

ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ КУРКУМИНА В СОСТАВЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА

Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Огнева О.И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Болезнь Крона (БК) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии в связи с увеличением распространенности, тяжестью осложнений и побочными эффектами при базисной терапии, в частности препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Поиск, разработка и обоснование применения при БК эффективных лекарственных препаратов с минимальным количеством побочных эффектов является актуальной задачей. Интерес представляет куркума длинная, содержащая куркумин с выраженными антиоксидантными, цитопротекторными, противовоспалительными свойствами, эффективность которой продемонстрирована при БК в единичных работах при системном применении. Цель – провести сравнительный анализ влияния куркумина и 5-АСК в составе ректальных суппозиториях на клиническую картину и показатели иммунного статуса при экспериментальной БК.

Работа выполнена на 70 крысах-самцах линии Wistar. БК моделировали введением 50% спиртового раствора тринитробензосульфоновой кислоты (ТНБС) *per rectum*, верифицировали клиническими и морфологическими методами. Ректальные суппозитории с 50 мг 5-АСК и оригинальные суппозитории, содержащие 0,075 мг куркумина, применяли через 12 ч в течение 7 суток. Исследования проводили на 3, 5 и 7 сутки БК.

В динамике экспериментальной ТНБС-индуцированной БК у животных зафиксированы увеличение частоты дефекаций, появление крови в каловых массах, снижение массы тела, прогрессирующие от 3 к 7 суткам наблюдения, увеличение в крови количества CD3⁺, CD45RA⁺ лимфоцитов, количества сегментоядерных нейтрофилов, повышение поглотительной и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови, увеличение концентрации в сыворотке IL-23, IgM, IgG. Обоснован состав и разработана технология получения и стандартизации новой лекарственной формы – суппозиториях, содержащих куркумин для лечения БК. Применение ректальных суппозиториях с куркумином приводит к снижению выраженности клинических проявлений, снижению и частичному восстановлению в крови количества сегментоядерных нейтрофилов, CD3⁺ лимфоцитов, поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови, снижению концентрации IL-23, IgM, IgG в сыворотке. Эффективность применения ректальных суппозиториях с куркумином сопоставима с эффективностью применения ректальных суппозиториях с 5-АСК по индексу клинической активности, количеству в крови нейтрофилов, CD3⁺ лимфоцитов, концентрации в сыворотке IL-23, IgM и IgG, в меньшей степени – по показателям поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови.

Адрес для переписки:

Огнева Ольга Игоревна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 66.
Тел.: 8 (351) 262-78-23.
E-mail: ognevaolga2@mail.ru

Address for correspondence:

Ogneva Olga I.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 66.
Phone: 7 (351) 262-78-23.
E-mail: ognevaolga2@mail.ru

Образец цитирования:

М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева, О.И. Огнева
«Иммунотропные эффекты куркумина в составе
оригинальных ректальных суппозиториях при
экспериментальной болезни Крона» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 483-496.
doi: 10.15789/1563-0625-IEO-1875

© Осиков М.В. и соавт., 2020

For citation:

M.V. Osikov, E.V. Simonyan, A.E. Bakeeva, O.I. Ogneva
“Immunotropic effects of Curcuma longa extract as a
component of original rectal suppositories in the dynamics of
experimental Crohn’s disease”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3,
pp. 483-496. doi: 10.15789/1563-0625-IEO-1875

DOI: 10.15789/1563-0625-IEO-1875

Разработан состав и технология получения ректальных суппозиториях с куркумином. Продемонстрирована эффективность применения ректальных суппозиториях с куркумином при экспериментальной БК на основании оценки количественного состава в крови популяций лейкоцитов, CD3⁺, CD45RA⁺ лимфоцитов, поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, концентрации IL-23, IgM и IgG при экспериментальной БК, сопоставимая с эффективностью применения ректальных суппозиториях с 5-АСК

Ключевые слова: болезнь Крона, экстракт куркумы, ректальные суппозитории, иммунный статус, IL-23, IgM, IgG

IMMUNOTROPIC EFFECTS OF CURCUMA LONGA EXTRACT AS A COMPONENT OF ORIGINAL RECTAL SUPPOSITORIES IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL CROHN'S DISEASE

Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Ogneva O.I.

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Crohn's disease is an urgent problem of modern gastroenterology due to increasing prevalence, severity of complications and side effects of the basic therapy, in particular upon treatment with 5-aminosalicylic acid (5-ASA). Searching, development and trials of new effective drugs with minimal side effects in Crohn's disease is an urgent task. Curcuma longa is one of the initial substances containing curcumin with antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory properties. Its effectiveness has been demonstrated in few studies with its systemic use in Crohn's disease treatment. Our aim was to perform a comparative analysis of curcumin and 5-ASA effect applied as a composition of rectal suppositories, studying clinical signs and indices of immune status in experimental Crohn's disease. The study was performed on 70 Wistar male rats. Crohn's disease was modeled by introduction of a 50% alcohol solution of trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) *per rectum*, and verified by clinical and morphological methods. Rectal suppositories, each containing 50 mg of 5-ASA and original suppositories containing 0.075 mg of curcumin were used over 12 hours during 7 days. The studies were performed on the 3rd, 5th and 7th days of Crohn's disease.

In the course of experimental TNBS-induced Crohn's disease in animals, an increased frequency of bowel motility, appearance of blood in the stool, decreased body weight progressed from the 3rd to the 7th days of observation, along with increased number in CD3⁺, CD45RA⁺ lymphocytes in blood, higher number of segmented neutrophils, lower absorption and NBT-reducing activity of blood neutrophils, increased serum concentrations of IL-23, IgM, IgG. Composition of the new medication form was justified; production technology and standardization of the suppositories containing curcumin for the treatment for Crohn's disease were developed. Usage of rectal suppositories with curcumin is associated with decreased severity of clinical signs, decrease and partial restoration of segmented neutrophils, CD3⁺ lymphocyte numbers in blood, recovery of absorption and NBT-reducing ability of blood neutrophils, and decrease of IL-23, IgM, IgG concentrations in serum. The effectiveness of rectal suppositories with curcumin is compared to the effectiveness of the use of rectal suppositories with 5-ASA in terms of disease activity index, the number of neutrophils and CD3⁺ lymphocytes in the blood, serum concentrations of IL-23, IgM and IgG, in, at lesser extent, in terms of absorption and NBT-reducing ability of blood neutrophils.

The composition and production technology of rectal suppositories with curcumin was developed; the leukocyte populations, CD3⁺, CD45RA⁺ lymphocytes in blood were assessed, neutrophil absorption and NBT-reducing ability, IL-23, IgM and IgG concentrations were determined; the use of rectal suppositories with curcumin in experimental Crohn's disease is comparable with the effectiveness of rectal suppositories with 5-ASA.

Keywords: Crohn's Disease, extract of turmeric, rectal suppositories, immune status, IL-23, IgM, IgG

Введение

Болезнь Крона (БК) является хронической патологией желудочно-кишечного тракта с преимущественной локализацией воспалительного

процесса в терминальном отделе подвздошной и проксимальной части ободочной кишки и представляет собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии в связи с увеличением

частоты встречаемости, распространенности и тяжестью осложнений, а также со сложностями терапии [3, 14, 28, 30]. Известно, что в патогенезе БК ключевую роль играет повышение реактивности Т-лимфоцитов, причем не только Th1-зависимых реакций, как было принято считать ранее, но и Th2-зависимых с увеличением продукции IgM и IgG при участии IL-23, изменяется баланс Th17/Treg, имеет значение активация моноцитов/макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, которые продуцируют факторы деструкции внеклеточного матрикса и базальной мембраны сосудов тканей кишечника [7, 8, 17, 20, 29, 33]. Основным направлением в терапии БК является индукция и поддержание ремиссии с помощью производных 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероидов, иммуносупрессантов, препаратов биологической терапии, в частности моноклональных антител против TNF α , что сопряжено с широким спектром побочных эффектов и возможной их непереносимостью у 30% больных [2, 18, 24]. В связи с этим поиск, разработка и обоснование применения при БК новых терапевтических подходов, эффективных лекарственных препаратов с минимальным количеством побочных эффектов является актуальной задачей. В этом отношении интерес представляет куркума длинная, которая содержит в корневищах куркуминоидный комплекс биофлавоноидов, одним из основных компонентов которого является куркумин, обладающий выраженными антиоксидантными, цитопротекторными, противовоспалительными свойствами [12, 22]. Известно, что куркумин продемонстрировал эффективность и безопасность в отношении ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека, в частности ревматоидного артрита, увеита, панкреатита, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза и др. [25]. За счет указанных выше свойств куркумин считается потенциально эффективным веществом в отношении терапии БК, способным индуцировать и пролонгировать фазу ремиссии пациентов, его успешное применение при пероральном введении продемонстрировано при БК в единичных работах [19, 35, 36, 37]. Рядом исследователей выдвинуто предположение, что куркумин может оказать значительное влияние на терапию воспалительных заболеваний кишечника в качестве адьювантной терапии [12]. Однако на фармацевтическом рынке отсутствуют лекарственные формы куркумина для ректального применения, не изучен механизм их протекторного действия после применения при БК [12, 17]. **Цель работы** – провести сравнительный анализ влияния куркумина и 5-АСК в составе ректальных суппозиториев на клиническую кар-

тину и показатели иммунного статуса при экспериментальной БК.

Материалы и методы

Работа выполнена на 70 белых крысах-самцах линии Wistar массой 220-240 г в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов (ETS № 123 от 18.03.1986 г., Страсбург), Директивой европейского парламента и совета Европейского союза 2010/63/EU от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, заключением Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (№ 1 от 14.01.2017, г. Челябинск) [4, 6]. По данным Magro F. и соавт., самцы крыс более восприимчивы к индукции БК [21]. Животные случайным образом разделены на четыре группы: I (n = 7) – интактные крысы; II (n = 21) – животные с БК; III (n = 21) – животные с БК в условиях применения ректальных суппозиториев через каждые 12 ч в течение 7 суток; IV (n = 21) – животные с БК в условиях применения ректальных суппозиториев с 5-АСК через каждые 12 ч в течение 7 суток. Животные были лишены корма за 24 часа до начала исследования, для общей анестезии использовали препарат «Золетил-100» (Zoletil, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг. Для моделирования БК 30 мг тринитробензосульфоновой кислоты (ТНБС) (Sigma-aldrich, США) растворяли в 150 мл 50% этанола, затем 0,25 мл полученного раствора вводили *per rectum* с помощью полиуретанового катетера с диаметром 2 мм на глубину 8 см [23]. Развитие БК верифицировали по клинической картине и морфологии очага повреждения в толстом кишечнике.

Суппозитории с 5-АСК готовили методом ручного формования путем расплавления препарата «Салофальк» (500 мг, Doctor Falk Pharma GmbH, Германия), содержание 5-АСК в 1 суппозитории составило 50 мг. Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы – суппозиториев, содержащих 0,075 мг куркумина, полученного из 10% спиртового (растворитель – спирт этиловый 80%) экстракта корневищ с корнями куркумы длинной (*Curcuma longa L.*, Diamart, Индия), в качестве вспомогательных веществ для соответствия фармацевтико-технологическим и биофармацевтическим параметрам использовали полиэтиленгликоли различной молекулярной массы, эмульгатор Т-2, кремфор СО-40 и Kolliphor P188. Выбор оптимальной

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ С КУРКУМИНОМ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ ПРИ 5 °С В ГЕРМЕТИЧНОЙ УПАКОВКЕ

TABLE 1. RESULTS OF STANDARDIZATION AND DETECTION OF STABILITY OF SUPPOSITORIES CONTAINING CURCUMIN WHILE STORAGE AT 5 °C IN A SEALED PACKAGE

№ серии Series number	Показатели качества / Quality indicators						Подлинность Authenticity	Содержание куркумина Curcumin content
	Описание Description	Однородность массы Mass homogeneity	Растворение Dissolution	Распадаемость Disintegration	Микробиологическая чистота Microbiological purity			
	Нормируемые требования / Normal requirements							
	Однородные суппозитории с кремоватым оттенком и характерным запахом Homogeneous suppositories with a creamy tint and a characteristic smell	В соответствии с ОФС.1.4.2.0009.15 Однородность масс дозированных лекарственных форм (3,4±0,17) In accordance with General Pharmacopoeia Article.1.4.2.0009.15 The homogeneity of the mass of dosage forms (3.4±0.17)	В соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм (кислотная стадия (через 2 часа) – не более 10% вещества/щелочная стадия (через 45 минут) – не менее 80% вещества) In accordance with General Pharmacopoeia Article.1.4.2.0014.15 Dissolving of solid dosage forms (acid stage (after 2 hours) – not more than 10% of the substance/alkaline stage (after 45 minutes) – no less than 80% of the substance)	В соответствии с ОФС.1.4.2.0012.15 Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток (не более 60 минут) In accordance with General Pharmacopoeia Article.1.4.2.0009.15 Disintegration of suppositories and vaginal tablets (no more than 60 minutes)	В соответствии с ОФС.1.4.2.0002.18 Микробиологическая чистота (общее число аэробных микроорганизмов – не более 103 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 103 КОЕ/г) In accordance with General Pharmacopoeia Article.1.4.2.0002.18 Microbiological purity (The total number of aerobic microorganisms is no more than 103 CFU/g; the total number of yeast and molds is no more than 103 CFU/g)	Метод ТСХ TLC method	Метод СФ SF-method	
1	Соответств. Compliant	3,35±0,08	4,25±0,54/89,1±3,5	20,12±0,203	Соответств. Compliant	Соответств. Compliant	0,096±0,0025	
2	Соответств. Compliant	3,39±0,06	3,96±0,72/90,3±4,8	20,16±0,185	Соответств. Compliant	Соответств. Compliant	0,095±0,0018	
3	Соответств. Compliant	3,41±0,07	5,01±0,27/89,8±3,6	20,21±0,214	Соответств. Compliant	Соответств. Compliant	0,096±0,0021	
4	Соответств. Compliant	3,35±0,12	3,75±0,61/87,5±4,0	20,09±0,192	Соответств. Compliant	Соответств. Compliant	0,097±0,0003	
5	Соответств. Compliant	3,37±0,11	4,14±0,44/91,1±2,7	20,14±0,109	Соответств. Compliant	Соответств. Compliant	0,096±0,0027	
6	Соответств. Compliant	3,39±0,08	4,31±0,24/89,6±2,5	20,16±0,201	Соответств. Compliant	Соответств. Compliant	0,095±0,0034	

Примечание. ТСХ – тонкослойная хроматография; СФ – спектрофотометрия.

Note. TLC, thin layer chromatography; SP, spectrophotometry.

композиции базировался на исследовании кинетики высвобождения куркумина в тесте «Растворение», динамика высвобождения куркумина из суппозитория носила линейный характер с величиной аппроксимации 0,995. Стандартизацию суппозитория проводили согласно ОФС 1.4.1.0013.15 «Суппозитории» (табл. 1). В группах животных III и IV размеры суппозитория были адаптированы под анатомические особенности лабораторных животных, масса каждого образца исследуемой лекарственной формы составила 300 мг. Исследования проводили на 3, 5 и 7 сутки БК.

Во всех группах животных ежедневно оценивали потребление корма и воды, клинический статус по модифицированной шкале Disease activity index (DAI), адаптированной для оценки БК у крыс и включающей 3 параметра: масса тела, консистенция стула, наличие крови в кале [13]. Каждый критерий оценивали по шкале от 0 до 4, баллы суммировали, минимальное значение индекса – 0, максимальное – 12

(табл. 2). Оценку в крови общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора для ветеринарии ВС-2800Vet (Mindray, Китай), откалиброванного для крови крыс. Функциональную активность нейтрофилов, выделенных из крови на градиенте плотности стерильных растворов фикола (Pharmacia, Швеция) и верографина (Srofa, Чехия), оценивали по поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса и интенсивности восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия (НСТ) в диформаза [1, 5, 9]. Определение субпопуляционного спектра лимфоцитов крови проводили с помощью проточного цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, США) с использованием специфических крысиных моноклональных антител производителя «БиоХимМак» (Россия) с фенотипом CD3⁺ и CD45RA⁺, которые являются маркерами преимущественно Т- и В-лимфоцитов в крови крыс соответственно. На автоматическом иммуноферментном ана-

ТАБЛИЦА 2. КРИТЕРИИ DAI ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БК

TABLE 2. CRITERIA DAI FOR EXPERIMENTAL CD

Критерии Criteria	Баллы Points	Описание Description
Масса тела Body weight	0	Нет потери No mass loss
	1	Снижение на 1-5% от исходной Reduction of 1-5% of the original weight
	2	Снижение на 6-10% от исходной Reduction of 6-10% of the original weight
	3	Снижение на 11-20% от исходной Reduction of 11-20 % of the original weight
	4	Снижение на 21% и более от исходной Reduction of 21% and more of the original weight
Консистенция кала Consistency of the feces	0	Нормальный стул Regular solid stool
	2	Неоформленный стул Loose stool
	4	Диарея (3 и более эпизодов дефекации в сутки в течение 2 и более дней подряд) Diarrhea (3 or more episodes of defecation per day for 2 or more consecutive days)
Наличие крови в кале Presence of blood in the feces	0	Нет крови в кале No blood in the stool
	1	Позитивная бензидиновая проба в кале Positive benzidine test in feces
	2	Позитивная бензидиновая проба и визуальное определение крови в каловых массах Positive benzidine test and visual determination of blood in feces
	4	Свежая кровь на шерсти вокруг ануса и/или большое количество крови в каловых массах Fresh blood on the fur around the anus and/or a large amount of blood in the feces

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ КУРКУМИНА И 5-АСК В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ (DAI, у. е.) ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БК, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 3. EFFECT OF CURCUMIN AND 5-ASA IN THE COMPOSITION OF RECTAL SUPPOSITORIES ON THE DISEASE ACTIVITY INDEX (DAI, c. u.) IN EXPERIMENTAL CD, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Группа I Group I (n = 7)	Группа II Group II			Группа III Group III			Группа IV Group IV		
	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)
0	7,00 (3,00- 7,00)*	8,00 (6,00- 10,00)*	11,00 (11,00- 11,00)*	5,00 (5,00- 5,00)*	4,00 (4,00- 5,00)* **	4,00 (4,00- 4,00)* **	5,00 (4,00- 5,00)*	5,00 (5,00- 5,00)* **	4,00 (2,00- 4,00)* **

Примечание. * – значимые ($p < 0,01$) различия с группой 1; ** – значимые ($p < 0,01$) различия с группой 2.

Note. *, significant ($p < 0.01$) compared with group 1; **, significant ($p < 0.01$) compared with group 2.

лизаторе Personal LAB (Италия) определяли уровень в сыворотке IgM, IgG (результат выражали в нг/мл) и интерлейкина-23 (IL-23) (результат выражали в пг/мл) с применением специфических для крыс тест-систем фирмы ALPCO (США) и фирмы Bender Medsystems (Австрия) соответственно. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборок представлена в формате «Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)», где Ме – медиана, $Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$ – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При экспериментальной БК, начиная с 3 суток наблюдения, у животных фиксировались увеличение частоты дефекаций, изменение консистенции кала, появление крови в каловых массах, на 5 и 7 сутки наблюдения к указанным признакам добавилось снижение массы тела и увеличение выраженности симптомов, что нашло отражение в статистически значимом прогрессивном увеличении индекса DAI во все сроки исследования (табл. 3). Значение DAI на 7 сутки значимо ($p < 0,05$) выше, чем на 3 и 5 сутки БК. Оценка количества нейтрофилов в крови показала, что на 3 и 7 сутки в крови общее количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов значимо не изменяется; на 5 сутки в крови возросло количество сегментоядерных нейтрофилов (табл. 4). При исследовании функциональной активности нейтрофилов крови выявлено, что

на 3 и 5 сутки статистически значимо увеличивается активность фагоцитоза, фагоцитарное число, повышается активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста. На 7 сутки наблюдения отмечается увеличение показателей поглотительной способности нейтрофилов крови – активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, а также показателей НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови – активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста. На 3, 5 и 7 сутки экспериментальной БК в крови увеличивалось общее количество лимфоцитов (табл. 5). Количество $CD3^+$ лимфоцитов, то есть суммарное представительство преимущественно Т-лимфоцитов в крови, статистически значимо увеличивается на 5 и 7 сутки эксперимента. Количество в крови $CD45RA^+$ клеток, отражающее преимущественно уровень В-лимфоцитов, значимо возрастает только на 7 сутки. Уровень IgG в сыворотке увеличивается на 3, 5 и 7 сутки эксперимента. Аналогичные изменения отмечены при исследовании концентрации IgM в сыворотке: повышение на 3, 5 и 7 сутки. Концентрация IL-23 в сыворотке в динамике экспериментальной БК, как одного из ключевых цитокинов координации иммунного ответа при этой патологии, статистически значимо увеличивается на 3, 5 и 7 сутки наблюдения.

Применение при экспериментальной БК ректальных суппозиторий с куркумином приводит к изменению клинической картины болезни: увеличивалась плотность стула, реже и в меньшем количестве обнаруживалась кровь в каловых массах, что привело к статистически значимому уменьшению индекса активности болезни на 5 и 7 сутки наблюдения (табл. 3). Оценка количе-

ства в крови нейтрофилов выявила на 3 и 5 сутки эксперимента значимое снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов (табл. 4). Отметим, что количество нейтрофилов за счет сегментоядерных форм снижалось на 3 сутки до уровня интактных животных, а на 5 сутки достоверно отличалось от значений в группе интактных животных. При оценке поглотительной способности нейтрофилов крови выявлено, что на 3 сутки наблюдения снижается активность фагоцитоза, фагоцитарное число, на 5 и 7 сутки снижается только фагоцитарное число. При этом во все сроки наблюдения показатели активности фагоцитоза, фагоцитарного числа были выше, чем в группе интактных животных. При исследовании НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови обнаружено, что на 3 сутки эксперимента показатели спонтанного НСТ-теста достоверно не изменяются, значимо снижаются активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста, на 5 сутки эксперимента снижается активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, активность индуцированного НСТ-теста, на 7 сутки зафиксировано статистически значимое снижение только активности спонтанного НСТ-теста. Отметим, что все показатели НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов во все сроки наблюдения, кроме интенсивности индуцированного НСТ-теста, активности и интенсивности спонтанного НСТ-теста на 7 сутки не достигали значений в группе интактных животных. Полученные результаты оценки функциональной активности нейтрофилов крови при экспериментальной БК в условиях применения ректальных суппозиторий куркумином позволяют говорить о снижении и частичном восстановлении поглотительной активности нейтрофилов на 3, 5 и 7 сутки наблюдения, снижении НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов в спонтанном режиме на 5 и 7 сутки, в индуцированном режиме – на 3 и 5 сутки наблюдения. Обнаружено, что у животных с БК в условиях применения ректальных суппозиторий с куркумином уровень ИЛ-23 в сыворотке снижается на 3, 5 и 7 сутки эксперимента, причем концентрация ИЛ-23 в сыворотке на 3 сутки значимо отличается, а на 5 и 7 сутки не имеет отличий с группой интактных животных, что позволяет констатировать на 3 сутки частичное, а на 5 и 7 сутки полное восстановление его концентрации в сыворотке. Общее количество лимфоцитов в крови достоверно не изменяется на 3 сутки, снижается на 5 и 7 сутки эксперимента и достигает значений в группе интактных животных (табл. 5). Анализ субпопуляционного спектра лимфоцитов крови выявил снижение на 3, 5 и 7 сутки эксперимента

количества CD3⁺ лимфоцитов, при этом показатели статистически не отличались от значений в группе интактных животных, что позволяет говорить о восстановлении уровня CD3⁺ лимфоцитов в крови. Представительство CD45RA⁺ лимфоцитов статистически значимо не изменяется на 3, 5 и 7 сутки эксперимента. Концентрация IgM и IgG в сыворотке экспериментальной БК в условиях применения ректальных суппозиторий куркумином снижается на 3, 5 и 7 сутки наблюдения. Отметим, что концентрация IgM в сыворотке во все сроки наблюдения достоверно не отличается от значений в группе интактных животных, а концентрация IgG на 3, 5 и 7 сутки значимо выше.

Таким образом, применение ректальных суппозиторий с куркумином оригинального состава при экспериментальной БК снижает выраженность клинических проявлений заболевания на 5 и 7 сутки, снижает количество в крови нейтрофилов на 3 и 5 сутки наблюдения, снижает и частично восстанавливает поглотительную и НСТ-редуцирующую способности нейтрофилов крови на 3, 5 и 7 сутки, снижает и полностью восстанавливает в крови общее количество лимфоцитов на 5 и 7 сутки, количество CD3⁺ лимфоцитов – во все сроки наблюдения, снижает концентрацию ИЛ-23, концентрацию IgG и IgM на 3, 5 и 7 сутки.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ эффектов куркумина и 5-АСК в составе ректальных суппозиторий при БК. Так, при оценке клинического статуса животных во все сроки эксперимента наблюдалось увеличение плотности и уменьшение частоты стула, снижение содержания крови в каловых массах, что сопровождалось статистически значимым уменьшением индекса активности болезни DAI на 5 и 7 сутки эксперимента (табл. 3). Показательно, что достоверные отличия по показателю DAI в группах животных с применением куркумина и 5-АСК отсутствовали. Как видно из таблицы 4, применение ректальных суппозиторий с 5-АСК при экспериментальной БК приводит на 5 сутки к снижению в крови количества сегментоядерных нейтрофилов, которое не отличалось от значений в группе интактных животных. При сравнении количества нейтрофилов в крови при БК на фоне применения 5-АСК и на фоне применения куркумина значимые отличия на 3, 5 и 7 сутки эксперимента не выявлены. На 3, 5 и 7 сутки наблюдения снижается активность фагоцитоза, фагоцитарное число, по сравнению с группой интактных животных имеются значимые отличия по активности фагоцитоза на 5 сутки, по фагоцитарному числу – во все сроки наблюдения.

ТАБЛИЦА 4. ВЛИЯНИЕ КУРКУМИНА И 5-АСК В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БК, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 4. EFFECT OF CURCUMIN AND 5-ASA IN RECTAL SUPPOSITORIES ON INNATE IMMUNITY IN EXPERIMENTAL CD, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	Группа I Group I (n = 7)			Группа II Group II			Группа III Group III			Группа IV Group IV		
	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)
ПЯН Stab NEUT	0,03 (0,00-0,05)	0,09 (0,03-0,13)	0,03 (0,00-0,05)	0 (0,00-0,06)	0 (0,00-0,05)	0 (0,00-0,05)	0 (0,00-0,06)	0 (0,00-0,06)	0 (0,00-0,06)	0 (0,00-0,06)	0,02 (0,00-0,06)	0,03 (0,00-0,03)
СЯН Polinucl. NEUT	1,35 (0,96-1,47)	3,13 (1,88-3,65)*	1,35 (0,96-1,47)	1,20 (1,07-1,70)**	1,93 (1,60-2,30)**	1,60 (0,89-1,73)	1,13 (1,06-1,17)	1,99 (1,43-2,18)**	1,60 (0,89-1,73)	1,13 (1,06-1,17)	1,99 (1,43-2,18)**	1,77 (1,63-2,69)
АФ, % РА, %	36,0 (32,0-40,0)	58,5 (45,0-64,0)*	43,0 (38,0-67,0)*	44,0 (33,0-53,0)**	58,0 (45,0-64,0)*	44,5 (38,0-65,0)*	36,0 (36,0-64,0)**	48,0 (46,0-54,0)**	44,5 (38,0-65,0)*	36,0 (36,0-64,0)**	48,0 (46,0-54,0)**	40,5 (33,0-43,0)*
ФЧ, у. е. РН, с. у.	1,88 (1,90-2,00)	14,15 (14,15-19,00)*	13,40 (9,60-16,10)*	5,90 (5,80-6,10)**	4,20 (14,2-19,0)**	9,20 (9,2-11,0)**	6,08 (4,05-10,31)**	6,05 (4,8-8,6)**	9,20 (9,2-11,0)**	6,08 (4,05-10,31)**	6,05 (4,8-8,6)**	8,85 (4,5-9,1)**
НСТ-тест спонт., акт-ть, % NBT-test, spontan., activity, %	4,0 (4,0-5,0)	15,0 (15,0-16,0)*	8,5 (2,0-12,0)	8,5 (8,0-12,0)*	9,0 (4,0-10,0)**	5,5 (5,0-9,0)**	8,00 (7,0-11,0)*	9,0 (9,0-9,0)**	5,5 (5,0-9,0)**	8,00 (7,0-11,0)*	9,0 (9,0-9,0)**	5,0 (5,0-8,0)**
НСТ-тест спонт., инт-ть, у. е. NBT-test, spontan., intensity, c. u.	0,06 (0,05-0,07)	0,19 (0,19-0,20)*	0,09 (0,02-0,12)	0,13 (0,13-0,17)*	0,10 (0,06-0,14)**	0,05 (0,05-0,09)	0,09 (0,09-0,12)**	0,11 (0,11-0,11)**	0,05 (0,05-0,09)	0,09 (0,09-0,12)**	0,11 (0,11-0,11)**	0,05 (0,05-0,08)**
НСТ-тест индуцир., акт-ть, % NBT-test induc., activity, %	5,0 (4,0-6,0)	8,5 (8,0-12,0)*	10,0 (7,0-16,0)*	7,0 (7,0-9,0)**	6,5 (3,0-13,0)**	9,0 (7,0-10,0)*	13,5 (9,0-16,0)**	4,0 (2,0-10,0)**	9,0 (7,0-10,0)*	13,5 (9,0-16,0)**	4,0 (2,0-10,0)**	7,0 (3,0-8,0)**
НСТ-тест индуцир., инт-ть, у. е. NBT-test induc., intensity, c. u.	0,06 (0,06-0,06)	0,07 (0,05-0,19)*	0,11 (0,07-0,16)*	0,11 (0,11-0,11)**	0,07 (0,05-0,19)	0,09 (0,08-0,11)*	0,19 (0,14-0,25)**	0,05 (0,02-0,13)	0,09 (0,08-0,11)*	0,19 (0,14-0,25)**	0,05 (0,02-0,13)	0,07 (0,03-0,10)**

Примечание. * – значимые ($p < 0,01$) различия с группой 1; ** – с группой 2; # – с группой 3.

ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы; СЯН – сегментоядерные нейтрофилы; АФ – активность фагоцитоза; ФЧ – фагоцитарное число; НСТ-тест спонт., акт-ть – активность спонтанного НСТ-теста; НСТ-тест инт-ть, инт-ть – интенсивность спонтанного НСТ-теста; НСТ-тест спонт., акт-ть – активность индуцированного НСТ-теста; НСТ-тест индуцир., инт-ть – интенсивность индуцированного НСТ-теста.

Note. *, significant ($p < 0,01$) compared with group 1; **, with group 2; #, with group 3.

Stab NEUT, Stab neutrophils; Polinucl. NEUT, polinuclear neutrophils; PA, phagocytosis activity; PN, phagocytic number; NBT-test, spontan., activity, activity spontaneous NBT-test; NBT-test, spontan., intensity, intensity spontaneous NBT-test; NBT-test induc., activity, activity induced NBT-test; NBT-test induc., intensity, intensity induced NBT-test.

ТАБЛИЦА 5. ВЛИЯНИЕ КУРКУМИНА И 5-АСК В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БК,
Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 5. EFFECT OF CURCUMIN AND 5-ASA IN RECTAL SUPPOSITORIES ON IMMUNE STATUS IN EXPERIMENTAL CD, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	Группа I Group I (n = 7)			Группа II Group II			Группа III Group III			Группа IV Group IV		
	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)	3 сутки 3 rd day (n = 7)	5 сутки 5 th day (n = 7)	7 сутки 7 th day (n = 7)
ЛЦ, × 10 ⁹ /л LYM, × 10 ⁹ /l	3,88 (3,04-4,25)	4,89 (1,97-6,01)*	5,88 (5,04-6,25)*	3,93 (3,25-4,99)*	3,40 (1,90-4,99)**	3,42 (3,05-3,84)**	3,99 (2,48-5,04)**	3,79 (2,30-4,15)**	3,60 (3,60-3,90)**			
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /l	3,38 (2,45-4,84)	4,97 (3,76-8,15)*	4,62 (3,57-5,67)*	3,29 (2,61-4,31)**	3,63 (2,54-4,71)**	3,65 (3,28-4,21)**	3,84 (1,72-5,16)	2,56 (1,22-3,31)**	2,53 (0,96-3,19)**			
CD45RA ⁺ , × 10 ⁹ /л CD45RA ⁺ , × 10 ⁹ /l	1,56 (1,49-1,88)	1,14 (1,18-2,26)	2,18 (1,16-3,52)*	1,39 (0,24-2,31)	1,72 (1,57-2,31)	1,89 (1,15-2,82)	1,05 (0,21-1,91)	1,81 (0,77-2,02)	1,73 (1,39-1,96)			
IgG, г/л IgG, g/l	3,05 (3,02-3,22)	26,93 (23,66-28,07)*	11,22 (5,15-18,46)*	7,27 (2,84-7,88)**	9,96 (6,94-21,27)**	5,26 (3,37-8,41)**	6,66 (6,14-6,92)**	9,19 (8,23-9,54)**	6,31 (5,61-7,27)**			
IgM, г/л IgM, g/l	10,89 (8,85-11,69)	20,81 (20,11-22,93)*	17,99 (13,96-21,87)*	10,69 (9,11-11,95)**	7,99 (7,01-8,71)**	10,89 (10,43-11,29)**	10,87 (6,61-21,81)**	12,83 (7,06-13,41)**	11,22 (6,73-11,82)**			
IL-23, пг/мл IL-23, pg/ml	32,16 (28,95-43,42)	71,57 (59,51-73,18)*	86,04 (78,81-91,67)*	40,21 (11,26-45,84)**	32,16 (22,52-48,25)**	35,62 (25,66-44,81)**	34,58 (25,73-44,23)**	31,01 (22,16-43,88)**	35,84 (23,32-49,05)**			

Примечание. * – значимые (p < 0,01) различия с группой 1; ** – с группой 2; # – с группой 3. ЛЦ – лимфоциты.

Note. *, significant (p < 0.01) compared with group 1; **, with group 2; #, with group 3. LYM, lymphocytes.

Также отметим, что по сравнению с группой крыс с БК на фоне ректального введения суппозитория с куркумином наблюдается более выраженное снижение активности фагоцитоза на 5 и 7 сутки, что подтверждается значимыми отличиями между группами. На 3 сутки снижается интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста, активность индуцированного НСТ-теста, на 5 сутки уменьшается активность спонтанного и индуцированного НСТ-теста, интенсивность спонтанного НСТ-теста, на 7 сутки наблюдения снижается активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Все показатели НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови на 3 сутки, а также активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста на 5 сутки и активность спонтанного НСТ-теста на 7 сутки статистически значимо отличаются от группы интактных животных. Достоверные отличия с группой крыс с БК на фоне применения куркумина отмечены на 3 сутки применительно к интенсивности спонтанного и активности индуцированного НСТ-теста, на 5 сутки к интенсивности, а на 7 сутки — к активности индуцированного НСТ-теста. Ректальное введение 5-АСК приводит к снижению в сыворотке концентрации ИЛ-23 на 3, 5 и 7 сутки наблюдения; на 3 сутки значение данного показателя не отличается, а на 5 и 7 сутки статистически значимо выше значений в группе интактных животных. Отличия с группой животных с БК, на фоне ректального введения куркумина, наблюдаются только на 3 сутки эксперимента, когда эффект 5-АСК более выражен и приводит к полному восстановлению концентрации ИЛ-23, на 5 и 7 сутки значимых отличий не обнаружено. Применение ректальных суппозитория с 5-АСК при БК приводит к снижению общего количества лимфоцитов в крови на 3, 5 и 7 сутки эксперимента до уровня интактных животных (табл. 5). Отличий по количеству лимфоцитов между группами крыс с БК на фоне применения 5-АСК и с БК на фоне применения куркумина на 3, 5 и 7 сутки эксперимента не выявлено. Применение 5-АСК не приводит к изменению количества CD3⁺ и CD45RA⁺ лимфоцитов в крови на 3 сутки, на 5 и 7 сутки статистически значимо снижается количество CD3⁺ лимфоцитов, количество CD45RA⁺ не изменяется. Во все сроки наблюдения количество CD3⁺ и CD45RA⁺ лимфоцитов достоверно не отличается от соответствующих показателей в группе интактных животных, а также в группе животных с БК в условиях применения ректальных суппозитория с куркумином. 5-АСК приводит к снижению в сыворотке концентрации IgG и IgM на 3, 5 и 7

сутки наблюдения, значение данных показателей во все сроки значимо выше значений в группе интактных животных. Отличия с группой животных с БК на фоне ректального введения куркумина наблюдаются только на 5 сутки эксперимента, когда в условиях применения 5-АСК концентрация IgM выше, на 3 и 7 сутки значимых отличий не обнаружено.

Итак, применение 5-АСК в составе ректальных суппозитория при экспериментальной БК приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений на 5 и 7 сутки, снижению в крови и частичному восстановлению количества нейтрофилов на 5 сутки наблюдения, снижению и частичному восстановлению поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови на 3, 5 и 7 сутки, полному восстановлению во все сроки наблюдения общего количества в крови лимфоцитов, количества в крови CD3⁺ лимфоцитов, снижению концентрации в сыворотке ИЛ-23, концентрации IgG и IgM на 3, 5 и 7 сутки. При экспериментальной БК эффект ректальных суппозитория с куркумином сопоставим с эффектом ректальных суппозитория с 5-АСК в отношении количества в крови нейтрофилов, лимфоцитов, концентрации ИЛ-23, концентрации IgM и IgG.

Обсуждение

Итак, при экспериментальной БК, наряду с утяжелением симптомов в виде снижения массы тела, частоты и консистенции стула, наличия крови в каловых массах, выявлено увеличение количества в крови сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, в том числе CD3⁺, CD45RA⁺, концентрации в сыворотке ИЛ-23, IgM, IgG, повышение поглотительной и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови. Механизм увеличения количества лейкоцитов в крови и активации функции нейтрофилов крови включает первичную реакцию тканей на повреждение ТНБС, когда в очаг первичной альтерации устремляются нейтрофилы — клетки первой линии обороны, позднее — моноциты, которые, с одной стороны, формируют зону вторичной альтерации за счет повреждения и гибели клеток вокруг первичной альтерации, выделяя ферменты, активные формы кислорода (АФК), с другой стороны — являются источником клеточных медиаторов воспаления [34]. Полагаем, что провоспалительные цитокины в первые сутки после повреждения вызывают демаргинацию пристеночного пула нейтрофилов, выход зрелых нейтрофилов из костного мозга, а также активацию циркулирующих в крови нейтрофилов. Это было

зарегистрировано нами на 3 сутки БК в виде активации поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови. Полагаем, в результате активации нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, эндотелиоцитов в очаге первичного повреждения в условиях дефицита активности и/или количества ферментов антиоксидательной защиты происходит эскалация оксидативного стресса, в избытке продуцируются АФК, что приводит к дополнительному повреждению, дисфункции и гибели клеток толстого кишечника, расширению зоны вторичной альтерации и, как следствие, утяжелению симптомов в динамике БК. IL-23 при БК имеет принципиальное значение в конечной дифференцировке Th0 в Th17 после воздействия IL-1 β , IL-6, IL-21, TNF α [10, 27, 32]. Помимо активации Th17-зависимых реакций, IL-23 участвует в активации лимфоидных клеток врожденного иммунитета (ILCs), CD8⁺, NK-, NKT-клеток [16, 26, 32].

Полагаем, что изменение функциональной активности нейтрофилов крови в условиях ректального введения суппозитория с куркумином при экспериментальной БК, как и снижение количества лейкоцитов в крови, обусловлено ограничением деструктивных процессов в очаге повреждения толстого кишечника, уменьшением синтеза провоспалительных медиаторов, приводящих к активации фагоцитов как в зоне повреждения, так и при поступлении медиаторов в кровь и активирующих циркулирующие нейтрофилы. Данное предположение в определенной мере подтверждается результатами исследования концентрации IL-23 в сыворотке. Несмотря на то, что при БК в условиях ректального введения суппозитория с куркумином количество CD45RA⁺ лимфоцитов, то есть преимущественно В-лимфоцитов, предшественников плазматических клеток — продуцентов иммуноглобулинов — значимо не изменяется, концентрация в сыворотке IgM и IgG снижается, причем первых — полностью, а вторых — частично восстанавливается. Данный факт может быть связан с восстановлением функциональной активности В-клеток и плазмоцитов в условиях снижения продукции цитокинов-активаторов Th2-зависимого иммунного ответа [35]. Полагаем, принимая во внимание данные литературы, что эффекты куркумина в очаге повреждения толстого кишечника при БК во многом обусловлены влиянием на процессы свободно-радикального окисления, в частности прямой антиоксидантный эффект куркумина, обусловленный его химической структурой, а именно наличием фенольных и метильных групп. Так, куркумин вы-

ступает в роли скавенджера свободных радикалов за счет восстановления супероксидного радикала в пероксид водорода с помощью катиона водорода, который отщепляется от гидроксильной группы [11, 18, 35]. Косвенный антиоксидантный эффект куркумина связан с его способностью ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, матриксных металлопротеиназ за счет ингибции NF- κ B-зависимого пути, что приводит к снижению активности клеток-продуцентов АФК — нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, эндотелиоцитов [13, 15, 18]. Зафиксированный нами при БК иммунотропный эффект куркумина в составе ректальных суппозитория может иметь значение в частичном сохранении целостности и функциональной активности толстого кишечника, за счет ограничения зоны вторичной альтерации.

Заключение

1. Обоснован состав и разработана технология получения и стандартизации новой лекарственной формы — ректальных суппозитория, содержащих 0,075 мг куркумина, полученного из 10% спиртового экстракта корневищ куркумы длиной.

2. В динамике 7-суточного наблюдения при экспериментальной ТНБС-индуцированной БК зафиксированы клинические признаки заболевания — увеличение частоты и снижение оформленности стула, появление крови в каловых массах, снижение массы тела, прогрессирующие от 3 к 7 суткам наблюдения, в крови увеличивается количество лимфоцитов, в том числе CD3⁺, CD45RA⁺, количество сегментоядерных нейтрофилов, повышается поглотительная и НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов крови, увеличивается концентрация в сыворотке IL-23, IgM, IgG.

3. Применение при экспериментальной БК ректальных суппозитория с 0,075 мг куркумина оригинального состава дважды в день в течение 7 суток приводит, начиная с 3 суток наблюдения, к снижению выраженности клинических проявлений, снижению и частичному восстановлению в крови количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, в том числе CD3⁺, частичному восстановлению поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови, снижению концентрации IL-23, IgM, IgG в сыворотке.

4. При экспериментальной БК эффективность применения ректальных суппозитория оригинального состава с куркумином сопоста-

вима с эффективностью применения ректальных суппозиторий с 50 мг 5-АСК дважды в день в течение 7 суток по индексу клинической активности, количеству в крови нейтрофилов, CD3⁺

лимфоцитов, концентрации в сыворотке IL-23, концентрации IgM и IgG, показателям поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови.

Список литературы / References

1. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рек. Казань, 1979. 14 с. [Viksman M.E., Mayansky A.N. A method of estimating functional activity of human neutrophils by the reaction of nitro blue tetrazolium recovery: guidelines]. Kazan, 1979. 14 p.
2. Гайдарова А.П., Корощенко Г.А., Айзман Р.И. Влияние куркумы и куркумина на углеводный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс // Современные проблемы науки и образования, 2014. № 5. С. 597. [Gaidarova A.P., Koroshchenko G.A., Aizman R.I. Effect of turmeric and curcumin on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2014, no. 5, p. 597. (In Russ.)]
3. Гончарик И.И. Болезнь Крона // Военная медицина, 2013. № 4. С. 113-117. [Goncharik I.I. Crohn's disease. *Voennaya meditsina = Military Medicine*, 2013, no. 4, pp. 113-117. (In Russ.)]
4. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. [Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 for the protection of animals used for scientific purposes].
5. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, 2001. 277 с. [Dolgushin I.I., Bukharin O.V. Neutrophils and homeostasis]. Ekaterinburg: Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 2001. 277 p.
6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) (Страсбург, 18 марта 1986 года). [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes (ETS N 123) (Strasbourg, March 18, 1986)].
7. Емельянова В.А., Демидов А.А. Воспалительные заболевания кишечника и ревматоидный артрит: современные вопросы патогенеза // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. 2015. № 6. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23850> (дата обращения: 26.09.2019). [Emelyanova V.A., Demidov A.A. Inflammatory bowel diseases and rheumatoid arthritis: current issues of pathogenesis. *Modern problems of science and education [Electronic resource]*, 2015, no. 6. Access mode: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23850> (date of address 26.09.2019)].
8. Павленко В.В., Катаганова Г.А. Некоторые механизмы регуляции апоптоза при болезни Крона // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2011. № 4. С. 66-68. [Pavlenko V.V., Kataganova G.A. Some mechanisms of apoptosis regulation in Crohn's disease. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2011, no. 4, pp. 66-68. (In Russ.)]
9. Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Л., 1986. 37 с. [Freydlin. I.S. Methods of studying phagocytic cells in assessing the immune status of a person: tutorial]. Leningrad, 1986. 37 p.
10. Aggeletopoulou I., Assimakopoulos S.F., Konstantakis C., Triantos C. Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 24, no. 36, pp. 4093-4103.
11. Anthwal A., Thakur B.K., Rawat M. S.M., Rawat D.S., Tyagi A.K., Aggarwal B.B. Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C-5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF-alpha-induced NF-kappaB activation. *BioMed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 524161. doi: 10.1155/2014/524161.
12. Burge K., Gunasekaran A., Eckert J., Chaaban H. Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 8, pii: E1912. doi: 10.3390/ijms20081912.
13. Cooper H.S., Murthy S.N., Shah R.S., Sedergran D.J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab. Invest.*, 1993, Vol. 69, no. 2, pp. 238-249.
14. Curkovic I., Egbring M., Kullak-Ublick G. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. *Dig. Dis*, 2013, no. 3, pp. 368-373.
15. Gao X., Kuo J., Jiang H., Deeb D., Liu Y., Divine G., Chapman R.A., Dulchavsky S.A., Gautam S.C. Immunomodulatory activity of curcumin: Suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, 2004, no. 68, pp. 51-61.

16. Geremia A., Arancibia-Cárcamo C.V., Fleming M.P., Rust N., Singh B., Mortensen N.J., Travis S.P., Powrie F. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 6, pp. 1127-1133.
17. Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.*, 2013, no. 15, pp. 195-218.
18. Gupta S.C., Tyagi A.K., Deshmukh-Taskar P., Hinojosa M., Prasad S., Aggarwal B.B. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014, Vol. 559, pp. 91-99.
19. Lang A., Salomon N., Wu J.C.Y., Kopylov U., Lahat A., Har-Noy O., Ching J.Y.L., Cheong P.K., Avidan B., Gamus D., Kaimakliotis I., Eliakim R., Ng S.C., Ben-Horin S. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, no. 13, pp. 1444-1449.
20. Longman R.S., Diehl G.E., Victorio D.A., Huh J.R., Galan C., Miraldi E.R., Swaminath A., Bonneau R., Scherl E.J., Littman D.R. CX3CR1⁺ mononuclear phagocytes support colitis-associated innate lymphoid cell production of IL-22. *J. Exp. Med.*, 2014, no. 211, pp. 1571-1583.
21. Magro F., Rodrigues-Pinto E., Coelho R., Andrade P., Santos-Antunes J., Lopes S., Camila-Dias C., Macedo G. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 109, no. 7, pp. 1026-1036.
22. Midura-Kiela M.T., Radhakrishnan V.M., Larmonier C.B., Laubitz D., Ghishan F.K., Kiela P.R. Curcumin inhibits interferon- γ signaling in colonic epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012, no. 302, pp. 85-96.
23. 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, Vol. 96, no. 3, pp. 795-803.
24. Muthupalani S., Ge Z., Feng Y., Rickman B., Mobley M., McCabe A., van Rooijen N., Fox J.G. Systemic macrophage depletion inhibits *Helicobacter bilis*-induced proinflammatory cytokine-mediated typhlocolitis and impairs bacterial colonization dynamics in a BALB/c Rag2^{-/-} mouse model of inflammatory bowel disease. *Infect. Immun.*, 2012, Vol. 80, no. 12, pp. 4388-4397.
25. Neerati P., Devde R., Gangi A.K. Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Phytother. Res.*, 2014, no. 28, pp. 1796-1800.
26. Ness-Schwickerath K.J., Jin C., Morita C.T. Cytokine requirements for the differentiation and expansion of IL-17A- and IL-22-producing human V γ 2V δ 2 T cells. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 12, pp. 7268-7080.
27. Neurath M.F. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2019, no. 45, pp. 1-8.
28. Neurath M.F., Leppkes M. Resolution of ulcerative colitis. *Semin. Immunopathol.*, 2019, Vol. 41, no. 6, pp. 747-756.
29. Omenetti S., Pizarro T.T. The Treg/Th17 Axis: A dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Front. Immunol.*, 2015, no. 6, 639. doi: 10.3389/fimmu.2015.00639.
30. Sales-Campos H., Basso P.J., Alves V.B., Fonseca M.T., Bonfá G., Nardini V., Cardoso C.R. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz. J. Med. and Biol. Res.*, 2014, Vol. 48, no. 2, pp. 96-107.
31. Saxena A., Kamaljeet K., Shweta H., Faizan M.K., Manjeshwar S.B. Dietary agents and phytochemicals in the prevention and treatment of experimental ulcerative colitis. *J. Tradit. Complement. Med.*, 2014, Vol. 4, no. 4, pp. 203-217.
32. Sedda S., Bevivino G., Monteleone G. Targeting IL-23 in Crohn's disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 14, no. 11, pp. 907-913.
33. Shaw M.H., Kamada N., Kim Y.G., Núñez G. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, no. 2, pp. 251-259.
34. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, Vol. 2017, 4535194. doi: 10.1155/2017/4535194.
35. Vecchi-Brumatti L., Marcuzzi A., Tricarico P.M., Zanin V., Girardelli M., Bianco A.M. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules*, 2014, no. 19, pp. 21127-21153.
36. Yadav V.R., Suresh S., Devi K., Yadav S. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-inflammatory activity in rat colitis model. *AAPS PharmSciTech*, 2009, Vol. 10, no. 3, pp. 752-762.
37. Zheng Y., Ge W., Ma Y., Guohua X., Weiwei W., Li H., Bingxian B. miR-155 regulates IL-10-producing CD24^{hi}CD27⁺ B cells and impairs their function in patients with Crohn's disease. *Front. Immunol.*, 2017, no. 8, 914. doi: 10.3389/fimmu.2017.00914.

Авторы:

Осиков М.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Симомян Е.В. — к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой химии и фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Бакеева А.Е. — лаборант кафедры химии и фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Огнева О.И. — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Osikov M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Simonyan E.V., PhD (Pharmacology), Associate Professor, Head, Department of Chemistry and Pharmacy, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Bakeeva A.E., Laboratory Assistant, Department of Chemistry and Pharmacy, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Ogneva O.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 19.01.2020
Принята к печати 29.01.2020

Received 19.01.2020
Accepted 29.01.2020