

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНИ КРОНА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ЭКСТРАКТОМ КУРКУМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

Осиков М.В.¹, **Симонян Е.В.**¹, Бакеева А.Е.¹, Астахова Л.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

² ГБУЗ Многопрофильный центр лазерной медицины, Челябинск

Распространенность болезни Крона (БК) в РФ и в мире не имеет тенденции к снижению, а недостаточная эффективность и плохая переносимость используемых для терапии лекарственных средств являются предпосылкой для разработки и обоснования альтернативных терапевтических стратегий преимущественно локального действия. Цель работы – изучить влияние экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториев оригинального состава на клинический статус и морфологию очага повреждения в кишечнике при экспериментальной БК. Эксперимент выполнен на 49 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. БК моделировали введением *per rectum* спиртового раствора тринитробензосульфоновой кислоты (ТНБС). Оригинальные ректальные суппозитории массой 300 мг на основе полиэтиленгликолей различной молекулярной массы, содержащие 0,075 мг куркумина, полученного из экстракта корневищ *Curcuma longa L.*, вводили *per rectum* каждые 12 ч. Клинический статус оценивали по модифицированной шкале Disease activity index (DAI), в стенке кишечника определяли диаметр язвенного дефекта, количество на 1 мм² нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов, tissue damage index (TDI). Установлено, что при БК на 3-и, 5-е и 7-е сутки эксперимента фиксируются характерная клиническая картина, увеличение индекса клинической активности заболевания, в толстом кишечнике наблюдаются язвенные дефекты, инфильтрация стенки нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими, гистиоцитами, фибробластами, увеличение индекса повреждения ткани. Применение каждые 12 ч оригинальных ректальных суппозиториев с 0,075 мг экстракта куркумы при БК приводит с максимальным эффектом на 5-е и 7-е сутки наблюдения к снижению выраженности клинических и морфологических признаков заболевания, включая размер язвенного дефекта, индекс повреждения ткани, инфильтрацию стенки кишечника нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими, гистиоцитами, фибробластами.

Ключевые слова: болезнь Крона, морфология, куркума, ректальные суппозитории.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CROHN'S DISEASE DURING THE TREATMENT BY ORIGINAL RECTAL SUPPOSITORIES WITH EXTRACT OF CURCUMA AS A PART OF IN VIVO EXPERIMENT

Osikov M.V.¹, **Simonyan E.V.**¹, Bakeeva A.E.¹, Astakhova L.V.²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, email: prof.osikov@yandex.ru;

²Multidisciplinary center of Laser Medicine, Chelyabinsk

The prevalence of Crohn's disease (CD) in Russian Federation and in the world has no downward trend, and the lack of effectiveness and poor tolerance of the drugs used for therapy are a prerequisite for the development and justification of alternative therapeutic strategies of mainly local action. The aim of the work was to study the effect of turmeric extract in the composition of rectal suppositories of the original composition on the clinical status and morphology of the lesion in the intestine in experimental CD. The experiment was performed on 49 Wistar male rats. CD was modeled by the administration of *per rectum* alcohol solution of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS). Original rectal suppositories weighing 300 mg based on polyethylene glycols of various molecular weights containing 0.075 mg of curcumin obtained from *Curcuma longa L.* rhizome extract were injected *per rectum* each 12 hours. Clinical status was evaluated using a modified Disease activity index (DAI) scale in the intestinal wall evaluated the diameter of the ulcer defect, the number of neutrophils, eosinophils, lymphocytes, histiocytes, plasma cells, fibroblasts, tissue damage index (TDI) per 1 mm². The specific clinical symptoms as an increase in the index of clinical activity of the disease, ulcer defects, infiltration of the wall by neutrophils, lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, fibroblasts, and an increase in tissue damage index observed in the large intestine were found on the 3rd, 5th and 7th day of CD experiment. The use of original rectal suppositories with 0.075 mg of turmeric extract in CD every 12 hours with maximum effect on the 5th and 7th day of observation leads to a decrease in the severity of clinical and morphological signs of the disease, including the size of the ulcer defect, tissue damage index, intestinal wall infiltration with neutrophils,

В мире и в РФ показатели заболеваемости болезнями органов пищеварения прогрессивно возрастают, удваиваясь каждое десятилетие [1]. Болезнь Крона (БК) характеризуется гранулематозным трансмуральным воспалением в стенке кишечника, прежде всего терминальных отделов тонкого кишечника, но также и иных отделов ЖКТ, аутоиммунной природы. Несмотря на широкую вариабельность эпидемиологических данных, результаты различных исследований констатируют рост заболеваемости БК, в том числе среди молодых социально активных и трудоспособных лиц [2]. Повсеместно регистрируется увеличение количества больных с БК [3]. Серьезную проблему при БК составляют кишечные и внекишечные осложнения, увеличивающие финансовые затраты на госпитализацию, хирургическое и амбулаторное лечение. Несмотря на широкий спектр терапевтических мероприятий при БК, прежде всего фармакотерапии, их эффективность не превышает 50%, а широкий спектр побочных явлений и высокая стоимость требуют интегративного подхода к данной проблеме и разработки новых, обоснованных с патогенетических позиций и безопасных лекарственных средств преимущественно локального действия [4], в частности антиоксидантов растительного происхождения в составе ректальных суппозиториях [5]. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрирована эффективность применения при БК таких растительных средств, как босвеллия серрата, алоэ вера, андрографис метельчатый, вяз желтый и иные, что во многом обусловлено наличием в их составе полифенолов и флавоноидов [6]. В этом отношении привлекает внимание экстракт корневищ Куркумы длинной (*Curcuma longa*), содержащий куркуминоидный комплекс, плейотропные эффекты которого, включая антиоксидантные, цитопротекторные, антиапоптогенные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антимикробные и иные, были продемонстрированы в клинических и экспериментальных условиях при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе аутоиммунной природы, что предполагает его эффективность при БК [7, 8]. В РФ отсутствуют зарегистрированные лекарственные формы, содержащие куркумин, что существенно ограничивает его изучение и возможности для применения при БК. Ранее нами показано, что экстракт куркумы в составе оригинальных ректальных суппозиториях при экспериментальной БК оказывает системное иммуномодулирующее, а также антиоксидантное действие в стенке толстого кишечника, уменьшает содержание продуктов перекисидации липидов и окислительной модификации белков [9, 10].

Цель исследования – изучить влияние экстракта куркумы в составе ректальных

суппозиториях оригинального состава на клинический статус и морфологию очага повреждения в кишечнике при экспериментальной БК.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 49 белых крысах линии Wistar массой 240–260 г, полученных в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123 от 18.03.1986 г., Страсбург), рекомендациями Европейской Комиссии 2007/526/ЕС от 18.06.2007 г., Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, заключением Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 1 от 14.01.2017 г., № 1 от 22.01.2020 г.). Животные были случайным образом разделены на группы: I (n=7) – интактный контроль; II (n=21) – животные с БК; III (n=21) – животные с БК в условиях применения ректальных суппозиториях с экстрактом куркумы через каждые 12 ч. Для моделирования БК 30 мг тринитробензосульфоновой кислоты (ТНБС) (Sigma-aldrich, USA) растворяли в 150 мл 50%-ного этанола, затем 0,25 мл полученного раствора вводили *per rectum* с помощью полиуретанового катетера диаметром 2 мм на глубину 8 см [11]. Для общей анестезии использовали препарат «Золетил-100» («Zoletil», «Virbac SanteAnimale», Франция) в дозе 20 мг/кг. Развитие БК верифицировали по клинической картине и морфологии очага повреждения в толстом кишечнике. Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы – суппозиториях, содержащих 0,075 мг куркумина, полученного из 10%-ного 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 суппозиториях носила линейный характер с величиной аппроксимации 0,995. Стандартизацию суппозиториях проводили согласно ОФС 1.4.1.0013.15 «Суппозитории». Размеры суппозиториях были адаптированы под анатомические особенности лабораторных животных, масса каждого образца исследуемой лекарственной формы составила 300 мг. Исследования проводили на 3-е, 5-е и 7-е сутки БК. Во всех группах животных ежедневно оценивали потребление корма и воды, а также клинический статус по модифицированной шкале Disease activity index (DAI), адаптированной для оценки БК у крыс и включающей 3 параметра: масса тела, консистенция стула и наличие крови в кале [12]. Каждый критерий

оценивали по 4-балльной шкале от 0 до 4, затем баллы суммировали, минимальное значение индекса – 0, максимальное – 12. Проксимальную часть ободочной кишки фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина, серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали на микроскопе «Leica DMRXA» (Германия) на 1 мм^2 количество нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов, диаметр язвенного дефекта (в микрометрах) при увеличении $\times 400$ и $\times 100$ в 10 случайно отобранных полях зрения. Морфометрические исследования проводили с помощью программы «ImageScope M» (Россия). Для интегральной оценки повреждения толстого кишечника использовали индекс повреждения тканей (tissue damage index, TDI), для чего по шкале от 0 до 6 оценивали уровень лейкоцитарной фильтрации, плотность сосудов и утолщение стенки кишечника, относительную площадь повреждения, потерю бокаловидных клеток [13]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q₂₅ – Q₇₅)», где Me – медиана, Q₂₅, Q₇₅ – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовитца, Колмогорова–Смирнова). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение. С клинико-морфологических позиций проведена верификация наиболее часто используемой модели БК, индуцируемой ректальным введением спиртового раствора ТНБС. Интегральная оценка клинического статуса по шкале DAI на 3-и, 5-е и 7-е сутки эксперимента выявила увеличение частоты дефекаций, снижение плотности и появление крови в каловых массах, снижение массы тела крыс (табл. 1). Потеря веса в среднем составила 10%, принято считать, что она обусловлена как диареей, так и системным воспалительным ответом, анорексигенным эффектом некоторых провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α . Кроме этого, отмечалось снижение двигательной активности животных. Доза ТНБС была подобрана таким образом, чтобы смертность животных была минимальной или отсутствовала. В наших экспериментах смертность животных в течение 7 суток БК отсутствовала. В динамике БК значение DAI на 7-е сутки достоверно превышало значения на 3-и и 5-е сутки ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние экстракта куркумы в составе ректальных суппозиторий на индекс активности болезни при БК (Me (Q₂₅–Q₇₅))

Группы животных	Группа 1 Интактные (n=7)	Группа 2 3-и сутки (n=7)	Группа 2 5-е сутки (n=7)	Группа 2 7-е сутки (n=7)	Группа 3 3-и сутки (n=7)	Группа 3 5-е сутки (n=7)	Группа 3 7-е сутки (n=7)
DAI, у.е.	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) * #
Примечание. * – значимые (p<0,01) различия с группой 1, # – с группой 2.							

На 3-и сутки БК при гистологическом исследовании фрагментов толстой кишки определялись язвенные дефекты с дном в слизистой оболочке, в подслизистом или мышечном слое. Собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистый слой утолщены за счет инфильтрации преимущественно из лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов. В подслизистом слое наблюдались отек межучной ткани, венозное и капиллярное полнокровие с картиной эритростаза. Просветы кишечных желез расширены, эпителий в состоянии тяжелой белковой дистрофии. На 5-е сутки БК определялись язвенные дефекты с клеточным детритом, их дно располагалось в подслизистом или в мышечном слое. В подслизистом слое – отек межучной ткани, выраженное полнокровие с эритро- и лейкостазом, плазматическое пропитывание и фибриноидное набухание сосудов. Стенки язвенных дефектов представлены отежной слизистой оболочкой, просветы кишечных желёз расширены, эпителий в состоянии белковой дистрофии. Прослойки рыхлой соединительной ткани, лежащие между криптами, разрыхлены, с густой нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией. В подслизистом слое в проекции стенок язвенных дефектов отмечены начальные явления фибриллогенеза на фоне мелкоочаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации. На 7-е сутки БК определяются язвенные дефекты, их дно расположено глубоко в подслизистом слое с нарушением непрерывности собственной пластинки слизистой. В подслизистом слое – отек межучной ткани, выраженное полнокровие, плазматическое пропитывание и фибриноидное набухание сосудов, нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазмоцитов, гистиоцитов, эозинофилов. В грануляционной ткани на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации видны поля пролиферации веретеновидных фибробластов. В перифокальных зонах – отек и дистрофические изменения слизистой оболочки, просветы кишечных желёз расширены, крипты укорочены, цитоплазма клеток эпителия просветлена, вакуолизирована, ядра набухшие, гипохромные, прослойки рыхлой соединительной ткани между криптами с густой нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией.

Морфометрический анализ позволил установить на 3-и, 5-е и 7-е сутки БК в очаге повреждения толстого кишечника на единице площади увеличение содержания лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, плазмоцитов, гистиоцитов, фибробластов, язвенные дефекты

диаметром в среднем 0,6 мм на 3-и сутки, 1 мм – на 5-е сутки, 0,5 мм – на 7-е сутки (табл. 2). В динамике БК в очаге повреждения количество лимфоцитов на 5-е сутки выше, чем на 3-и сутки наблюдения, а на 7-е сутки – выше, чем на 3-и и 5-е сутки, количество нейтрофилов на 7-е сутки ниже, чем на 3-и и 5-е сутки, количество эозинофилов на 5-е и 7-е сутки было меньше, чем на 3-и сутки, количество гистиоцитов и плазмоцитов на 5-е сутки выше, чем на 3-и сутки, на 7-е сутки больше, чем на 3-и и 5-е сутки, количество фибробластов на 5-е и 7-е сутки больше, чем на 3-и сутки, диаметр язвенного дефекта на 5-е сутки выше, чем на 3-и сутки, а на 7-е сутки меньше, чем на 3-и и 5-е сутки. Максимальная выраженность изменений показателей зафиксирована на 5-е и 7-е сутки с прогрессивным увеличением от 3-их к 7-м суткам количества в очаге повреждения лимфоцитов, нейтрофилов, гистиоцитов и плазмоцитов, фибробластов. Для интегральной оценки микроскопических изменений в очаге повреждения толстого кишечника использовали TDI. В динамике БК на 3-и, 5-е и 7-е сутки значения TDI колебались у крыс от 3 до 4, без значимых изменений на 5-е сутки по сравнению с 3-ми сутками и на 7-е сутки по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками.

Таблица 2

Влияние экстракта куркумы в составе ректальных суппозиторий
на морфометрические показатели в очаге повреждения толстого кишечника при
экспериментальной БК (Ме (Q₂₅–Q₇₅))

Показатели	Группа 1 (n=7)	Группа 2 3-и сутки (n=7)	Группа 2 5-е сутки (n=7)	Группа 2 7-е сутки (n=7)	Группа 3 3-и сутки (n=7)	Группа 3 5-е сутки (n=7)	Группа 3 7-е сутки (n=7)
ЛЦ, ед./мм ²	350,82 (305,13– 368,95)	1485,14 (1295,33– 2045,72) *	2138,36 (1312,33– 2615,19) *	2961,81 (1867,99– 3841,38) *	1652,86 (1562,06– 2349,32) *	730,59 (443,34– 890,68) *#	2883,89 (1626,01– 3423,42) *
НФ, ед./мм ²	196,93 (189,70– 214,76)	2888,087 (1608,91– 2979,27) *	2736,47 (2111,81– 3465,34) *	2584,78 (2366,12– 2770,78) *	862,06 (793,65– 1210,76) *#	431,56 (246,30– 607,28) * #	1273,41 (691,05– 1441,44) *#
ЭФ, ед./мм ²	145,63 (120,80– 176,15)	1511,33 (1295– 1808,78) *	636,13 (373,59– 1113,86) *	765,09 (370,82– 997,51) *	303,03 (206,89– 1345,29) *#	523,08 (98,52– 874,70) *	630,63 (565,21– 721,64) *
ГЦ, ед./мм ²	13,43 (13,40– 13,64)	115,20 (103,47– 131,25) *	1048,07 (880,51– 1242,23) *	1461,63 (748,13– 1867,99) *	1489,36 (1364,93– 1565,65) *#	863,39 (689,65– 992,90) *	853,65 (790,37– 1198,51) *#
ПЦ, ед./мм ²	14,51 (14,35– 15,01)	126,90 (123,76– 129,53) *	899,32 (524,93– 1120,79) *	1007,55 (748,13– 1982,65) *	672,64 (557,11– 957,44) * #	281,03 (195,12– 330,96) * #	412,37 (406,51– 450,45) * #

ФБ, ед./мм ²	20,06 (13,55– 26,80)	337,37 (258,39– 481,34) *	1369,03 (890,58– 1706,03) *	1259,44 (991,32– 2864,25) *	2730,15 (2172,41– 3400,67) * #	977,66 (772,78– 1139,68) *	1747,96 (1351,35– 1821,31) *
Язвенный дефект, мкм	0	615,00 (288,00– 680,50) *	936,00 (815,50– 991,50) *	453,00 (349,00– 702,50) *	228,50 (172,00– 302,00) * #	240,00 (161,00– 678,00) *#	244,00 (198,00– 364,00) *#
TDI, у.е.	0	3,00 (3,00– 4,00) *	3,57 (3,00– 4,00) *	3,42 (3,00– 4,00) *	3,71 (3,00– 4,00) *	2,57 (1,00– 3,00) *#	2,42 (1,00– 3,00) *#
Примечание. * – значимые ($p < 0,01$) различия с группой 1, # – с группой 2; ЛЦ – лимфоциты, НФ – нейтрофилы, ЭФ – эозинофилы, ГЦ – гистиоциты, ФБ – фибробласты, ПЦ – плазматические клетки.							

В условиях локального применения экстракта куркумы у животных с БК зафиксированы изменения клинических параметров: увеличилось потребление корма, повысилась двигательная активность крыс в клетках, животные больше времени уделяли грумингу. С 3-х суток наблюдения отмечены более оформленный стул и отсутствие кишечного кровотечения в виде крови в каловых массах и окрашивания ануса. Указанные симптомы нашли отражение в оценке DAI: на 3-и сутки эксперимента показатель статистически значимо не отличался от значений в контрольной группе, на 5-е и 7-е сутки – значимо снижался. Несмотря на снижение, значения DAI на 5-е и 7-е сутки достоверно отличались от значений в группе интактных животных, что позволяет говорить о частичном восстановлении DAI при БК на фоне применения суппозитория с экстрактом куркумы. В динамике экспериментальной БК значения DAI на 5-е сутки значимо не отличаются от значений на 3-и сутки ($p > 0,05$), а на 7-е сутки – от значений на 3-и и 5-е сутки ($p > 0,05$).

При оценке морфологических изменений в стенке толстого кишечника при БК на фоне применения суппозитория с экстрактом куркумы на 3-и сутки во фрагментах толстой кишки наблюдались язвенные дефекты, дно которых располагалось в пределах собственной пластинки слизистой оболочки или в подслизистом слое. Во всех полях зрения наблюдались явления дисплазии в виде псевдополипов с нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией стромы, покрытых неизменной слизистой оболочкой. Кишечные крипты дисконкомплексованы за счет нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации, просветы крипт расширены. На поверхности язвенных дефектов заметны признаки репарации: столбчатый каемчатый эпителий сохранившейся слизистой оболочки пролиферировал, приобретая кубическую и плоскую форму и укрывая язвенный дефект. На 5-е сутки выявлялось умеренное количество юных веретеновидных фибробластов. Новообразованные сосуды микроциркуляторного русла имели дифференцированные стенки и эндотелиальную

выстилку. Новообразованные соединительнотканые волокна выявлялись в умеренном количестве, были тонкими, извитыми, располагались параллельно поверхности слизистой. Стенки эрозий представлены слизистой оболочкой обычного строения, дно покрыто столбчатым эпителием. В перифокальных зонах в подслизистом слое наблюдались умеренный отек межучной ткани и полнокровие сосудов всех калибров. Стенки язвенных дефектов были представлены дистрофически измененной слизистой оболочкой с укороченными криптами, их просветы расширены, эпителий вакуолизирован, частично слущен в просветы крипт. На 7-е сутки во всех фрагментах толстой кишки наблюдаются процессы полной эпителизации язвенных дефектов. В этих областях отмечалось небольшое снижение высоты слизистой оболочки с нарушением рисунка строения: крипты укорочены, их просветы расширены. Наблюдалась дисконкомплексация крипт за счет густой нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации интерстициальных пространств, сохранялась белковая дистрофия эпителия крипт с частичной десквамацией клеток в просветы.

Результаты морфометрических исследований в очаге повреждения толстого кишечника при БК на фоне применения суппозиторий с экстрактом куркумы представлены в таблице 2. Инфильтрация очага повреждения толстого кишечника клеточными элементами изменялась неоднозначно в динамике экспериментальной БК. Содержание лимфоцитов значительно уменьшалось на 5-е сутки. Количество нейтрофилов было ниже, чем в группе без лечения, на 3-и, 5-е и 7-е сутки, а количество эозинофилов значительно уменьшалось только на 3-и сутки. Содержание гистиоцитов увеличивалось на 3-и сутки, уменьшалось – на 7-е сутки эксперимента, плазмоцитов – увеличивалось на 3-и сутки, уменьшалось – на 5-е и 7-е сутки эксперимента, фибробластов – увеличивалось на 3-и сутки. На этом фоне размер язвенного дефекта сокращался на 3-и, 5-е и 7-е сутки эксперимента. Указанные изменения нашли отражение в индексе TDI – он снижался на 5-е и 7-е сутки наблюдения. В динамике БК количество нейтрофилов в очаге повреждения на 5-е сутки снижалось по сравнению с 3-ми сутками, а на 7-е сутки – увеличивалось по сравнению с 5-ми сутками; размер язвенного дефекта на 7-е сутки эксперимента значительно уменьшался по сравнению с 3-ми сутками наблюдения. Отметим, что все исследуемые морфометрические показатели не достигали значений в группе интактных животных во все сроки наблюдения, т.е. восстанавливались частично.

Можно выделить несколько механизмов протекторного действия экстракта куркумы при БК. Наиболее изученным является локальный антиоксидантный эффект. Благодаря своей химической структуре (фенольные О-Н и С-Н группы) куркумин выступает в роли сквенджера свободных радикалов и антиокислительного агента, а также ингибирует избыточную активность iNOS, поглощает NO [7]. Куркумин снижает экспрессию МПО в

тканях при воспалении за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилами. Куркумин повышает активность супероксиддисмутазы, гемоксигеназы и иных антиоксидантных факторов. Его прямой иммуностимулирующий эффект обусловлен регуляцией сигнальных путей: продукцией провоспалительных цитокинов, реактантов острой фазы, ЦОГ-2 и др. [14]. Куркумин ингибирует активацию TLR4, блокирует звенья TLR4-зависимого пути, включая TRAF6 и IRAK1, снижает активность NF-κB. Участие куркумина в регуляции функции иммунокомпетентных клеток реализуется за счет угнетения созревания дендритных клеток, повышения их толерогенного потенциала, угнетения презентации антигенов, увеличения дифференцировки Treg, снижения активности Th1, Th17 [8]. Он угнетает чрезмерный хемотаксис, дегрануляцию нейтрофилов при воспалении, модулирует функцию В-лимфоцитов, регулирует состав кишечной микробиоты в целом и благоприятно влияет на жизнедеятельность бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты и обеспечивающих защиту энтероцитов [15].

Заключение. Таким образом, при ТНБС-индуцированной болезни Крона на 3-и, 5-е и 7-е сутки эксперимента фиксируются характерная клиническая картина, увеличение индекса клинической активности заболевания, в толстом кишечнике наблюдаются язвенные дефекты, инфильтрация стенки нейтрофилами, лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами, фибробластами, отмечается увеличение индекса повреждения ткани. Применение каждые 12 ч оригинальных ректальных суппозиториев с 0,075 мг экстракта куркумы при экспериментальной БК приводит с максимальным эффектом на 5-е и 7-е сутки наблюдения к снижению выраженности клинических и морфологических признаков заболевания, включая размер язвенного дефекта, индекс повреждения ткани, инфильтрацию стенки кишечника нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, плазмócитами, гистиоцитами, фибробластами.

Список литературы

1. Ивашкина В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с.
2. Bek S., Nielsen J.V., Bojesen A.B., Franke A., Bank S., Vogel U., Andersen V. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016. vol. 44. no. 6. P. 554-567.
3. Su H.J., Chiu C.T., Lin Y.C., Wang C.Y., Hsieh J.Y., Wei S.C. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019. vol. 118. no. 7. P. 1083-1092.
4. de Souza H.S., Fiocchi C., Pliopoulos D. The IBD interactome: An integrated view of

aetiology, pathogenesis and therapy. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2017. vol. 14. P. 739-749.

5. Okazaki Y., Han Y., Kayahara M., Arishige H., Kato N. Consumption of curcumin elevates fecal immunoglobulin A, an index of intestinal immune function, in rats fed a high-fat diet. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2010. vol. 56. no. 1. P. 68-71.

6. Khan H., Sureda A., Belwal T., Çetinkaya S., Suntar I., Tejada S., Devkota H.P., Ulah H., Aschner M. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2019. vol.18. no. 7. P. 647-657.

7. Boozari M., Butler A., Sahebkar A. Impact of curcumin on toll-like receptors. *Journal of cellular physiology*. 2019. vol. 234. no. 8. P. 12471-12482.

8. Kahkhaie, K.R., Mirhosseini A., Aliabadi A., Mousavi M., Haftcheshmeh S.M., Sathyapalan T., Sahebkar A. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*. 2019. vol. 27. no. 5. P. 885-900.

9. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Огнева О.И. Антиоксидантный эффект экстракта куркумы в составе ректальных суппозиторий оригинального состава при экспериментальной болезни Крона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т.169. № 3. URL: <http://iramn.ru/journals/bbm/2020/3/4938> (дата обращения: 26.06.2020).

10. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Бойко М.С. Сравнительный анализ влияния куркумина в составе ректальных суппозиторий на концентрацию IgG и IgM в сыворотке при экспериментальной болезни Крона // Российский Иммунологический журнал. 2019. Т.13. № 3. С.1235-1238.

11. Morris, G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk M.R., Wallace J.L. Napten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989. vol. 96. P. 795-803.

12. Kim, J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of visualized experiments*. 2012. vol. 60. URL: <https://www.jove.com/video/3678/investigating-intestinal-inflammation-in-dss-induced-model-of-ibd> (дата обращения: 26.04.2020).

13. Yao J., Lu Y., Zhi M., Hu P., Wu W., Gao X. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- γ /NFAT. *Molecular medicine reports*. 2017. vol. 16. no. 6. P. 8315-8322.

14. Gupta S.C., Patchva S.C., Aggarwal B.B. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The American Association of Pharmaceutical Scientists journal*. 2013. vol. 15. no. 1. P. 195-218.

15. Burge K., Gunasekaran A, Eckert J., Chaaban H. Curcumin and Intestinal

Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. International journal of molecular sciences. 2019. vol.20. no. 8. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/1912> (дата обращения: 18.06.2020).