang Z., Zhang A., Meng W. et al. 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;835:82–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.059>.

Сведения об авторах:

М. В. Осиков – доктор медицинских наук, профессор;
Н. В. Кайгородцева – ассистент кафедры.

Information about the author

M. V. Osikov – Doctor of Science (Medicine),
Professor;
N. V. Kaygorodtceva – Department Assistant.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза Эксперимент выполняли с соблюдением правил 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.

Ethics approval The experiment was performed in compliance with the rules of laboratory practice (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 199n from 01.04.2016), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the EU on the protection of animals used for scientific purposes.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 18.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 18.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.