**ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫКУРКУМИНА В СОСТАВЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ПРИЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА**

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

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**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 суппозиториев на клиническую картину и показатели иммунного статуса при экспериментальной БК. **Материалы и методы.** 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 0,000075 мг куркумина, применяли через 12 ч в течение 7 суток. Исследования проводили на 3, 5 и 7 сутки БК. **Результаты.** 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 – суппозиториев, содержащих куркумин для лечения БК. Применение ректальных суппозиториев 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 суппозиториев с куркумином сопоставима с эффективностью применения ректальных суппозиториев с 5-АСК по индексу клинической активности, количеству в крови нейтрофилов, CD3+ лимфоцитов, концентрации в сыворотке IL-23, IgМ и IgG, в меньшей степени – по показателям поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови. **Выводы.** Разработан состав, технология получения и продемонстрирована на основании оценки количественного состава в крови популяций лейкоцитов, CD3+, CD45RA+ лимфоцитов, поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, концентрации IL-23, IgМ и IgG эффективность применения ректальных суппозиториев с куркумином при экспериментальной БК, сопоставимая с эффективностью применения ректальных суппозиториев с 5-АСК.

**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 ТНФ-альфа, 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 адъювантной 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 картину и показатели иммунного статуса при экспериментальной БК.

**Материалы и методы**

Работа выполнена на 70 белых крысах-самцах линии Wistar массой 220-240г. 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, использующихся для научных целей, заключением Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (№ 1 от 14.01.2017, Челябинск) [4, 6].По данным Magro F. et. al. самцы крыс более восприимчивы к индукции БК [21]. Животные случайным образом разделены начетыре 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-АСКчерез 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», Фpaнция) в дозе 20 мг/кг. Для моделирования БК 30 мг тринитробензосульфоновой кислоты (ТНБС) («Sigma-aldrich», USA) 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 суппозиториисоставило 50 мг. Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы – суппозиториев, содержащих0,000075мгкуркумина, 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, кремофор СО-40 и Kolliphor P188. Выбор оптимальной композиции базировался на исследовании кинетики высвобождения куркумина в тесте «Растворение», динамика высвобождения куркумина из суппозиториев носила линейный характер с величиной аппроксимации 0,995. Стандартизацию суппозиториев проводили согласно ОФС 1.4.1.0013.15 «Суппозитории» (табл. 1). В группах животных III и IV размеры суппозиториев 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 фиколла («Pharmacia», Швеция) и верографина («Spofa», Чехия), оценивали по поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса и интенсивности восстановления нейтрофилами нитросинеготетразолия (НСТ) в диформазан [1, 5, 9]. Определение субпопуляционного спектра лимфоцитов крови проводили с помощью проточного цитофлуориметра «Navios» («BeckmanCoulter», 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 анализаторе «Personal LAB» (Италия) определяли уровень в сыворотке IgM, IgG (результат выражали 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 «Statistica v. 6.0 for Windows». Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q25 – Q75)», где Мe – медиана, Q25 и Q75 – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца. Отличия считали статистически значимыми при р<0,05.

**Результаты исследования**

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 (р<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 возрастало 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 суппозиториев 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 количества 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 суппозиториев 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 суппозиториев с куркумином уровень IL-23 в сыворотке снижается на 3, 5 и 7 сутки эксперимента, причем, концентрация IL-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 IgМ и IgG в сыворотке экспериментальной БК в условиях применения ректальных суппозиториев куркумином снижается на 3, 5 и 7 сутки наблюдения. Отметим, что концентрация IgМ 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 суппозиториев в 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 концентрациюIL-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 суппозиториев при БК. Так, при оценке клинического статуса животных обнаружено во все сроки эксперимента наблюдалосьувеличение плотностии уменьшение частоты стула, снижение содержания крови в каловых массах, что сопровождалось статистически значимым уменьшением индекса активности болезни DAIна 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 суппозиториев 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. Также отметим, что по сравнению с группой крыс с БК на фоне ректального введения суппозиториев 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 IL-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 IL-23, на 5 и 7 сутки значимых отличий не обнаружено. Применение ректальных суппозиториев 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 суппозиториев 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 суппозиториев 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 IL-23, концентрации IgGи IgM на 3, 5 и 7 сутки. При экспериментальной БК эффект ректальных суппозиториев с куркумином сопоставим с эффектом ректальных суппозиториев с 5-АСК в отношении количества в крови нейтрофилов, лимфоцитов, концентрации IL-23, концентрации IgМ 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+, концентрациив сыворотке IL-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 антиокислительной защиты происходит эскалация оксидативного стресса, в избытке продукцируются 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 ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-21, ТНФ –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 суппозиториев 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 суппозиториев с куркумином количество CD45RA+ лимфоцитов, то есть преимущественно В-лимфоцитов, предшественников плазматических клеток – продуцентов иммуноглобулинов значимо не изменяется, концентрация в сыворотке IgМ 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 выступает 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 ингибиции NF-kappaB 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 суппозиториев 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 суппозиториев, содержащих 0,000075 мг куркумина, полученного из 10% спиртового экстракта корневищ куркумы длинной.

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 суппозиториев с 0,000075 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 суппозиториев оригинального состава с куркумином сопоставима с эффективностью применения ректальных суппозиториев 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 IgМ и IgG, показателям поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови.