



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-6

УДК 616.348-002.44-085.243-092.9

Влияние даларгина на содержание матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ в толстом кишечнике мышей с экспериментальным язвенным колитом

А.Ю. Ляшев , Г.С. Маль , Е.Б. Артюшкова , М.А. Баланина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: А.Ю. Ляшев (andr.liashev@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Язвенный колит – хроническое, мультифакториальное заболевание, развитие которого определяется нарушениями микробиоты толстого кишечника, неправильным питанием, неадекватным иммунным ответом на патогенную и комменсальную микрофлору на фоне генетической предрасположенности, имеющее важное социальное значение. Показано повышение содержания матричных металлопротеиназ в плазме и ткани ободочной кишки при язвенном колите. Важное значение в развитии воспаления в толстом кишечнике имеют матричные металлопротеиназы-2, 9 и тканевой ингибитор металлопротеиназ-2. Существующие методы лечения язвенного колита недостаточно эффективны. Даларгин обладает уникальной совокупностью свойств, что делает перспективным его применение при лечении язвенного колита. **Цель исследования:** Изучение влияния даларгина на концентрацию матричной металлопротеиназы-2, матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 в медиальном отделе ободочной кишки мышей с экспериментальным язвенным колитом. **Материалы и методы:** Язвенный колит у мышей Balb/C моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия в кипяченой воде на 5 суток. На 5, 7 и 28 сутки эксперимента в гомогенате медиального отдела ободочной кишки определяли содержание матричных металлопротеиназ-2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-2. Даларгин вводили подкожно в дозе 100 мкг/кг в течение 7 суток. **Результаты:** Установлено повышение содержания матричных металлопротеиназ-2 и 9, а также тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 в стенке толстого кишечника мышей с язвенным колитом на 5 и 7 сутки эксперимента. При хроническом язвенном колите только концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 была достоверно выше, чем у интактных мышей. Применение даларгина приводило к снижению концентрации матричных металлопротеиназ-2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 в острый период болезни. При хроническом язвенном колите введение даларгина уменьшало концентрацию тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 в стенке медиального отдела ободочной кишки. **Заключение:** Даларгин снижал содержание

матричных металлопротеиназ-2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 в стенке толстого кишечника мышей с язвенным колитом на 5 и 7 сутки эксперимента. Указанный эффект был выше, чем у сульфасалазина, широко применяемого при лечении язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит; даларгин; матричная металлопротеиназа-2; матричная металлопротеиназа-9; тканевой ингибитор металлопротеиназ-2

Для цитирования: Ляшев АЮ, Маль ГС, Артюшкова ЕБ, и др. Влияние даларгина на содержание матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ в толстом кишечнике мышей с экспериментальным язвенным колитом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(4):563-577. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-6

Effect of dalargin on the content of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in the colon of mice with experimental ulcerative colitis

Andrei Yu. Liashev , Galina S. Mal , Elena B. Artyushkova ,
Mariya A. Balanina 

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

Corresponding author: Andrei Yu. Liashev (andr.liashev@yandex.ru)

Abstract

Background: Ulcerative colitis is a chronic, multifactorial disease, the development of which is stimulated by disturbances in the microbiota of the colon, poor nutrition, an inadequate immune response to pathogenic and commensal microflora, against a background of genetic predisposition, and has important social implications. Increased levels of matrix metalloproteinases in plasma and colon tissue has been shown in ulcerative colitis. Matrix metalloproteinases-2, 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 are important in the development of inflammation in the colon. Existing methods of treating ulcerative colitis are not effective enough. Dalargin has a unique combination of effects, that's why its administration is promising in the treatment of ulcerative colitis. **The aim of the study:** To investigate dalargin effect on the concentrations of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in the medial colon of mice with experimental ulcerative colitis. **Materials and methods:** Ulcerative colitis in Balb/C mice was simulated by replacing drinking water with a 5% solution of dextran sodium sulfate in boiled water for 5 days. On the 5th, 7th and 28th days of the experiment, the content of matrix metalloproteinases-2 and 9, tissue inhibitor of metalloproteinases-2, was measured in the homogenate of the medial section of the colon. Dalargin was administered subcutaneously at a dose of 100 mcg/kg for 7 days. **Results:** An increase in the content of matrix metalloproteinases-2 and 9, as well as tissue inhibitor of metalloproteinases-2, was established in the colon wall of mice with ulcerative colitis on the 5th and 7th days of the experiment. In chronic ulcerative colitis, only tissue inhibitor of metalloproteinases-2 levels were significantly higher than in naive mice. The administration of dalargin caused a decrease in the concentration of matrix metalloproteinases-2 and 9, a tissue inhibitor of metalloproteinases-2, during the acute period of the disease. In chronic ulcerative colitis, administration of dalargin decreased the concentration of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in the wall of the medial section of the colon.

Conclusion: Dalargin reduced the content of matrix metalloproteinase-2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in the colon wall of mice with ulcerative colitis on the 5th and 7th days of the experiment. This effect was higher than sulfasalazine one, which is widely used in the ulcerative colitis treatment.

Keywords: ulcerative colitis; dalargin; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2

For citation: Liashev AYu, Mal GS, Artyushkova EB, et al. Effect of dalargin on the content of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in the colon of mice with experimental ulcerative colitis. Research Results in Biomedicine. 2024;10(4):563-577. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-6

Введение. Язвенный колит (ЯК) – хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание, возникновение и развитие которого определяются нарушениями микробиоты толстого кишечника, неправильным питанием, неадекватным иммунным ответом на патогенную и комменсальную микрофлору на фоне генетической предрасположенности [1, 2, 3]. В 2023 году в мире было установлено 5 миллионов случаев развития ЯК, и отмечается стойкая тенденция увеличения распространенности этого заболевания, особенно в странах Восточной Европы, включая Россию, и Юго-Восточной Азии [4]. Высокая социальная значимость ЯК определяется следующими особенностями развития заболевания: 1) первый пик заболеваемости наблюдается у молодых людей в возрасте 20-40 лет; 2) прогрессирование ЯК сопровождается высокой вероятностью развития тяжелых осложнений и инвалидизации пациентов; 3) до настоящего времени отсутствуют эффективные методы терапии ЯК, позволяющие добиться стойкой ремиссии заболевания [3]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению различных аспектов этого заболевания, этиология и патогенетические механизмы ЯК, остаются недостаточно выясненными.

В последние годы расширились представления о роли микробиоты кишечника в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Показано, что персистирующие возбудители при нарушении защитных свойств слизистой кишечника и повышении ее проницаемости способны проникать

из просвета кишечника в кровеносные и лимфатические сосуды, вызывая нарушение иммунного ответа с формированием хронического воспалительного процесса [5]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время ни один из микроорганизмов не идентифицирован как возбудитель ЯК [3]. Развитие ЯК объясняют воздействием комплекса средовых и генетических факторов, вызывающих нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстого кишечника, что приводит к пенетрации патогенной и комменсальной микрофлоры из просвета кишечника в его слизистую оболочку и подслизистый слой [1, 2]. Бактериальные антигены вызывают активацию нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов, прежде всего, CD8+IL-17+ клеток, что приводит к развитию хронического воспаления, сопровождающегося формированием язв и разрушением крипт слизистой оболочки толстого кишечника [1, 2].

В настоящее время общепризнано, что отсутствуют надежные критерии, позволяющие диагностировать заболевание на ранних стадиях, а существующие методы лечения ЯК недостаточно эффективны. Как показывают многочисленные исследования, одним из возможных информативных маркеров развития воспаления в стенке толстого кишечника являются матриксные металлопротеиназы (ММП) [6].

ММП представляют собой семейство, включающее более 20 цинк-зависимых эндопroteаз, основными функциями которых являются участие в регуляции дифференцировки, пролиферации клеток, апоптозе и

ангиогенезе [7]. ММП выступают как внутри- и внеклеточные биологически активные молекулы, контролируемые ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса путем разрушения его основных компонентов: коллагена, эластина, фибронектина, а также регулирование активности репаративных процессов [7]. Активность ММП контролируется специальными белками - тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). В настоящее время установлено 4 ТИМП: 1, 2, 3, 4, при этом действие их в отношении различных ММП неспецифично [6, 7]. Известно, что ММП играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой и акушерской патологии, опухолей, воспалительных заболеваний [6, 8, 9]. Усиление экспрессии ММП и ТИМП наблюдается при развитии таких воспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз и хроническая обструктивная болезнь легких. На клеточном уровне транскрипция ММП и ТИМП регулируется факторами роста, цитокинами, взаимодействием клеток и внеклеточного матрикса [10]. Повышение содержания ММП и ТИМП индуцирует активацию сигнальных путей, включая фосфоинозитид-3-киназу/протеинкиназу В, митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), ядерный фактор κ B, усилитель легкой каппа-цепи активированных В-клеток (NF- κ B), протоонкоген *jun* - протоонкоген/*fos* белок-активатор 1 (Jun-Fos/AP-1) [10].

В толстом кишечнике в условиях физиологического покоя концентрация ММП низкая, но при развитии острого воспаления она значительно повышается, что приводит к нарушению барьерной функции слизистой толстого кишечника вследствие разрушения межклеточного вещества, включая муцины и клаудины [7]. Установлено увеличение концентрации различных ММП в стенке толстого кишечника, как в экспериментальных исследованиях [7], так и у пациентов с ЯК [10]. Особый интерес исследователей вызывают ММП-2 и ММП-9 [11, 12]. ММП-2 и ММП-9 - желатиназы, регулирующие различные звенья патогенеза ЯК [6].

Показано, что ММП-2 участвует в ремоделировании коллагеновых структур, предупреждает развитие нейтрофильной инфильтрации и фиброза в ткани толстого кишечника [7]. ММП-9 помимо участия в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, стимулирует развитие нейтрофильной инфильтрации при воспалении, нарушает репаративные процессы в эпителии, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает активацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, трансформирующего фактора роста- β) [7]. Некоторые авторы подчеркивают ключевую роль ММП-9 в прогрессировании ЯК [12]. Также показано, что увеличение концентрации ММП-9 в плазме крови коррелирует с тяжестью ЯК [11, 12]. ТИМП-2 оказывает ингибирующее действие на активность ММП-2, ММП-9 и ММП-14 [10].

Учитывая важную роль ММП в развитии ЯК, изучение влияния фармакологических препаратов, применяемых для лечения ЯК, на активность ММП при воспалении толстого кишечника, представляет несомненный интерес.

Даларгин был предложен как противовоспалительный препарат, но в настоящее время используется в лечении панкреатита [13]. Ранее показано, что он обладает антиоксидантным, иммуномодулирующим действием, оказывает стимулирующее влияние на репаративные процессы при повреждении. Противовоспалительное действие даларгина связывают с его эффектом на макрофаги, фибробласты, что приводит к усилению синтеза коллагена и ДНК в эпителии [13]. Ранее нами показан корригирующий эффект даларгина на течение экспериментального ЯК у мышей, что проявлялось снижением индекса активности болезни, уменьшением распространенности язв и воспалительных инфильтратов в дистальном отделе ободочной кишки [14]. В связи с этим представляет интерес изучение влияния даларгина на содержание ММП в стенке толстого кишечника при экспериментальном ЯК.

Цель исследования. Изучение влияния даларгина на концентрацию ММП-2,

ММП-9 и ТИМП-2 в медиальном отделе ободочной кишки мышей с экспериментальным ЯК.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 67 мышцах-самцах линии Balb/C весом 20-23 г. из филиала "Столбовая" Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства".

Животных разделили на следующие группы: 1) интактные (n=4); 2) контрольная (n=21) – ЯК+физраствор; 3) опытная №1 (n=21) – ЯК+даларгин; 4) опытная №2 (n=21) – ЯК+сульфасалазин.

Животным контрольной и опытных групп ЯК моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия (ДСН) (Mr=40000, PanReas-AppliChem, ФРГ) в кипяченой воде на 5 суток [15]. Развитие ЯК у животных после потребления 5% раствора ДСН подтверждено морфологическими исследованиями. Мышей выводили из эксперимента на 5, 7 суток (острый колит) и на 28 суток (хронический колит) цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом.

Даларгин (Тир-D-Ала-Гли-Фен-Лей-Арг) (НПО «Микроген», Россия) растворяли в 0,9% растворе хлорида натрия, применяли подкожно в объеме 0,1 мл ежедневно в дозе 100 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования ЯК. По данным литературы исследованный пептид проявляет высокую фармакологическую активность при его использовании в указанной дозе [16].

Сульфасалазин (компания «КРКА», Словения) применяли в качестве препарата сравнения и вводили мышам внутрижелудочно в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 200 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл в течение 7 суток с начала моделирования ЯК [16]. Ранее показано, что применение сульфасалазина в дозе 200 мг/кг внутрижелудочно вызывало уменьшение площади язвенных дефектов и кровоизлияний в прямой кишке, снижение концентрации индуцированной NO-синтазы,

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в гомогенате прямой кишки у крыс с экспериментальным ЯК [17].

Контрольная группа животных с ЯК состояла из 21 особи, 12 из которых физраствор вводили подкожно, 9 – внутрижелудочно. На 5, 7 и 28 сутки эксперимента из опыта выводили по 7 мышей: 4 получали физраствор подкожно и 3 внутрижелудочно. Ранее установлено отсутствие клинических и морфологических различий между мышами Balb/C с экспериментальным ЯК, получавших физраствор указанными способами, на всех сроках эксперимента [14]. Физраствор вводили 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования ЯК в объеме 0,1 мл подкожно или 0,3 мл внутрижелудочно.

У животных, выведенных из эксперимента, извлекали ободочную кишку, выделяли медиальный отдел, вскрывали его продольным разрезом по краю прикрепления брыжейки, промывали фосфатно-солевым буфером (рН=7,4, 0,01М) и ткань (70 мг) гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма в течение 10 минут. Гомогенат центрифугировали на центрифуге SL-16R («Thermo Fisher Scientific», Германия) в течение 10 минут при 3000 об/мин. Полученный супернатант замораживали при t=-40°C и хранили не более 2 месяцев. Содержание ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 определяли в гомогенате медиального отдела ободочной кишки методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных наборов фирмы Cloud-Clone Corp. (США) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США) согласно стандартной инструкции.

Работа выполнена в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [18, 19], положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС) и

Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.). Проведение экспериментов по теме исследования было одобрено Региональным этическим комитетом (РЭК) (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №1 от 03.04.2023).

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

Результаты и их обсуждение. Моделирование ЯК у мышей линии Balb/C приводило к повышению содержания ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки на 5 сутки эксперимента в 16,1, 21,8 и 20,7 раз соответственно ($P=0,0107$) по сравнению с интактными животными (Рис. 1, 2, 3). На 7 сутки отмечено снижение концентраций ММП-2 и ТИМП-2 на 37,9% и 20,0% соответственно по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Напротив, содержание ММП-9 увеличилось на 11,5%. На 28 сутки при хроническом ЯК концентрации ММП-

2, ММП-9, ТИМП-2 значительно снижались, при этом содержание ММП-2 и ММП-9 не отличалось значимо от аналогичных значений у животных интактной группы, а концентрации ТИМП-2 оставались достоверно выше (в 7,9 раза, $P=0,0107$).

Применение даларгина у мышей Balb/C с ЯК вызывало значимое снижение содержания ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 на 5 и 7 сутки эксперимента. Так, при введении даларгина концентрация ММП-2 уменьшилась в 6,3 и 3,9 раза, ММП-9 – в 4,1 и 5,6 раза, ТИМП-2 – на 46,7% и 35,4% соответственно на 5 и 7 сутки после начала моделирования ЯК по сравнению с контрольной группой ($P=0,0022$). Не установлено значимых отличий концентраций ММП-2 и ММП-9 на 28 сутки (хронический колит) у мышей с ЯК, получавших даларгин, по сравнению с контрольной группой ($P>0,05$). Содержание ТИМП-2 было в 3,7 раза ниже при применении даларгина ($P=0,0022$).

Применение сульфасалазина у мышей с ЯК приводило к снижению содержания ММП-2 и ТИМП-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки в 3,1 раза ($P=0,0022$) и на 28,3% ($P=0,0022$) соответственно на 5 сутки эксперимента по сравнению с животными контрольной группы. Не установлено изменений концентрации ММП-9 в этот период. На 7 сутки содержание ММП-2 было в 2,1 раза ($P=0,0049$), ММП-9 в 3,0 раза ($P=0,0022$), ТИМП-2 на 41,7% ($P=0,0022$) ниже, чем в контрольной группе. На 28 сутки (хронический колит) только концентрация ТИМП-2 была ниже на 39,1% ($P=0,0409$), чем у мышей контрольной группы.

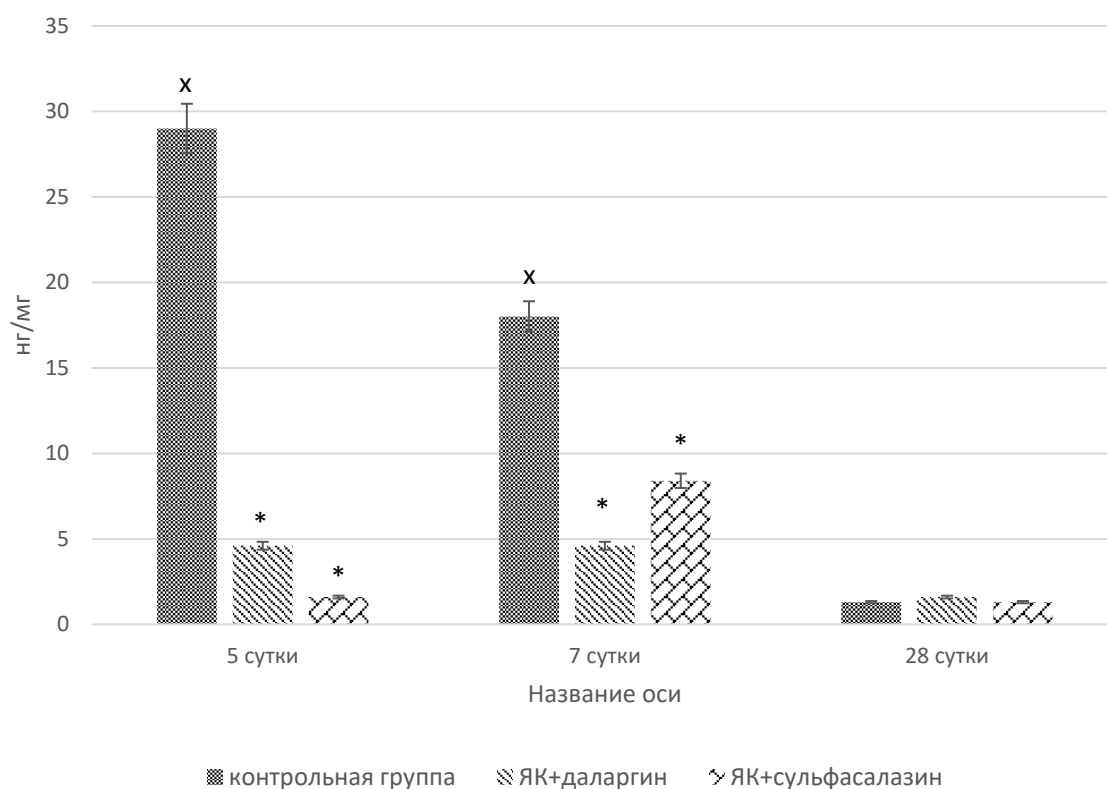


Рис. 1. Влияние даларгина на содержание матриксной металлопротеиназы-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки мышей с язвенным колитом.

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

Fig. 2. Effect of dalargin on the content of matrix metalloproteinase-2 in the homogenate of the medial colon of mice with ulcerative colitis.

Note: ^x – $p < 0.05$ compared to naïve group, * – $p < 0.05$ compared to control group.

При сравнении влияния даларгина и сульфасалазина на концентрацию ММП и ТИМП у мышей с ЯК установлено, что эффекты даларгина значимо выше по сравнению с действием сульфасалазина на 5 и 7 сутки развития заболевания. Так, на 5 сутки содержание в гомогенате медиального отдела ободочной кишки ММП-2 в 2,0 раза ниже у мышей, получавших даларгин, по сравнению с группой ЯК+сульфасалазин ($P=0,0022$). На 7 сутки также установлено снижение концентрации ММП-2 в группах ЯК+даларгин на 45,2% по сравнению с животными, получавшими сульфасалазин ($P=0,0022$). Содержание ММП-9 на 5 и 7 сутки у мышей, которым применяли даларгин, было значимо ниже, чем в группе ЯК+сульфасалазин: на 5 сутки в 3,8 раза ($P=0,0022$), на 7 сутки на 46,9% ($P=0,0033$).

Более низкие значения концентрации ТИМП-2 у крыс, получавших даларгин, отмечались только на 5 сутки эксперимента (на 25,6% ($P=0,0022$)).

У мышей с хроническим ЯК, которым применяли даларгин, показано снижение содержания ТИМП-2 на 28 сутки в 2,2 раза ($P=0,0181$) по сравнению с животными, которым вводили сульфасалазин.

Таким образом, в наших экспериментах установлено корректирующее влияние даларгина и сульфасалазина на концентрации ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки, что подтверждает их противовоспалительное действие у мышей с ЯК. При этом максимальный эффект наблюдался при применении даларгина.

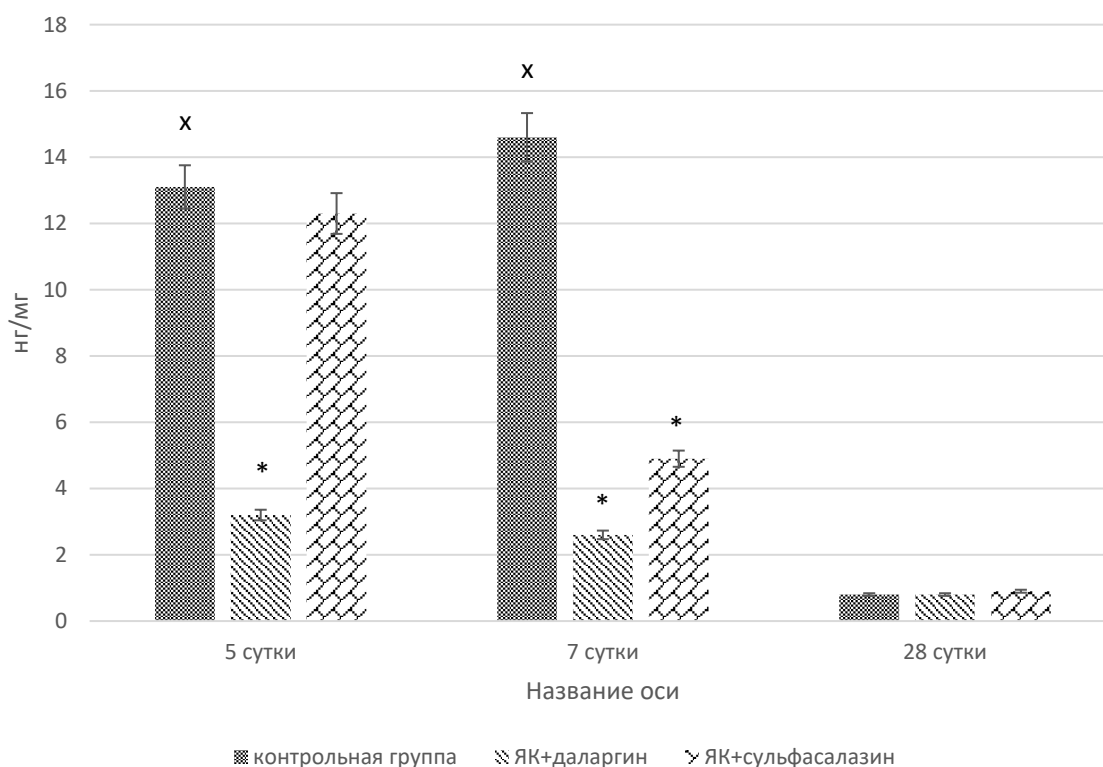


Рис. 2. Влияние даларгина на содержание матричной металлопротеиназы-9 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки мышей с язвенным колитом.

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

Fig. 2. Effect of dalargin on the content of matrix metalloproteinases-9 in the homogenate of medial section of the colon in mice with ulcerative colitis.

Note: ^x – $p < 0.05$ compared to naïve group, ^{*} – $p < 0.05$ compared to control group.

Полученные в работе результаты подтверждают данные литературы о повышении содержания ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 при развитии ЯК, как у лабораторных животных, так и у пациентов [6, 20]. Однако динамика концентрации измеряемых параметров была различной: если содержание ММП-2 и ТИМП-2 оказалось максимальным на 5 сутки эксперимента, то концентрация ММП-9 на 7. Ранее показано, что тяжесть экспериментального ЯК у лабораторных мышей нарастает от 5 суток к 7 [14, 20]. Полученные в работе данные подтверждают ранее полученные результаты о том, что динамика ММП-9 при ЯК прямо пропорциональна тяжести заболевания, а изменения концентрации ММП-2 и ТИМП-2 обратно пропорциональны [20]. У мышей с хроническим ЯК содержание всех исследованных показателей существенно снижается, а концентрация ММП не отличается

достоверно от аналогичных значений у интактных мышей. Указанные изменения объясняются, по-видимому, изменением популяции лейкоцитов в очаге воспаления и преобладанием В-лимфоцитов [21]. Ранее показано, что концентрация ММП-9 в сыворотке крови пациентов с острым ЯК значимо выше, чем у больных с неактивной формой заболевания или у здоровых добровольцев, что указывает на возможность использования концентрации ММП-9 как маркера активности воспалительного процесса в толстом кишечнике и эффективности проводимой терапии [22].

При воспалении отмечается повышение концентрации ТИМП, что является защитным механизмом при значительном увеличении активности ММП [23]. Однако, как показано в большинстве исследований, повышение уровня ТИМП обычно не способно предупредить активацию ММП [23].

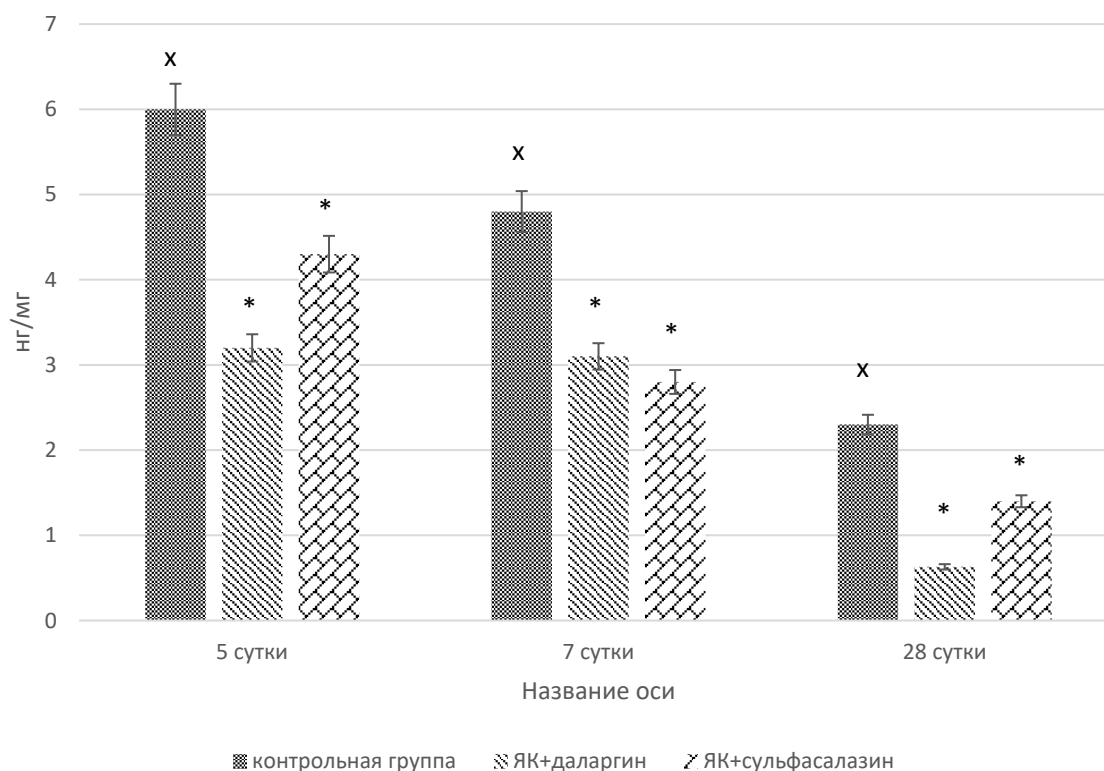


Рис. 3. Влияние даларгина на содержание тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки мышей с язвенным колитом.

Примечание: x – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой, * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Fig. 3. Effect of dalargin on the content of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 in the homogenate of medial section of the colon in mice with ulcerative colitis.

Note: x – $p < 0.05$ compared to naïve group, * – $p < 0.05$ compared to control group.

Известно, что основными продуцентами ММП при воспалении являются макрофаги и

нейтрофилы [7]. Общеизвестно, что опиоидные рецепторы, преимущественно μ -типа присутствуют на нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах в стенке толстого кишечника [24]. Установлено усиление экспрессии мРНК опиоидных μ -рецепторов в острый период развития болезни. При хроническом течении ЯК наблюдалась нормальная экспрессия мРНК опиоидных μ -рецепторов [25]. Эти данные указывают на вовлеченность опиоидных μ -рецепторов в регуляцию воспаления в толстом кишечнике.

Опиоидные δ -рецепторы также присутствуют в толстом кишечнике, главным образом на нейронах нервного сплетения,

регулирующих перистальтику [26]. У мышей с экспериментальным ЯК отмечается увеличение количества опиоидных δ -рецепторов, стимуляция которых угнетает сократительную активность мышц толстого кишечника [26].

Даларгин – аналог лей-энкефалина, имеющий высокую устойчивость к действию эндопептидаз, что связано с замещением аминокислоты глицина на D-аланин во втором положении и присоединением остатка аргинина к С-концу молекулы, проявляющий высокую селективность в отношении опиоидных δ - и μ -рецепторов [13]. Установленный в нашем исследовании фармакологический эффект даларгина на содержание ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 у мышей с ЯК связан, по-видимому с активацией опиоидных μ -рецепторов на моно- и

полинуклеарах в стенке толстого кишечника, что приводит к снижению их функциональной активности, уменьшению продукции ММП макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами. Связывание даларгина с опиоидными δ -рецепторами на клетках нервного сплетения, количество которых увеличивается при ДСН-индуцированном ЯК, вызывает снижение перистальтики, что может опосредованно приводить к уменьшению интенсивности воспаления в толстом кишечнике.

Ранее показано, что применение природного ингибитора энкефалиназы опиорфина при экспериментальном ЯК у мышей вызывает падение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) и увеличение содержания противовоспалительного ИЛ-10, как в стенке толстого кишечника, так и в плазме крови [21]. Указанные биохимические изменения сопровождались уменьшением клинических проявлений ЯК, таких как индекс активности болезни и длина толстого кишечника, а также выраженности гистологических изменений в толстом кишечнике при воспалении [21]. Авторы связывают противовоспалительное действие опиорфина с подавлением активности ядерного фактора kB p65, толл-подобного рецептора-4 (TLR-4), индуцированной NO-синтазы, циклооксигеназы 2 типа. Кроме того, применение опиорфина приводило к угнетению активности нейтральной эндопептидазы и аминопептидазы N – ферментов, участвующих в разрушении эндогенных энкефалинов. Таким образом, применение опиорфина приводило не только к повышению содержания лей-и мет-энкефалинов в сыворотке крови, но и к увеличению экспрессии опиоидных μ - и δ -рецепторов [21]. Такое действие исследованного ингибитора энкефалиназы, по мнению авторов, связано с активацией периферических μ -рецепторов, поскольку применение налоксона гидрохлорида, блокирующего преимущественно периферические μ -рецепторы и имеющего меньшее сродство к опиоидным δ -рецепторам, устраняло корригирующий эффект опиорфина на течение ЯК [21]. Ранее показано, что применение

селективных антагонистов опиоидных δ -рецепторов налтриндола и 7-бензилиденналтрексона не оказывало существенного влияния на течение экспериментального ЯК у мышей, что позволило авторам сделать вывод о том, что опиоидные δ -рецепторы не вовлекаются в корригирующий эффект опиоидов при ЯК [27].

Установлено ингибирующее влияние агонистов опиоидных рецепторов на ММП-9 [28]. Показано, что эндогенный агонист опиоидных μ -рецепторов эндоморфин-2 оказывает ингибирующее действие на ММП-9, а синтетические опиоиды MML617, MML717 и MML1017 угнетали активность ММП-2 и ММП-9 [28]. У больных раком пищевода установлено снижение активности опиоидных κ -рецепторов, что приводило к повышению активности ММП-2 и прогрессированию злокачественной опухоли [29].

Заключение. В работе установлено, что развитие экспериментального ЯК у мышей Balb/C сопровождается повышением концентрации ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки на 5 и 7 сутки эксперимента (острый ЯК), что указывает на развитие острого воспаления в толстом кишечнике. При хроническом язвенном колите содержание исследованных ММП не отличается значимо от аналогичных значений у интактных животных, а концентрация ТИМП-2 остается повышенной, что подтверждает ранее полученные литературные данные [23]. Увеличение концентрации ММП и ТИМП связано с активацией макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, количество которых значительно увеличивается в стенке толстого кишечника при воспалении, являющихся основными продуцентами ММП.

Применение даларгина у мышей Balb/C с экспериментальным ЯК вызывает снижение концентрации ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 на 5, 7 и 28 сутки эксперимента по сравнению с группой ЯК+физраствор, что указывает на снижение тяжести воспалительного процесса у животных. Фармакологический эффект даларгина объясняется,

по-видимому, активацией опиоидных μ -рецепторов, количество которых значительно увеличивается на макрофагах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах при остром ЯК. Стимуляция агонистами опиоидных μ -рецепторов приводит к угнетению ядерного фактора κB p65, TLR-4, индуцированной NO-синтазы, циклооксигеназы 2 типа [20]. При сравнении корригирующего действия даларгина и сульфасалазина на содержание ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки мышей с экспериментальным ЯК установлено, что фармакологический эффект даларгина значимо выше ($p < 0,05$), что проявлялось снижением концентрации ММП-2 и ММП-9 на 5 и 7 сутки эксперимента, а ТИМП-2 на 5 и 28 сутки.

Учитывая важную роль ММП и ТИМП в развитии воспалительных процессов в различных тканях, использование ингибиторов ММП представляется перспективным направлением терапии таких заболеваний.

Таким образом, полученные результаты открывают перспективы использования даларгина как средства фармакологической коррекции ЯК, особенно при его использовании в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020;49(4):643-654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
2. Smillie CS, Biton M, Ordovas-Montanes J, et al. Intra- and inter-cellular rewiring of the human colon during ulcerative colitis. *Cell*. 2019;178(3):714-730. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.029>
3. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белосова ЕА, и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10-44. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
4. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2023;402(10401):571-584. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)
5. Акинъшина АИ, Смирнова ДВ, Загайнова АВ, и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2019;29(2):12-21. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22>
6. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix Metalloproteases: from molecular mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacology Review*. 2022;4(3):712-768. DOI: <http://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>
7. Maronek M, Marafini I, Gardlik R, et al. Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:1029-1041. DOI: <http://doi.org/10.2147/JIR.S288280>
8. Ефремова ОА. Изучение роли межлокусных взаимодействий генов фолатного цикла и матриксных металлопротеиназ в формировании задержки роста плода. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(1):36-55. DOI: <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3>
9. Ремнёва ОВ, Кореновский ЮВ, Ховалыг НМ, и др. Индуцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):86-95. DOI: <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-9>
10. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2020;21(24):9739. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21249739>

11. Eiro N, Barreiro-Alonso E, Fraile M, et al. Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 by Inflamed Mucosa in the Initial Diagnosis of Ulcerative Colitis as a Response Marker for Conventional Medical Treatment. *Pathobiology*. 2023;90(2):81-93. DOI: <http://doi.org/10.1159/000524978>
12. Lin X, Li J, Zhao Q, et al. WGCNA Reveals Key Roles of IL8 and MMP-9 in Progression of Involvement Area in Colon of Patients with Ulcerative Colitis. *Current Medical Science*. 2018;38(2):252-258. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11596-018-1873-6>
13. Булгаков СА. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(4):30-34. DOI: <http://doi.org/10.17116/dokgastro2018704130>
14. Ляшев АЮ, Маль ГС, Солин АВ. Изучение эффективности даларгина при экспериментальном язвенном колите. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(9):7-11. DOI: <http://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-9-7-11>
15. Хомякова ТИ, Золотова НА, Хочанский ДН, и др. Моделирование острого и хронического колита у мышей. Лечение и профилактика. 2013;7(3):148-159.
16. Лишманов ЮБ, Маслов ЛН, Нарыжная НВ, и др. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиоидных пептидов. *Вестник РАМН*. 2012;67(6):73-82.
17. Мотов ВС, Быкова АВ, Быков ВВ, и др. Протективное действие производного аминокислоты на модели язвенного колита у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(5):6-10. DOI: <http://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-5-6-10>
18. Липатов ВА, Крюков АА, Северинов ДА, и др. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть I. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;27(1):80-92. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
19. Липатов ВА, Крюков АА, Северинов ДА, и др. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;27(2):245-257. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>
20. Derkacz A, Olczyk P, Olczyk K, et al. The role of extracellular matrix components in inflammatory bowel diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1122. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051122>
21. Luo P, Li X, Gao Y, et al. Central administration of human opiorphin alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice through activation of the endogenous opioid system. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:904926. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.904926>
22. Fan L, Qi Y, Qu S, et al. *B. adolescentis* ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-17. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1826746>
23. Shamsheya AM, Hussein WM, Elnely DA, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration as a marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;31(Suppl.1):e803-e809. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002264>
24. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics. *Cell*. 2020;9(5):1313. DOI: <https://doi.org/10.3390/cell9051313>
25. Lashgari N-A, Roudsari NM, Zandi N, et al. Current overview of opioids in progression of inflammatory bowel disease; pharmacological and clinical considerations. *Molecular Biology Reports*. 2021;48(1):855-874. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06095-x>
26. DiCello JJ, Saito A, Rajasekhar P, et al. Inflammation-associated changes in DOR expression and function in the mouse colon. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018;315(4):G544-559. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00025.2018>
27. Bobo TR, Fitzpatrick LR, Whitcomb TC, et al. Role of the δ -Opioid Receptor in 2 Murine Models of Colitis. *Comparative Medicine*. 2020;70(1):25-34. DOI: <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-00002>
28. Ronsisvalle S, Spadaro A, Tomasello B, et al. Molecular modeling and biological studies show that some μ -opioid receptor agonists might elicit analgesia acting as MMP-9 inhibitors. *Future*

Medicinal Chemistry. 2019;11(11):1245-1258. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0535>

29. Huang H-M, He X-H, Huang X-Y, et al. Down-regulation of kappa opioid receptor promotes ESCC proliferation, invasion and metastasis via the PDK1-AKT signaling pathway. *Cell Communication and Signaling*. 2022;20(1):35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00833-3>

References

1. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020;49(4):643-654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>

2. Smillie CS, Biton M, Ordovas-Montanes J, et al. Intra- and inter-cellular rewiring of the human colon during ulcerative colitis. *Cell*. 2019;178(3):714-730. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.029>

3. Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>

4. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2023;402(10401):571-584. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)

5. Akinshina AI, Smirnova DV, Zagainova AV, et al. Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):12-22. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22>

6. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix Metalloproteases: from molecular mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacology Review*. 2022;4(3):712-768. DOI: <http://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>

7. Maronek M, Marafini I, Gardlik R, et al. Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:1029-1041. DOI: <http://doi.org/10.2147/JIR.S288280>

8. Efremova OA. Studying the role of interlocus interactions of folate cycle genes and matrix metalloproteinases in the formation of fetal growth retardation. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):36-55. Russian. DOI: <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3>

9. Remneva OV, Korenovsky YV, Hovalyg NM, et al. Induced preterm birth: evaluation of oxidative status, matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in amniotic fluid. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):86-95. Russian. DOI: <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-9>

10. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2020;21(24):9739. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21249739>

11. Eiro N, Barreiro-Alonso E, Fraile M, et al. Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 by Inflamed Mucosa in the Initial Diagnosis of Ulcerative Colitis as a Response Marker for Conventional Medical Treatment. *Pathobiology*. 2023;90(2):81-93. DOI: <http://doi.org/10.1159/000524978>

12. Lin X, Li J, Zhao Q, et al. WGCNA Reveals Key Roles of IL8 and MMP-9 in Progression of Involvement Area in Colon of Patients with Ulcerative Colitis. *Current Medical Science*. 2018;38(2):252-258. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11596-018-1873-6>

13. Bulgakov SA. Peptide therapeutics in pancreatology. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(4):30-34. Russian. DOI: <http://doi.org/10.17116/dokgastro2018704130>

14. Liashev AYu, Mal GS, Solin AV. Investigation of dalargin effectiveness in experimental ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2023;86(9):7-11. Russian. DOI: <http://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-9-7-11>

15. Khomyakova TI, Zolotova NA, Khochanskiy DN, et al. The modelling of acute and chronic colitis in mice. *Treatment and Prophylaxis*. 2013;7 (3):148-159. Russian.

16. Lishmanov YuB, Maslov LN, Naryzhnaya NV, et al. Endogenous opioid system as a mediator of acute and long-term adaptation to stress. Prospects for clinical use of opioid peptides. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(6):73-82. Russian.

17. Motov VS, Bykova AV, Bykov VV, et al. Protective activity of aminoguanidine derivate on the model of ulcerative colitis in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(5):6-10. Russian. DOI: <http://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-5-6-10>

18. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, et al. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part I. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019;27(1):80-92. Russian. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
19. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, et al. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part II. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019;27(2):245-257. Russian. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>
20. Derkacz A, Olczyk P, Olczyk K, et al. The role of extracellular matrix components in inflammatory bowel diseases. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(5):1122. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051122>
21. Luo P, Li X, Gao Y, et al. Central administration of human opiorphin alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice through activation of the endogenous opioid system. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:904926. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.904926>
22. Fan L, Qi Y, Qu S, et al. *B. adolescentis* ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling. Gut Microbes. 2021;13(1):1-17. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1826746>
23. Shamsheya AM, Hussein WM, Elnely DA, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration as a marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021;31(Suppl.1):e803-e809. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002264>
24. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics. Cell. 2020;9(5):1313. DOI: <https://doi.org/10.3390/cell9051313>
25. Lashgari N-A, Roudsari NM, Zandi N, et al. Current overview of opioids in progression of inflammatory bowel disease; pharmacological and clinical considerations. Molecular Biology Reports. 2021;48(1):855-874. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06095-x>
26. DiCello JJ, Saito A, Rajasekhar P, et al. Inflammation-associated changes in DOR expression and function in the mouse colon. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. 2018;315(4):G544-559. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00025.2018>

27. Bobo TR, Fitzpatrick LR, Whitcomb TC, et al. Role of the δ -Opioid Receptor in 2 Murine Models of Colitis. Comparative Medicine. 2020;70(1):25-34. DOI: <https://doi.org/1030802/AALAS-CM-19-00002>
28. Ronsisvalle S, Spadaro A, Tomasello B, et al. Molecular modeling and biological studies show that some μ -opioid receptor agonists might elicit analgesia acting as MMP-9 inhibitors. Future Medicinal Chemistry. 2019;11(11):1245-1258. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0535>
29. Huang H-M, He X-H, Huang X-Y, et al. Down-regulation of kappa opioid receptor promotes ESCC proliferation, invasion and metastasis via the PDK1-AKT signaling pathway. Cell Communication and Signaling. 2022;20(1):35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00833-3>

Статья поступила в редакцию 9 февраля 2024 г.
Поступила после доработки 20 апреля 2024 г.
Принята к печати 14 мая 2024 г.

Received 9 February 2024
Revised 20 April 2024
Accepted 14 May 2024

Информация об авторах

Андрей Юрьевич Ляшев, младший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: liashev@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7170-0416>.

Галина Сергеевна Маль, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: malgs@kursksmu.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2723-781X>.

Елена Борисовна Артюшкова, доктор биологических наук, доцент, директор НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: eartyushkova@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3777-6622>.

Мария Алексеевна Баланина, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: balanina99@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-2046-7622>.

Information about the authors

Andrei Yu. Liashev, Junior Researcher at the Laboratory of Preclinical Drug Research, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: andr.liashev@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7170-0416>.

Galina S. Mal, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: malgs@kursksmu.net, ORCID: [http://](http://orcid.org/0000-0003-2723-781X)

orcid.org/0000-0003-2723-781X.

Elena B. Artyushkova, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Director, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: eartyushkova@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3777-6622>.

Mariya A. Balanina, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: balanina99@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-2046-7622>.