

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145>

Специфика окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона и язвенным колитом

Федулова Э.Н.¹, Вагин М.С.¹, Мартусевич А.К.¹, Поповичева А.Н.¹, Хавкин А.И.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, (площадь Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, 603005 Россия)

² ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (г. Москва, Россия)

Для цитирования: Федулова Э.Н.1, Вагин М.С.1, Мартусевич А.К.1, Поповичева А.Н.1, Хавкин А.И. Специфика окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 140–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

gastropedclin

@gmail.com

Федулова Эльвира Николаевна, Заведующая кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова, д.м.н., профессор

Вагин Михаил Сергеевич, Аспирант кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова

Мартусевич Андрей Кимович, Университетская клиника, лаборатория медицинской биофизики, руководитель лаборатории, главный научный сотрудник, доктор биологических наук, доцент

Поповичева Александра Николаевна, Университетская клиника, лаборатория медицинской биофизики, младший научный сотрудник

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

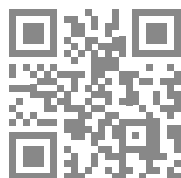
Резюме

Представлены результаты исследований уровня биомаркеров окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Показана связь между нозологией и особенностью окислительно-восстановительного дисбаланса, которая доказана значимой разницей уровня восстановленного глутатиона эритроцитов между группами испытуемых. У детей с болезнью Крона отмечается более низкий уровень восстановленного глутатиона эритроцитов по сравнению данного показателя у пациентов с язвенным колитом. Эту закономерность можно объяснить различным типом воспаления у данных заболеваний. Так при болезни Крона имеет место продуктивное гранулематозное хроническое воспаления, при котором одним из механизмов развития и течения является несовершенный фагоцитоз. Окислительный стресс и дефицит глутатиона, входящий в антиоксидантную систему, играют важнейшую роль в дефекте фагоцитоза, а сохранение окислительного дисбаланса будет приводить к повышению активности воспаления за счет сохранения иммунной дисрегуляции. В работе представлен вариант использования бинарной логистической регрессии для поиска модели метода дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, где независимой переменной является содержание восстановленного глутатиона эритроцитов.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, дети, окислительный стресс, антиоксидантная система, глутатион

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: NXXNIX





Specifics of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn disease and ulcerative colitis

E. N. Fedulova¹, M. S. Vagin¹, A. K. Martusevich¹, A. N. Popovicheva¹, A. I. Khavkin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, (10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (Moscow, Russia)

For citation: Fedulova E. N., Vagin M. S., Martusevich A. K., Popovicheva A. N., Khavkin A. I. Specifics of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn disease and ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 140–145. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145

✉ *Corresponding author:*

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Elvira N. Fedulova, Head of Department of Pediatrics named after F.V. Agafonova; ORCID: 0000-0002-1774-0692

Mikhail S. Vagin, PhD Student, Department of Pediatrics named after F.V. Agafonova; ORCID: 0000-0002-5988-0079

Andrey K. Martusevich, University Clinic, Laboratory of Medical Biophysics, Head of Laboratory, Chief Researcher, Doctor of Biological Sciences, Docent; ORCID: 0000-0002-0818-5316

Aleksandra N. Popovicheva, University Clinic, Laboratory of Medical Biophysics, Junior Researcher; ORCID: 0000-0002-3717-2186

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DrSci (Med), professor, head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology; chief researcher of the gastroenterology department; Professor, Chair of Pediatrics, Course of Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

The results of studies of the level of biomarkers of oxidative stress and the antioxidant system in children with Crohn's disease and ulcerative colitis are presented. The relationship between nosology and the feature of redox imbalance was demonstrated, which was proved by a significant difference in the level of reduced glutathione in erythrocytes between groups of subjects. Children with Crohn's disease have a lower level of reduced erythrocyte glutathione compared to patients with ulcerative colitis. This pattern can be explained by different types of inflammation in these diseases. Crohn's disease has a productive granulomatous chronic inflammation, in which one of the mechanisms of development and flow is incomplete phagocytosis. Oxidative stress and deficiency of glutathione, which is part of the antioxidant system, make a large contribution to the defect in phagocytosis, and the persistence of oxidative imbalance will lead to an increase in inflammation activity due to the preservation of immune dysregulation. The study presents a variant of using binary logistic regression to search for a model of a method for the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases, where the independent variable is the content of reduced erythrocyte glutathione.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, children, oxidative stress, antioxidant system, glutathione

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей остаются глобальной проблемой в среде детских гастроэнтерологов. Они представляют собой хронические, рецидивирующие, ухудшающие качество жизни и приводящие к инвалидности и летальности заболевания. В группу ВЗК включают болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), несмотря на это, они являются разными заболеваниями по особенностям патогенеза, клинической картины, тактики диагностики и лечения.

БК представляет собой хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего

желудочно-кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений. При ЯК, напротив, поражается только слизистая оболочка толстой кишки, причем у детей может отсутствовать поражение прямой кишки [1].

До 20% детей с диагнозом ВЗК имеют клинические, эндоскопические и гистологические признаки, которые не позволяют отнести заболевание к ЯК или БК. Также именно в педиатрической практике наиболее часто имеет место смена ранее выставленного диагноза с ЯК на БК и наоборот с течением времени, когда уже пациенты получили индукционную терапию [13].

В настоящее время выделяют следующие сложности во внутригрупповой дифференциальной

диагностики ВЗК у детей. Как при БК, так и при ЯК для детей характерно тотальное поражение толстой кишки. Для ВЗК у детей характерна низкая информативность ANCA и ASCA, использующихся для дифференциальной диагностики ЯК и БК у взрослых. Исследование фекального кальпротектина не обладает достаточной специфичностью у маленьких детей: до 18 месяцев он может быть повышен и у здоровых детей [7].

Таким образом, уже на первом этапе ведения пациентов детского возраста с ВЗК перед клиницистом ставится трудный вопрос о правильной постановки диагноза, от которого в дальнейшем будет зависеть тактика лечения, а что важнее качество жизни пациента. Поиск нового высоко информативного метода, позволяющий упростить диагностику ВЗК у детей является важнейшей задачей, которая решается знанием патогенеза хронического воспаления, который будет значительно отличаться у ЯК и БК [3].

При данных патологиях значительно различается тип и механизм воспалительного процесса. Для гастроэнтерологов и педиатров данный аспект может нести практический характер, так как, изучив особенности патологического процесса, возможно найти новый способ диагностики и лечения данной группы заболеваний.

Известно, что дисбаланс окислительного стресса и антиоксидантной системы вносят свое влияние на активность хронического воспаления, ВЗК не является исключением. Их роль была доказана экспериментально, исследования на моделях животных ВЗК зарегистрировали повышение уровня образования реактивных частиц (супероксид, пероксиднитрит, хлорноватистая кислота) и снижение уровня эндогенных факторов антиоксидантной системы (глутатион и супероксиддисмутаза) [17].

Недавние исследования продемонстрировали особенности окислительного стресса и антиоксидантной системы у больных ВЗК, у них действительно имел место выраженный дисбаланс на данном молекулярном уровне [14]. Помимо знания о влиянии активности процесса, необходимо понимать,

каким образом повышение уровня активных форм кислорода запускает иммунные процессы, являющиеся основой патогенеза ВЗК.

Главное отличие БК и ЯК заключается в том, что БК в первую очередь это гранулематозное воспаление, при котором каскад гуморальных и клеточных реакций приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток. При БК у большинства больных будет иметь место глубокий дефект иммунитета в отношении реализации воспалительной реакции, что является результатом сочетания генетической предрасположенности и комплекса обитающих в кишечнике микроорганизмов [9]. Так как мы имеем дело с продуктивным воспалением в первую очередь данный генетический дефект будет заключаться в неэффективном или незавершенном аутофагоцитозе внутриклеточных микробов, сопровождающемся избыточной продукцией в слизистой оболочке IL-1 [10, 15].

Одним из механизмов регуляции фагоцитоза является уровень окислительного стресса организма. Окислительно-восстановительные механизмы модулируют метаболическое перепрограммирование иммунных клеток, в том числе макрофагов, которые отвечают за функцию фагоцитоза [11, 12]. Также ряд исследований доказывает влияние глутатионовой системы на активность макрофагального фагоцитоза [13].

Учитывая вышеописанные факты, у нас есть все предпосылки для научного поиска новых методов дифференциальной диагностики, а возможно и лечения у ВЗК детей, зная о неразрывной связи иммунных процессов и окислительно-восстановительных реакций, которые замыкаются в порочный круг патогенетического комплекса данных заболеваний. Цель: определить факторы окислительного стресса и антиоксидантной системы, имеющие отличительные черты при БК и ЯК у детей с целью их использования в дифференциальной диагностике ВЗК.

Материалы и методы

В основе работы лежат результаты лабораторных исследований биомаркеров окислительного стресса (ишемия модифицирующий альбумин – ИМА плазмы, малондиальдегид – МДА плазмы) и антиоксидантной системы (SH-группы плазмы, каталаза и восстановленный глутатион эритроцитов) у детей с установленным диагнозом ВЗК и получающих лечение в 1 педиатрическом отделении с медицинской реабилитацией Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. От родителей всех детей (или от самих детей старше 15 лет) получено информированное согласие на участие в исследовании.

Выборку составляли 26 пациента (50%) с диагнозом болезнь Крона, из которых в группу с умеренной активностью (PCDAI 10–29 баллов) входило 11 больных и в группу с высокой активностью (PCDAI 30–100 баллов) – 15 больных. У 26 исследуемых

(50%) установлен диагноз язвенный колит, все входили в группу с умеренной активностью процесса (PUCAI 35–64 балла).

Диагноз каждого ребенка был установлен до момента исследования, его верификация проводилась в комплексе обследований, включающих клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические данные.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы для статистической обработки данных – SPSS Statistics версия 23.0. Принадлежность выборки к закону распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, который для части исследуемых групп составил менее 0,05 и коэффициентов асимметрии и эксцесса. Данные описаны медианой, нижним и верхним квартилем – Me[Q0.25; Q0.75]. Первоначально

Таблица 1
Table 1.
Примечание/Note:

Описание данных с учетом оценки различий между группами БК и ЯК
Description of the data with an assessment of the differences between the CD and UC groups
* p<0,0001

Показатели	Me[Q0.25;0.75] БК(n=26)	Me[Q0.25;0.75] ЯК(n=26)
МДА(нмоль/мл)	1,350[0,9675;1,830]	1,530[1,020;2,050]
ИМА(ед.опт.пл.)	0,3733[0,2459;0,4543]	0,3583[0,2126;0,4427]
GSH(мкмоль/г Hb)	4,90[4,390;5,530]*	7,485[6,560;8,8475]*
Каталаза(ед. акт./г Hb)	29,435[19,9925;35,230]	25,440[21,5850;33,140]
SH-группы(μM)	320,83[273,220;346,030]	298,4570[254,8110;318,2782]

Таблица 2
Table 2.

Коэффициенты регрессионной функции дифференциальной диагностики ЯК и БК по уровню GSH эритроцитов.
Regression function coefficients for the differential diagnosis of UC and CD by erythrocyte GSH levels.

Переменная-предиктор	Коэффициент регрессии(B)	Средне-квадратичная ошибка	Значимость	Показатель возрастания шанса Exp (B)
GSH	3,467	1,096	0,002	32,028
Константа	-20,902	6,582	0,001	0

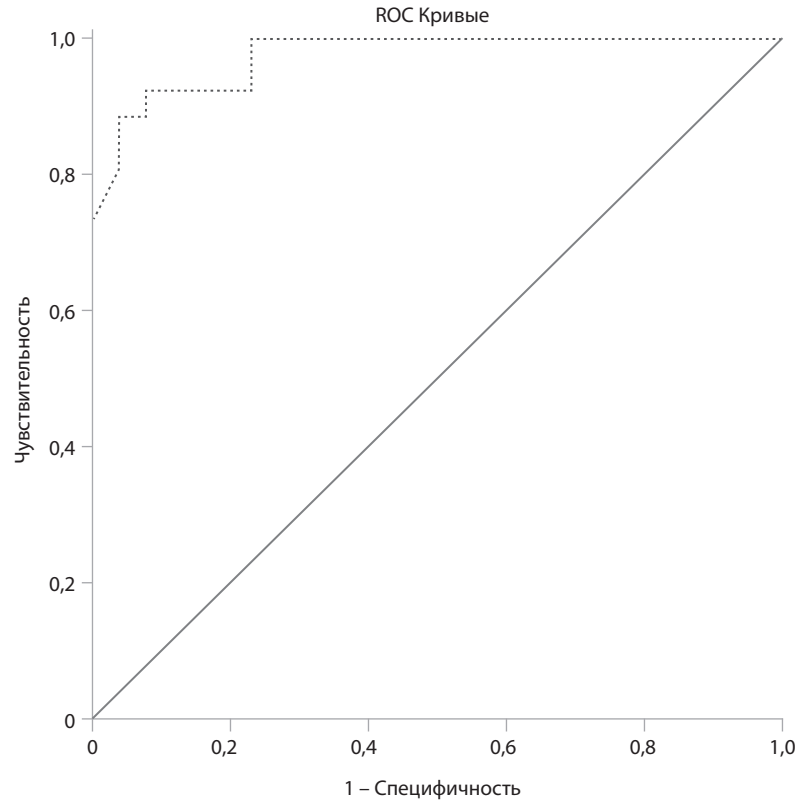
Таблица 3
Table 3.

Результаты дифференциальной диагностики ЯК и БК по уровню GSH эритроцитов
Results of differential diagnosis of UC and CD by erythrocyte GSH levels

Вариант диагноза	Прогнозируемый диагноз		Всего	Правильный прогноз (%)
	БК	ЯК		
БК	24	2	26	92,3%
ЯК	3	23	26	88,5%
Всего	27	25	52	90,4%

Рисунок 1.
Figure 1.

ROC-кривая регрессионной функции дифференциального диагноза язвенного колита и болезни Крона.
ROC-curve regression function for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease.



результаты исследования обработаны методами непараметрической статистики с применением критерия Манна-Уитни с целью поиска статистически достоверной разницы уровня показателей между группами БК и ЯК. Для решения задачи дифференциальной внутригрупповой диагностики ВЗК был применен метод бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен особенностями данных: отличие от нормального распределения, неравенство дисперсий,

простотой приведения зависимой переменной к бинарной функции.

На основании отношения пациента к группе БК или ЯК была рассчитана бинарная зависимая переменная равная нулю при вероятном диагнозе болезнь Крона и единице при вероятном диагнозе ЯК. Оценка качества полученной модели и поиск оптимального порога классификации были выполнены методом построения характеристической кривой (ROC-анализ).

Результаты исследования

При оценке различий уровня биомаркеров окислительного стресса и антиоксидантной системы между группами БК и ЯК методом Манна-Уитни единственная статистическая значимая разница определялась при оценке уровня восстановленного глутатиона эритроцитов – GSH (табл. 1).

Учитывая полученные результаты оптимальным для модели дифференциальной диагностики БК

и ЯК обладает функция с единственным переменным предиктором – уровень GSH, которая представлена следующим образом (табл. 2): $y = 3,467 \times GSH - 20,902$, где y – регрессионная функция, GSH – уровень восстановленного глутатиона эритроцитов.

Вероятность наличия у пациента язвенного колита можно получить с помощью следующей формулы:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где y – регрессионная функция.

Таким образом при значении $P \geq 0,5$ (cut-off равен 0,5) принималась гипотеза о наличии у пациента язвенного колита, напротив – болезни Крона.

Чувствительность полученной модели составила 92,3%, а специфичность 88,5% (табл. 3). Построение характеристической кривой (рис. 1) позволило уточнить значение cut-off – 0,55 и под-

твердило высокий уровень специфичности и чувствительности – 92,3% и 92,3% соответственно. Полученные параметры ROC-кривой характеризуют модель как отличную (AUC=0,975; стандартная ошибка – 0,017; асимптотическая значимость <0,00001; асимптотический доверительный интервал – 0,942–1).

Обсуждение полученных результатов и выводы

Воспалительные заболевания кишечника – это заболевания, ядро патогенеза которых заключается в неадекватном иммунном ответе как на врожденном уровне, так и на приобретенном, который реализуется в хронизации воспаления [16]. Стоит ответить, что при болезни Крона достаточно изучены нарушения врожденного иммунитета, к которым как раз относится фагоцитоз и его неэффективность в конечном счете приводит к гранулематозному воспалению. Одним из важнейшим моментом в сохранении несовершенного фагоцитоза в период активности заболевания можно считать дисбаланс окислительного стресса и антиоксидантной системы [17].

Исследование маркеров данных процессов приводит к открытию механизмов развития многих хронических заболеваний. В нашей работе отмечается разница между уровнями восстановленного глутатиона эритроцитов у больных с ЯК и БК. При БК отмечается сниженный уровень глутатиона по сравнению исследованной группы ЯК. Глутатион играет ключевую роль в антиоксидантной защите клеток, регуляции апоптоза и желчевыделения, конъюгации с ускорением элиминации многих ксено- и эндобактериальных агентов. GSH – важный регулятор факторов апоптоза. Установлено, что он ингибирует

каспазы, церамиды и экстернализацию фосфатидилсерина. На факторы транскрипции и Bcl-2 оказывает двойственное действие. Считается, что ключевым механизмом запуска фагоцитоза является выход из клетки GSH [18].

С другой стороны, имеются исследования о развитии болезни Крона при дефиците незаменимого микроэлемента селена, который в свою очередь имеют важное значение для активности глутатионовой системы – важнейшему компоненту антиоксидантной системы [19].

Данные научные факты подтверждают значимость нашего исследования и доказывают, что дисбаланс окислительно-восстановительных функций, реализуемых в окислительный стресс при хронической патологии, имеет закономерные особенности, зная которых в ходе научного поиска возможно получить новые методы диагностики и лечения.

Полученные данные нашего исследования позволили провести вероятностное-статистическое моделирование внутригрупповой дифференциальной диагностики ВЗК, которое основывается на различиях в уровне маркера антиоксидантной системы – восстановительного глутатиона. Данный метод может использоваться как дополнительный критерий в постановке верного диагноза.

Литература | References

- Day A.S., Lemberg D. A. Identification and diagnosis of Crohn disease and ulcerative colitis in children. *J Paediatr Child Health*. 2020 Nov;56(11):1731–1734. doi: 10.1111/jpc.14925.
- Pazmandi J., Kalinichenko A., Ardy R. C., Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):162–185. doi: 10.1111/imr.12726.
- Zhao M., Burisch J. Impact of genes and the environment on the pathogenesis and disease course of inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci*. 2019 Jul;64(7):1759–1769. doi: 10.1007/s10620-019-05648-w.
- Actis G.C., Pellicano R., Fagoonee S., Ribaldone D. G. History of inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2019 Nov 14;8(11):1970. doi: 10.3390/jcm8111970.
- Novikova V. P., Khavkin A. I., Prokopyeva N. E. IBD-like gastrointestinal disorders in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 161–169. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169. EDN: JCXNIJ.
Новикова, В. П. ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей / В. П. Новикова, А. И. Хавкин, Н. Э. Прокопьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 4(188). – С. 161–169. – doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169. – EDN: JCXNIJ.
- Ramos G.P., Papadakis K. A. Mechanisms of disease: Inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jan;94(1):155–165. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
- Krzystek-Korpacka M., Kempinski R., Bromke M. A., Neubauer K. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 17;10(8):601. doi: 10.3390/diagnostics10080601.
- Shchigoleva A. E., Shumilov P. V., Shumilov A. P. Inflammatory bowel diseases with very early onset. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 141–146. (in Russ.)
Щиголева А. Е., Шумилов П. В., Шумилов А. П. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Педиатрия. 2018; 97 (6): 141–146.
- Bourgonje A.R., Feelisch M., Faber K. N., Pasch A., Dijkstra G., van Goor H. Oxidative Stress and Redox-Modulating Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Mol Med*. 2020 Nov;26(11):1034–1046. doi: 10.1016/j.molmed.2020.06.006.
- Povzun, S. A. Productive inflammation: A guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit Publishing House LLC, 2018. 359 p. (in Russ.) EDN: TFANZG.
Повзун, С. А. Продуктивное воспаление: Руководство для врачей / С. А. Повзун; С. А. Повзун; ООО «Издательство «СпецЛит». – Санкт-Петербург: ООО «Издательство «СпецЛит», 2018. – 359 с. – ISBN 978-5-299-00937-8. – EDN: TFANZG.
- Larabi A., Barnich N., Nguyen H. T. T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020 Jan;16(1):38–51. doi: 10.1080/15548627.2019.1635384.
- Morris G., Gevezova M., Sarafian V., Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol*. 2022 Oct;19(10):1079–1101. doi: 10.1038/s41423-022-00902-0.
- Campbell E.L., Colgan S. P. Control and dysregulation of redox signalling in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;16(2):106–120. doi: 10.1038/s41575-018-0079-5.
- Kwon D.H., Lee H., Park C., Hong S.-H., Hong S. H., Kim G.-Y., et al. Glutathione induced immune-stimulatory activity by promoting M1-like macrophages polarization via potential ROS scavenging capacity. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Sep 18;8(9):413. doi: 10.3390/antiox8090413.
- Martusevich A. K., Popovicheva A. N., Sosnina L. N., Galova E. A., Fedulova E. N., Neshchetkina I. A. The effect of hyperbaric oxygenation on the state of oxidative stress and the antioxidant system of blood in children with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 45–49. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-45-49.
Мартусевич А. К., Поповичева А. Н., Соснина Л. Н., Галова Е. А., Федуллова Э. Н., Нещеткина И. А. Влияние гипербарической оксигенации на состояние окислительного стресса и антиоксидантной системы крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 45–49. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-45-49.
- Bourgonje A.R., Kloska D., Grochot-Przęczek A., Feelisch M., Cuadrado A., van Goor H. Personalized redox medicine in inflammatory bowel diseases: an emerging role for HIF-1α and NRF2 as therapeutic targets. *Redox Biol*. 2023 Jan 6;60:102603. doi: 10.1016/j.redox.2023.102603.
- Hu S., Zhao M., Li W., Wei P., Liu Q., Chen S., Zeng J., Ma X., Tang J. Preclinical evidence for quercetin against inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Inflammopharmacology*. 2022 Dec;30(6): 2035–2050. doi: 10.1007/s10787-022-01079-8.
- Liu P., Li Y., Wang R., Ren F., Wang X. Oxidative Stress and Antioxidant Nanotherapeutic Approaches for Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2021 Dec 31;10(1):85. doi: 10.3390/biomedicines10010085.
- Rosales C., Uribe-Querol E. Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9042851. doi: 10.1155/2017/9042851.
- Patent No. 2669553 C2 Russian Federation, IPC A61K 35/20, A61K 38/17, A61P 1/00. A2 beta-casein and prevention of intestinal inflammation: No. 2015153113. Appl. 05/30/2014. publ. October 12, 2018 / E. D. Clark, M. S. Trivedi; applicant ZE A2 MILK COMPANY LIMITED. (in Russ.) EDN: JBIHWH.
Патент № 2669553 C2 Российская Федерация, МПК A61K 35/20, A61K 38/17, A61P 1/00. Бета-казеин A2 и предотвращение воспаления кишечника: № 2015153113: заявл. 30.05.2014: опубл. 12.10.2018 / Э. Д. Кларк, М. С. Триведи; заявитель ЗЭ А2 МИЛК КОМПАНИ ЛИМИТЕД. – EDN: JBIHWH.