

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.34-002-07-085:612.017

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).587-602

Поступила в редакцию / Received 15.10.2025

ГРНТИ 76.29.43+34.43.35

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ TNBS-ИНДУЦИРОВАННОМ КОЛИТЕ

Осиков М. В.^{1, 2}, Грекова И. В.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

Аннотация. Окислительный стресс – ключевое звено патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Мелатонин – эндогенный регулятор гомеостаза с плеiotропными, в том числе антиоксидантными, свойствами, его ректальные формы в РФ не зарегистрированы. Цель исследования – изучить влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториях на показатели окислительного стресса при экспериментальном колите, индуцированном 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS-ИК). 64 крысы линии Wistar были распределены на 4 группы: интактная, TNBS-ИК, TNBS-ИК + ректальные суппозитории с мелатонином, TNBS-ИК + ректальные суппозитории без активного компонента. Модель TNBS-ИК воспроизводили еженедельным ректальным введением TNBS в возрастающих дозах (15–60 мг/кг) в течение 6 недель. Оценивали индекс активности болезни, концентрацию фекального кальпротектина, содержание продуктов перекисного окисления липидов и общий антиоксидантный статус в слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки. Модель TNBS-ИК у крыс воспроизводила клинические и лабораторные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Установлено, что применение ректальных суппозиториях с мелатонином при TNBS-ИК приводило к снижению индекса активности болезни и концентрации фекального кальпротектина, уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышению общего антиоксидантного статуса по сравнению с группами TNBS-ИК и TNBS-ИК с ректальными суппозиториями без активного компонента. Полученные данные демонстрируют эффективность мелатонина в составе ректальных суппозиториях при TNBS-ИК и являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований возможного их применения в составе комплексной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: *TNBS-индуцированный колит, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, мелатонин, ректальные суппозитории*

Для цитирования: Осиков М. В., Грекова И. В. Влияние мелатонина в составе ректальных суппозиториях на показатели окислительного стресса при TNBS-индуцированном колите // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 587–602. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).587-602

EFFECT OF MELATONIN IN RECTAL SUPPOSITORIES ON OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN TNBS-INDUCED COLITIS

Osikov M. V.^{1, 2}, Grekova I. V.¹

¹ South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

Abstract. Oxidative stress is a key component in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Melatonin is an endogenous regulator of homeostasis with pleiotropic properties, including antioxidant effects; rectal formulations of melatonin are not registered in the Russian Federation. The aim of research was to study the effect of melatonin incorporated into original rectal suppositories on oxidative stress parameters in experimental colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS colitis). Sixty-four Wistar rats were divided into four groups: intact; TNBS colitis; TNBS colitis + rectal suppositories with melatonin; TNBS colitis + rectal suppositories without active component (placebo). The TNBS colitis model was reproduced by weekly rectal administration of TNBS in increasing doses (15–60 mg/kg) for 6 weeks. The disease activity index, fecal calprotectin concentration, levels of lipid peroxidation products, and total antioxidant status in the colonic mucosa at the site of injury were assessed. The TNBS colitis model in rats reproduces clinical and laboratory manifestations of inflammatory bowel disease. It was found that the use of rectal suppositories with melatonin in TNBS colitis led to a decrease in disease activity index and fecal calprotectin concentration, a decrease in the content of lipid peroxidation products, and an increase in total antioxidant status compared with the TNBS colitis and TNBS colitis groups with rectal suppositories without an active component. The obtained data demonstrate the efficacy of melatonin in rectal suppositories in TNBS colitis and provide a rationale for further studies, as well as for the potential use of melatonin-containing rectal suppositories as part of combination therapy for inflammatory bowel disease.

Keywords: *TNBS-induced colitis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant status, melatonin, rectal suppositories*

For citation: Osikov M. V., Grekova I. V. Effect of melatonin in rectal suppositories on oxidative stress parameters in TNBS-induced colitis // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 587–602. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).587-602

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, представляют серьезную медико-социальную проблему из-за высокой частоты осложнений, риска инвалидизации и устойчивого роста заболеваемости: по данным эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 7 млн пациентов с ВЗК, наибольший прирост регистрируется в странах Восточной Европы, Азии и Латинской Америки [1, 2]. В Российской Федерации фиксируется ежегодное увеличение заболеваемости, особенно среди молодого трудоспособного населения, что подчеркивает значимость проблемы для системы здравоохранения и экономики страны [3].

Одним из ключевых патогенетических механизмов повреждения слизистой оболочки толстой кишки при ВЗК является оксидативный стресс, возникающий в условиях избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА). Его развитие характеризуется нарушением редокс-гомеостаза, повреждением липидов, окислительной модификацией белков, снижением функциональной активности

энтероцитов и нарушением барьерной функции слизистой оболочки, что сопровождается развитием дисбиоза и поддержанием хронического воспалительного процесса [4]. Установлено, что повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) сопровождается снижением активности ферментативных (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) и неферментативных (витамины С, Е, глутатион) компонентов антиоксидантной системы. Выявленный дисбаланс положительно коррелирует с выраженностью воспалительных изменений слизистой оболочки и клинической активностью патологического процесса при ВЗК [5]. Таким образом, продукты ПОЛ рассматриваются не только в качестве биомаркеров повреждения слизистой оболочки толстой кишки и индикаторов тяжести заболевания, но и как перспективные терапевтические мишени для коррекции окислительного стресса.

В клинической практике лечение ВЗК основывается на применении 5-аминосалицилатов (5-АСК), глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов и генно-инженерных биологических препаратов. Несмотря на высокую эффективность этих средств, их длительное использование нередко сопровождается развитием побочных эффектов и формированием лекарственной резистентности [6]. В связи с этим сохраняется необходимость поиска новых лекарственных средств с антиоксидантной и противовоспалительной активностью, обладающих патогенетической направленностью и возможностью локальной доставки.

Для доклинического исследования таких подходов широко используется модель колита, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), воспроизводящая Th1-опосредованное воспаление толстой кишки с нейтрофильной инфильтрацией, развитием окислительного стресса и нарушением эпителиального барьера, что отражает ключевые патогенетические механизмы ВЗК, преимущественно болезни Крона у человека. Он позволяет рассматривать TNBS-индуцированный колит (TNBS-ИК) как воспроизводимую экспериментальную модель для оценки эффективности новых терапевтических стратегий [7].

Одним из веществ с выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью является мелатонин (МТ) – эндогенный индоламин, синтезируемый в эпифизе и периферических тканях. Его эффективность подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях при нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, метаболических, онкологических, а также аутоиммунных заболеваниях [8, 9]. Плейотропные эффекты МТ делают его перспективным кандидатом для разработки новых терапевтических стратегий при ВЗК.

Учитывая преимущественную локализацию воспаления в дистальных отделах кишечника, ректальный путь введения МТ представляется обоснованным и перспективным, однако в Российской Федерации ректальные лекарственные формы МТ не зарегистрированы, а экспериментальные данные об их эффективности при ВЗК ограничены.

Цель исследования – изучить влияние мелатонина в составе ректальных суппозиториях на показатели окислительного стресса при TNBS-индуцированном колите.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 64 половозрелых крысах линии Wistar (масса 250 ± 20 г) на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в строгом соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ETS № 123 от 18.03.1986 г.), руководствуясь Директивой 2010/63/EU Европейского парламента от 22.09.2010 г., и одобренным локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 02 от 25.11.2023 г.) [10].

Животных методом простой рандомизации разделили на четыре группы: первая (n=10) – интактный контроль; вторая (n=18) – животные с TNBS-индуцированным колитом (TNBS-ИК); третья (n=18) – животные с TNBS-ИК в условиях применения ректальных суппозиториях (РС) с МТ; четвертая (n=18) – животные с TNBS-ИК в условиях применения РС без активного компонента (РС БАК).

TNBS-ИК моделировали путём ректального введения TNBS (Sigma, США), растворённой в 50% этаноле, в возрастающих концентрациях один раз в неделю: 1-я неделя – 15 мг/кг, 2-я неделя – 30 мг/кг, 3-я неделя – 45 мг/кг, 4-я – 6-я недели – 60 мг/кг [11]. Для анестезии использовали препарат «Золетил–100» (МНН: тилетамина гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг.

Состав и фармакотехнологические характеристики РС с МТ разработаны и изучены ранее в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ [12]. Для приготовления РС использовали субстанцию МТ (партия GM20210722, Xi'an Guanmao Biotechnology Co., Ltd, Китай) и вспомогательные вещества, обеспечивающие соответствие фармацевтико-технологическим и биофармацевтическим параметрам: масло какао (Россия, ФС.3.4.0010.18), гидрогенизированное растительное масло (Россия, 19708–2019), парафин (Россия, ГОСТ 23683–2021) и эмульгатор (Россия, ТУ 18-17-05-76). Каждый суппозиторий содержал 2,5 мг МТ. РС БАК готовили на основе аналогичной суппозиториям с МТ, но без добавления активного компонента. Размер и форма суппозиториях с МТ и БАК были адаптированы к анатомическим особенностям дистального отдела толстой кишки крыс. Конечная масса каждого суппозитория составляла 100 мг. Введение осуществляли *per rectum* один раз в сутки в 8:00 утра в течение 7 дней, начиная со 2-х суток от индукции TNBS-ИК. Исследования проводили 3-е, 5-е и 8-е сутки.

Клинический статус при TNBS-ИК оценивали по адаптированному для крыс индексу активности болезни (Disease activity index, DAI), включающему массу тела, консистенцию стула и наличие крови в кале. Каждая категория оценивалась по 5-балльной шкале (0–4), максимальное значение DAI – 12 баллов [13, 14].

Концентрацию фекального кальпротектина (ФКП) определяли методом иммуноферментного анализа (набор SEK504Ra, Cloud-Clone, Китай) при длине волны 460 нм, результат выражали в нг/мл. Содержание продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки определяли с использованием экстракционно-спектрофотометрического метода на спектрофотометре «СФ-56» (ЛОМО–Спектр, Санкт-Петербург) [15]. Оптическую плотность липидного экстракта измеряли в гептановой и изопропанольной фазах при длинах волн 220 нм (изолированные двойные связи), 232 нм (диеновые конъюгаты – ДК), 278 нм (кетодиены и сопряженные триены – КД и СТ), 400 нм (основания Шиффа – ШО). Полученные спектрофотометрические данные использовали для расчета относительного содержания продуктов ПОЛ, которое выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} (ДК), E_{278}/E_{220} (КД и СТ) и E_{400}/E_{220} (ШО). Общий антиоксидантный статус (ОАС) определяли с использованием набора «В-7501» (Вектор-Бест, Россия) на анализаторе ChemWell 2910 Combi (Awareness Technology Inc., США), результат выражали в ммоль/л.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Для сравнения групп применяли непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

При TNBS-ИК у животных с 3-х суток отмечалось учащение дефекаций, разжижение кала, появление примесей крови, снижение двигательной активности и отсутствие груминга. К 5-м и 8-м суткам отмечалось дальнейшее снижение массы тела с нарастанием клинических проявлений, включая снижение потребления корма. Указанные изменения нашли отражение в статистически значимом прогрессивном повышении индекса DAI с 3-х по 8-е сутки: на 5-е сутки его значения превышали показатели 3-х суток, а на 8-е сутки были выше, чем на 3-и и 5-е сутки (таблица 1). Концентрация ФКП увеличивалась на 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдения (таблица 1). В динамике TNBS-ИК на 5-е сутки концентрация ФКП была выше, чем на 3-и, а на 8-е сутки выше, чем на 3-и и 5-е сутки.

Таблица 1. Индекс активности болезни (DAI) и концентрация фекального кальпротектина у крыс при TNBS-ИК (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 2 TNBS-ИК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=7)	8 сутки (n=6)
DAI, у.е.	0	8,0 [3,0; 8,0]*	9,0 [7,0; 11,0]* €	12,0 [12,0;12,0]* € €€
Кальпротектин, нг/мл	0,52 [0,43; 0,78]	2,05 [1,99; 2,25] *	2,82 [2,33; 3,28]* €	3,61 [3,18; 3,84]*€ €€
Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 3 TNBS-ИК + РС с МТ (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
DAI, у.е.	0	6,0 [5,0; 6,0]*	5,0 [5,0;5,0]* #	5,0 [5,0;5,0]* # €
Кальпротектин, нг/мл	0,52 [0,43; 0,78]	1,74 [1,64; 1,86]* #	1,65 [1,56; 1,79]* #	1,32 [1,24; 1,43]* # € €€
Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 4 TNBS-ИК + РС БАК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
DAI, у.е.	0	8,0 [4,0; 8,0]* \$	9,0 [8,0; 10,0] * \$	12,0 [11,0; 12,0] * \$ € €€
Кальпротектин, нг/мл	0,52 [0,43; 0,78]	2,22 [1,98; 2,51]* \$	2,59 [2,33; 2,95]* \$	2,99 [2,89; 3,28]* \$

Примечание. * – значимые ($p \leq 0,05$), согласно критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, различия с группой 1, # – с группой 2; \$ – с группой 3; & – с группой 4; € – различия с 3 сутками, €€ – с 5 сутками в соответствующей группе. TNBS-ИК – TNBS-индуцированный колит, РС – ректальные суппозитории, МТ – мелатонин, БАК - без активного компонента.

На 3-и, 5-е и 8-е сутки в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки зафиксировано повышение уровня первичных (ДК), вторичных (КД и СТ) и конечных (ШО) продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта (таблица 2). В динамике TNBS-ИК содержание в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ на 5-е сутки было выше, чем на 3-и, а на 8-е – выше, чем на 3-и и 5-е сутки.

При TNBS-ИК в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки отмечено снижение ОАС на 3-и, 5-е и 8-е сутки, значимых различий на 5-е сутки по сравнению с 3-ми сутками и на 8-е сутки по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками не обнаружено ($p > 0,05$; таблица 2).

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов и общего антиоксидантного статуса в гомогенате слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки крыс при TNBS-ИК (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 2 TNBS-ИК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=7)	8 сутки (n=6)
ДК г, е. и. о.	0,015 [0,003; 0,018]	0,462 [0,454; 0,465]*	0,547 [0,506; 0,676]*€	0,811 [0,772; 0,831]*€ €€
КДиСТ г, е. и. о.	0,002 [0,001; 0,006]	0,338 [0,338; 0,474]*	0,688 [0,650; 0,692]* €	0,728 [0,720; 0,759]*€ €€
ШО г, е. и. о.	0,000 [0,000; 0,002]	0,395 [0,328; 0,395]*	0,413 [0,390; 0,422]*€	0,586 [0,586; 0,599]*€ €€
ДК и, е. и. о.	0,048 [0,048; 0,049]	0,294 [0,285; 0,314]*	0,531 [0,516; 0,536]*€	0,684 [0,651; 0,736]*€ €€
КДиСТ и, е. и. о.	0,029 [0,028; 0,032]	0,334 [0,332; 0,349]*	0,455 [0,448; ,474]*€	0,662 [0,580; 0,699]*€ €€
ШО и, е. и. о.	0,004 [0,003; 0,005]	0,273 [0,270; 0,295]*	0,365 [0,316; 0,378]*€	0,453 [0,434; 0,478]*€ €€
ОАС, ммоль/л	1,3 [1,3; 1,33]	0,97 [0,89; 0,99]*	0,96 [0,93; 0,98]*	0,98 [0,96; 1,02]*
Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 3 TNBS-ИК + РС с МТ (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
ДК г, е. и. о.	0,015 [0,003; 0,018]	0,318 [0,313; 0,335]*#	0,454 [0,408; 0,477]*#€	0,671 [0,550; 0,680]*#€ €€
КДиСТ г, е. и. о.	0,002 [0,001; 0,006]	0,362 [0,348; 0,384]*	0,517 [0,506; 0,534]*#€	0,508 [0,506; 0,672]*#€
ШО г, е. и. о.	0,000 [0,000; 0,002]	0,298 [0,289; 0,307]*#	0,318 [0,272; 0,354]*#€	0,436 [0,399; 0,467]*#€ €€
ДК и, е. и. о.	0,048 [0,048; 0,049]	0,189 [0,174; 0,220]*#	0,461 [0,440; 0,467]*#€	0,570 [0,543; 0,625]*#€ €€
КДиСТ и, е. и. о.	0,029 [0,028; 0,032]	0,253 [0,208; ,291]*#	0,269 [0,235; 0,304]*#	0,461 [0,345; 0,511]*#€ €€
ШО и, е. и. о.	0,004 [0,003; 0,005]	0,279 [0,220; 0,290]*	0,264 [0,214; 0,314]*#	0,302 [0,237; 0,347]*#
ОАС, ммоль/л	1,3 [1,3; 1,33]	1,23 [1,20; 1,28] # &	1,30 [1,30; 1,33] #	1,43 [1,38; 1,48]*#€ €€ &
Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 4 TNBS-ИК + РС БАК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
ДК г, е. и. о.	0,015 [0,003; 0,018]	0,472 [0,464; 0,475]*\$	0,555 [0,516; 0,622]*\$€	0,821 [0,782; 0,841]*\$€ €€
КДиСТ г, е. и. о.	0,002 [0,001; 0,006]	0,358 [0,358; 0,494]*	0,708 [0,670; 0,710]*\$€	0,748 [0,740; 0,779]*\$€ €€
ШО г, е. и. о.	0,000 [0,000; 0,002]	0,425 [0,358; 0,425]*\$	0,447 [0,431; 0,452]*#€€	0,616 [0,616; 0,629]*\$€ €€
ДК и, е. и. о.	0,048 [0,048; 0,049]	0,324 [0,315; 0,344]*\$	0,561 [0,553; 0,566]*#€€	0,714 [0,681; 0,766]*\$€ €€
КДиСТ и, е. и. о.	0,029 [0,028; 0,032]	0,364 [0,362; 0,379]*\$	0,482 [0,477; 0,496]*#€€	0,692 [0,610; 0,729]*\$€ €
ШО и, е. и. о.	0,004 [0,003; 0,005]	0,303 [0,289; 0,317]*	0,395 [0,349; 0,405]*\$€	0,483 [0,464; 0,508]*\$€ €€
ОАС, ммоль/л	1,3 [1,3; 1,33]	1,05 [1,04; 1,05]*#\$	1,05 [1,04; 1,07]* \$	1,1 [1,06; 1,13]* \$

Примечание. * – значимые ($p \leq 0,05$), согласно критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, различия с группой 1, # – с группой 2; \$ – с группой 3; & – с группой 4; € – различия с 3 сутками, €€ – с 5 сутками в соответствующих группах. TNBS-ИК – TNBS-индуцированный колит, РС – ректальные суппозитории, МТ – мелатонин, БАК – без активного компонента.

В условиях применения РС с МТ у животных с TNBS-ИК отмечалось улучшение клинического состояния: нормализация частоты дефекаций и консистенции стула, отсутствие видимой крови, восстановление двигательной активности, появление груминга и повышение потребления корма. Эти изменения сопровождались снижением индекса DAI на 5-е и 8-е сутки по сравнению с группой TNBS-ИК, в динамике наблюдения индекс DAI на 5-е сутки по сравнению с 3-ми сутками и на 8-е сутки по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками значимо не изменялся. При этом на 3-и, 5-е и 8-е сутки индекс DAI оставался выше, чем у интактных животных, что указывает на частичное восстановление показателя при TNBS-ИК в условиях применения РС с МТ. Концентрация ФКП снижалась на 3-и, 5-е и 8-е сутки, в динамике концентрация ФКП на 8-е сутки была значимо ниже, чем на 3-и и 5-е сутки (таблица 1). При этом на 3-и, 5-е и 8-е сутки концентрация ФКП оставалась выше, чем у интактных животных, что указывает на частичное восстановление показателя при TNBS-ИК в условиях применения РС с МТ.

При TNBS-ИК в условиях применения РС с МТ исследовано содержание продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки. На 3-и сутки зафиксировано снижение в гептановой фазе липидного экстракта первичных и конечных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фазе – первичных и вторичных продуктов ПОЛ. На 5-е и 8-е сутки наблюдалось снижение в гептановой и изопропанольной фазах первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ (таблица 2). В динамике на 5-е сутки содержание в гептановой фазе первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, а также первичных продуктов в изопропанольной фазе было ниже, чем на 3-и сутки. На 8-е сутки содержание в гептановой фазе первичных и конечных продуктов ПОЛ, а также в изопропанольной фазе – первичных и вторичных продуктов ПОЛ было ниже по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками; вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе – на 8-е сутки ниже, чем на 3-и сутки. При этом содержание продуктов ПОЛ оставалось выше, чем у интактных животных, что указывает на частичное восстановление показателя.

ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки повышался на 3-и, 5-е и 8-е сутки, при этом его значения на 8-е сутки статистически значимо выше, чем на 3-и и 5-е сутки ($p \leq 0,05$; таблица 2). Также ОАС в группе TNBS-ИК + РС с МТ статистически значимо превышал значения интактных животных ($p \leq 0,05$; таблица 2), что указывает на более выраженную антиоксидантную активность при применении РС с МТ.

При оценке эффекта при TNBS-ИК РС с МТ по сравнению с РС БАК выявлены по отношению к DAI и ФКП значимые различия на 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдения. При TNBS-ИК в условиях применения РС БАК сохранялось повышение DAI и концентрации ФКП на 3-и, 5-е и 8-е сутки. Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ и ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки показал, что в условиях применения РС БАК при TNBS-ИК на 3-и сутки

сохранялось повышенным содержание первичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, а также первичных и вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта; на 5-е и 8-е сутки – всех показателей ПОЛ в обеих фазах липидного экстракта. На 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдалось сохранение снижения ОАС.

При проведении корреляционного анализа установлены значимые ассоциации между интегральным показателем клинического статуса DAI и содержанием продуктов ПОЛ и ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки (таблица 3). На 3-и сутки эксперимента выявлены прямые связи между DAI и содержанием вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных и вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Кроме того, выявлены прямые корреляции между DAI и содержанием первичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, содержанием конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Между индексом DAI и ОАС зафиксирована обратная связь. На 5-е сутки эксперимента установлены прямые связи между DAI и содержанием конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе и содержанием первичных продуктов в изопропанольной фазе, содержанием первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, а также вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Между индексом DAI и ОАС сохранялась обратная корреляция. На 8-е сутки эксперимента выявлены прямые корреляции между DAI и содержанием вторичных и конечных продуктов в гептановой фазе, содержанием первичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах. Между индексом DAI и ОАС выявлена обратная корреляция. Таким образом, из 21 возможной связи между индексом DAI и показателями окислительного стресса в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки зафиксировано 19 связей.

Таблица 3. Корреляция между индексом активности болезни (DAI) и содержанием продуктов ПОЛ и концентрацией ОАС в гомогенате слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки при TNBS-ИК в условиях применения ректальных суппозитория с мелатонином

Показатели	3 сутки (n=18)	5 сутки (n=18)	8 сутки (n=18)
К (г), е.и.о.	$r_s = 0,67^*$	$r_s = 0,38$	$r_s = 0,51^*$
КДиСТ (г), е.и.о.	$r_s = 0,81^*$	$r_s = 0,36$	$r_s = 0,72^*$
ШО (г), е.и.о.	$r_s = 0,92^*$	$r_s = 0,76^*$	$r_s = 0,81^*$
ДК (и), е.и.о.	$r_s = 0,83^*$	$r_s = 0,77^*$	$r_s = 0,47^*$
КДиСТ (и), е.и.о.	$r_s = 0,72^*$	$r_s = 0,65^*$	$r_s = 0,28$
ШО (и), е.и.о.	$r_s = 0,55^*$	$r_s = 0,59^*$	$r_s = 0,30$
ОАС ммоль/л	$r_s = -0,44$	$r_s = -0,60^*$	$r_s = -0,71^*$

Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена; * – статистически значимые ($p \leq 0,05$) связи.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что модель TNBS-ИК у крыс воспроизводит основные клиничко-лабораторные проявления ВЗК. Уже на ранних сроках наблюдалось повышение индекса DAI и концентрации ФКП, последнее указывает на активацию, миграцию и инфильтрацию нейтрофилов в слизистую оболочку толстой кишки [16]. Одновременно отмечено повышение содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки, что отражает интенсификацию свободнорадикального окисления и повреждение как триглицеридов, так и мембранных фосфолипидов энтероцитов, сопровождающееся нарушением барьерной функции кишечника. Снижение ОАС подтверждает истощение эндогенной антиоксидантной системы и формирование дисбаланса про- и антиоксидантных процессов, усиливающего окислительное повреждение слизистой оболочки. Совокупность выявленных изменений согласуется с литературными данными о роли TNBS в повреждении слизистой оболочки толстой кишки, где описаны активация Th1-зависимого иммунного ответа, массивная инфильтрация слизистой нейтрофилами и макрофагами, а также избыточная продукция АФК, активация ПОЛ и истощение антиоксидантной системы [17, 18].

На фоне применения при TNBS-ИКМТ в составе РС зафиксировано к 5-м и 8-м суткам снижение индекса DAI, концентрации ФКП, минимальные значения отмечены на 8-е сутки, что указывает на снижение активности нейтрофилов. Известно, что МТ подавляет активность нейтрофилов: ингибирует NF-κB-зависимую транскрипцию хемоаттрактантов (IL-8/CXCL1/2) и экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, что ограничивает рекрутирование и активацию нейтрофилов, приводит к снижению высвобождения S100A8/A9, уменьшению концентрации ФКП [19].

Применение РС с МТ сопровождалось снижением содержания продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки. На 3-и сутки зафиксировано снижение содержания первичных и конечных продуктов в гептановой фазе липидного экстракта, аккумулирующей триглицериды, тогда как в изопропанольной фазе, содержащей мембранные фосфолипиды, снижалось содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ. На 5-е сутки в гептановой фазе зарегистрировано снижение всех продуктов ПОЛ, тогда как в изопропанольной фазе – преимущественно снижение первичных продуктов. Возможно, что нейтральные липиды (гептановая фаза) реагируют на антиоксидантное воздействие быстрее, тогда как восстановление целостности мембранных фосфолипидов (изопропанольная фаза) требует больше времени. На 8-е сутки отмечено снижение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в обеих фазах.

Во все сроки наблюдения отмечалось повышение ОАС, с максимальными значениями к 8-м суткам. Это доказывает, что эффект МТ обусловлен не только прямым

подавлением процессов ПОЛ, но и возможной активацией эндогенных антиоксидантных систем. Совокупность выявленных изменений свидетельствует о подавлении окислительного стресса в слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки и подтверждает способность МТ эффективно локально ограничивать данный процесс.

Выявленные в группе TNBS-ИК+РС с МТ прямые корреляции между индексом DAI и содержанием продуктов ПОЛ, а также обратные корреляции между индексом DAI и ОАС указывают, что клиническое улучшение может быть связано со снижением окислительного повреждения тканей. Согласно литературным данным, антиоксидантный эффект МТ является многофакторным. Благодаря амфифильным свойствам МТ способен свободно диффундировать через биологические мембраны и проникать во все клеточные компартменты. Это обеспечивает его участие как в прямых, так и в опосредованных механизмах защиты от окислительного стресса.

В условиях повышенного образования АФК и АФА МТ проявляет свойства антиоксиданта прямого действия, непосредственно нейтрализуя широкий спектр реакционноспособных радикалов [20]. Кроме того, МТ активирует сигнальный путь Keap1/Nrf2/ARE, что приводит к активации экспрессии генов, кодирующих основные ферменты антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазу (SOD2), каталазу, глутатионпероксидазу (GPx), гемоксигеназу-1 (HO-1) и NAD(P) H-хиноноксидоредуктазу-1 (NQO1). Реализация этого механизма предотвращает истощение эндогенной антиоксидантной системы при окислительном стрессе и способствует поддержанию клеточного редокс-гомеостаза. Одновременно МТ ингибирует активацию фактора транскрипции NF-κB и экспрессию iNOS, что ведет к снижению продукции провоспалительных цитокинов и ограничению образования АФА, включая пероксинитрит [19, 20]. Важным элементом действия МТ является стабилизация митохондриальных мембран, которая предотвращает утечку цитохрома C, активацию каспаз и апоптоз эпителиальных клеток, что обеспечивает сохранение структуры целостности и барьерной функции слизистой оболочки кишечника [21].

Нами не обнаружено значимого влияния РС БАК на исследуемые показатели при TNBS-ИК: индекс DAI и концентрация ФКП сохранялись высокими на 3-и, 5-е и 8-е сутки, как и содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки, а концентрация ОАС сохранялась сниженной.

Таким образом, РС БАК не оказывали влияния на индекс DAI, концентрацию ФКП, содержание продуктов ПОЛ и ОАС, что подтверждает специфическую фармакологическую активность МТ и исключает влияние основы суппозитория. Полученные данные демонстрируют эффективность МТ в составе РС при TNBS-ИК и являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований, а также возможного применения РС с МТ в составе комплексной терапии при ВЗК.

Заключение

1. При TNBS-ИК на 3-и, 5-е и 8-е сутки эксперимента зарегистрировано статистически значимое повышение индекса DAI, концентрации фекального кальпротектина, а также содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. Одновременно отмечалось снижение ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки.

2. Применение ректальных суппозитория с мелатонином при TNBS-ИК в суммарной дозе 17,5 мг приводило с максимальной выраженностью эффекта на 8-е сутки, к частичному восстановлению индекса DAI, концентрации фекального кальпротектина, содержания продуктов ПОЛ, а также к полному восстановлению и последующему повышению ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки. Эти изменения были статистически значимы по сравнению как с группой TNBS-ИК, так и с группой TNBS-ИК в условиях применения РС БАК.

3. В условиях применения РС с МТ при TNBS-ИК установлены прямые корреляционные связи между индексом DAI и содержанием продуктов ПОЛ, а также обратная связь между индексом DAI и ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки.

Список литературы

1. Siew C., Shi H. Y., Hamidi H., Fox E., Tang W., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J. C. Y., Chan A. K. L., Sung J. J. S., Kaplan G. G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. 2018. 390 (10114). 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Coward S., Benchimol E. I., Kuenzig M. E., Windsor J. W., Bernstein C. N., Bitton A., Jones J. L., Lee K., Murthy S. K., Targownik L. E., Peña-Sánchez J.-N., Rohatinsky N., Ghandeharian S., Im J. H. B., Davis T., Weinstein J., Goddard Q., Bennett J., Caplan L., Bergevin M., Yang X. Y., Mason K., Sanderson R., Brass C., Kaplan G. G. The 2023 Impact of inflammatory bowel disease in Canada: epidemiology of IBD // *Journal of the Canadian association of gastroenterology*. 2023. 6 (2). S9–S15. DOI: 10.1093/jcag/gwad004
3. Белоусова Е. А., Шелыгин Ю. А., Ачкасов С. И., Хатьков И. Е., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Князев О. В., Каграманова А. В., Шкурко Т. В., Нанаева Б. А., Никитина Н. В., Захарова М. Н., Тарасова Л. В., Алексеева О. П., Злобин М. В., Павленко В. В., Мищенко Е. В., Долгушина А. И., Лахин А. В., Ткачев А. В., Абдулганиева Д. И., Васильева О. В., Губонина И. В. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра // *Колопроктология*. 2023. 22 (1). 65–82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82

4. Muro P., Zhang L., Li S., Zhao Z., Jin T., Mao F., Mao Z. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2024. 15 (1390351). DOI: 10.3389/fendo.2024.1390351
5. Sahoo D. K., Heilmann R. M., Paital B., Patel A., Yadav V. K., Wong D., Jergens A. E. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2023. 14 (1217165). DOI: 10.3389/fendo.2023.1217165
6. Sebastian S. A., Kaiwan O., Co E. L., Mehendale M., Mohan B. P. Current pharmacologic options and emerging therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis: a narrative review // *Spartan medical research journal*. 2024. 9 (3). 123397. DOI: 10.51894/001c.123397
7. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S., Depew W. T., Szewczuk M. R., Wallace J. L. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology*. 1989. 96 (3). 795–803. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90904-9
8. Bondy S. C., Campbell A. Melatonin and regulation of immune function: impact on numerous diseases // *Current aging science*. 2020. 13 (2). 92–101. DOI: 10.2174/1874609813666200711153223
9. Muñoz-Jurado A., Escribano B. M., Caballero-Villarraso J., Galván A., Agüera E., Santamaría A., Túnez I. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action // *Inflammopharmacology*. 2022. 30. 1569–1596. DOI: 10.1007/s10787-022-01011-0
10. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей. URL: <https://base.garant.ru/70350564> (Дата обращения: 01.02.2025).
11. Stidham R. W., Xu J., Johnson L. A., Kim K., Moons D. S., McKenna B. J., Rubin J. M., Higgins P. D. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2011. 141 (3). 819–826.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.027
12. Осиков М. В., Ушакова В. А., Грекова И. В., Бойко М. С., Гречишкин М. В. Патент № 2819721 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/02, А61К 31/4045, А61Р 29/00. Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозиторий: № 2023114954: заявл. 07.06.2023: опубл. 23.05.2024; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
13. Best W. R., Becket J. M., Singleton J. W., Kern F. Development of a Crohn's disease activity index // *Gastroenterology*. 1976. 70 (3). 439–444.
14. 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.
15. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии*. 1989. 35 (1). 127–131.
16. Li J., Xu M., Qian W., Ling F., Chen Y., Li S., Cheng Y., Zhu L. Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease // *Frontiers in physiology*. 2023. 14. 1186665. DOI: 10.3389/fphys.2023.1186665
17. Li L., Peng P. L., Ding N., Jia W. H., Huang C. H., Tang Y. Oxidative stress, inflammation, gut dysbiosis: what can polyphenols do in inflammatory bowel disease? // *Antioxidants*. 2023. 12 (4). 967. DOI: 10.3390/antiox12040967

18. Araruna M. E. C., Júnior E. B. A., de Lima Serafim K. A., Pessoa M. M. B., Pessôa M. L. S., Alves V. P., Sobral M. V., da Silva M. S., Alves A. F., de Paiva Sousa M. C., Araújo A. A., Batista L. B. (-)-Fenchone ameliorates TNBS-induced colitis in rats via antioxidant, immunomodulatory, and cytoprotective mechanisms // *Pharmaceuticals* (Basel). 2024. 18 (1). 18. DOI: 10.3390/ph18010018
19. Costa Monteiro K. K. A., Shiroma M. E., Damous L. L., de Jesus Simões M., Dos Santos Simões R., Cipolla-Neto J., Baracat E. C., Soares-Jr X. M. Antioxidant actions of melatonin: a systematic review of animal studies // *Antioxidants*. 2024. 13 (4). 439. DOI: 10.3390/antiox13040439
20. Brazão V., Colato R.P., Santello F. H., Duarte A., Goulart A., Sampaio P. A., Silva C. B. P., Tirapelli C. R., Costa R. M., Tostes R. C., do Prado Jr J. C. Melatonin regulates antioxidant defense and inflammatory response by activating Nrf2-dependent mechanisms and inhibiting NFkappaB expression in middle-aged *T. cruzi* infected rats // *Experimental gerontology*. 2022. 167. 111895. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111895
21. Tiong Y. L., Ng K. Y., Koh R. Y., Ponnudurai G., Chye S. M. Melatonin prevents oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-treated Schwann cells via upregulation of Bcl2, NF-κB, mTOR, Wnt signalling pathways // *Antioxidants*. 2019. 8 (7). 198. DOI: 10.3390/antiox8070198

References

1. Siew C., Shi H. Y., Hamidi H., Fox E., Tang W. , Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J. C. Y., Chan A. K. L., Sung J. J. S., Kaplan G. G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. 2018. 390 (10114). 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Coward S., Benchimol E. I., Kuenzig M. E., Windsor J. W., Bernstein C. N., Bitton A., Jones J. L., Lee K., Murthy S. K., Targownik L. E., Peña-Sánchez J.-N., Rohatinsky N., Ghandeharian S., Im J. H. B., Davis T., Weinstein J., Goddard Q., Bennett J., Caplan L., Bergevin M., Yang X. Y., Mason K., Sanderson R., Brass C., Kaplan G. G. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Epidemiology of IBD // *Journal of the Canadian association of gastroenterology*. 2023. 6 (2). S9–S15. DOI: 10.1093/jcag/gwad004
3. Belousova E. A., Shelygin Yu. A., Achkasov S. I., Khatkov I. E., Bakulin I. G., Skalinskaya M. I., Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Shkurko T. V., Nanaeva B. A., Nikitina N. V., Zakharova M. N., Tarasova L. V., Alekseeva O. P., Zlobin M. V., Pavlenko V. V., Mishchenko E. V., Dolgushina A. I., Lakhin A. V., Tkachev A. V., Abdulganieva D. I., Vasilyeva O. V., Gubonina I. V. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation: first results of the analysis of the national Registry // *Koloproktologia*. 2023. 22 (1). 65–82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 (In Russian).
4. Muro P., Zhang L., Li S., Zhao Z., Jin T., Mao F., Mao Z. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2024. 15 (1390351). DOI: 10.3389/fendo.2024.1390351
5. Sahoo D. K., Heilmann R. M., Paital B., Patel A., Yadav V. K., Wong D., Jergens A. E. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2023. 14 (1217165). DOI: 10.3389/fendo.2023.1217165

6. Sebastian S. A., Kaiwan O., Co E. L., Mehendale M., Mohan B. P. Current pharmacologic options and emerging therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis: a narrative review // *Spartan medical research journal*. 2024. 9 (3). 123397. DOI: 10.51894/001c.123397
7. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S., Depew W. T., Szewczuk M. R., Wallace J. L. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology*. 1989. 96 (3). 795–803. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90904-9
8. Bondy S.C., Campbell A. Melatonin and regulation of immune function: impact on numerous diseases // *Current aging science*. 2020. 13 (2). 92–101. DOI: 10.2174/1874609813666200711153223
9. Muñoz-Jurado A., Escribano B. M., Caballero-Villarraso J., Galván A., Agüera E., Santamaría A., Túnez I. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action // *Inflammopharmacology*. 2022. 30. 1569–1596. DOI: 10.1007/s10787-022-01011-0
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. URL: <https://base.garant.ru/70350564> (Accessed: 01.02.2025). (In Russian).
11. Stidham R. W., Xu J., Johnson L. A., Kim K., Moons D. S., McKenna B. J., Rubin J. M., Higgins P. D. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2011. 141 (3). 819–826.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.027
12. Osikov M. V., Ushakova V. A., Grekova I. V., Boyko M. S., Grechishkin M. V. Patent №. 2819721 C1, Russian Federation, IPC A61K 9/02, A61K 31/4045, A61P 29/00. Melatonin-containing agent for the treatment of inflammatory bowel diseases in the form of rectal suppositories. Appl. №. 2023114954, filed 07.06.2023; publ. 23.05.2024. Applicant: South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian).
13. Best W. R., Becketl J. M., Singleton J. W., Kern F. Development of a Crohn's disease activity index // *Gastroenterology*. 1976. 70 (3). 439–444.
14. 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.
15. Volchegorsky I. A., Nalimov A. G., Yarovinsky B. G., Lifshits R. I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts // *Problems of medical chemistry*. 1989. 35 (1). 127–131. (In Russian).
16. Li J., Xu M., Qian W., Ling F., Chen Y., Li S., Cheng Y., Zhuet L. Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease // *Frontiers in physiology*. 2023. 14. 1186665. DOI: 10.3389/fphys.2023.1186665
17. Li L., Peng P. L., Ding N., Jia W. H., Huang C. H., Tang Y. Oxidative stress, inflammation, gut dysbiosis: what can polyphenols do in inflammatory bowel disease? // *Antioxidants*. 2023. 12 (4). 967. DOI: 10.3390/antiox12040967
18. Araruna M. E. C., Júnior E. B. A., de Lima Serafim K. A., Pessoa M. M. B., Pessôa M. L. S., Alves V. P., Sobral M. V., da Silva M. S., Alves A. F., de Paiva Sousa M. C., Araújo A. A., Batista L. B. (-)-Fenchone ameliorates TNBS-induced colitis in rats via antioxidant, immunomodulatory, and cytoprotective mechanisms // *Pharmaceuticals* (Basel). 2024. 18 (1). 18. DOI: 10.3390/ph18010018
19. Costa Monteiro K. K. A., Shiroma M. E., Damous L. L., de Jesus Simões M., Dos Santos Simões R., Cipolla-Neto J., Baracat E. C., Soares-Jr X. M. Antioxidant actions

of melatonin: a systematic review of animal studies // *Antioxidants*. 2024. 13 (4). 439. DOI: 10.3390/antiox13040439

20. Brazão V., Colato R.P., Santello F. H., Duarte A., Goulart A., Sampaio P. A., Silva C. B. P., Tirapelli C. R., Costa R. M., Tostes R. C., do Prado Jr J. C. Melatonin regulates antioxidant defense and inflammatory response by activating Nrf2-dependent mechanisms and inhibiting NFκB expression in middle-aged *T. cruzi* infected rats // *Experimental gerontology*. 2022. 167. 111895. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111895

21. Tiong Y. L., Ng K. Y., Koh R. Y., Ponnudurai G., Chye S. M. Melatonin prevents oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-treated Schwann cells via upregulation of Bcl2, NF-κB, mTOR, Wnt signalling pathways // *Antioxidants*. 2019. 8 (7). 198. DOI: 10.3390/antiox8070198

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет; начальник отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Грекова Ирина Викторовна – старший преподаватель, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0003-2537-0158, irkraft@yandex.ru