

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-80-86

УДК 615.038

## Влияние экстракта корневищ куркумы длинной в составе ректальных суппозиториях на показатели перекисного окисления липидов в толстом кишечнике при экспериментальной болезни Крона

Осиков М. В., Симонян Е. В., Бакеева А. Е.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, ул. Воровского, 64, Челябинск, Челябинская область, Россия, 454092

## Impact of extracum of curcuma longa in a composition of rectal suppositoria on of lipid peroxidation indications in the thick intestiness in experimental Crohn's disease

M. V. Osikov, E. V. Simonyan, A. E. Bakeeva

South Ural State Medical University, Ministry of health of the Russian Federation, Vorovskogo St., 64, Chelyabinsk, Chelyabinsk area, Russia, 454092

**Для цитирования:** Осиков М. В., Симонян Е. В., Бакеева А. Е. Влияние экстракта корневищ куркумы длинной в составе ректальных суппозиториях на показатели перекисного окисления липидов в толстом кишечнике при экспериментальной болезни Крона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;175(3): 80–86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-80-86

**For citation:** Osikov M. V., Simonyan E. V., Bakeeva A. E. Impact of extracum of curcuma longa in a composition of rectal suppositoria on of lipid peroxidation indications in the thick intestiness in experimental Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 80–86. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-80-86

### ✉ Corresponding author:

**Бакеева Алина Евгеньевна**  
Alina E. Bakeeva  
a.kurenkova01@yandex.ru

**Осиков Михаил Владимирович**, заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор, д.м.н.

**Симонян Елена Владимировна**, заведующий кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета, доцент, кандидат фармацевтических наук

**Бакеева Алина Евгеньевна**, лаборант кафедры химии и фармации фармацевтического факультета

Mikhail V. Osikov, Head of the Department of Pathophysiology, professor, Doctor of Medical Sciences

Elena V. Simonyan, Head of the Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty, Ph.D.

Alina E. Bakeeva, Laboratory assistant of the Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty

## Резюме

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ влияния экстракта куркумы длинной и 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в составе ректальных суппозиториях на клиническую картину и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в слизистой оболочке толстого кишечника при экспериментальной БК.

**Материалы и методы:** эксперимент выполнен на 70 белых нелинейных крысах линии Wistar. БК моделировали ректальным введением тринитробензосульфоновой кислоты, ректальные суппозитории применяли через 12 часов: с 5-АСК в дозе 50 мг, с 10% экстрактом куркумы длинной оригинального состава, массой 0,3 г каждая. На 3, 5 и 7 сутки БК определяли клинический статус по модифицированной шкале Disease activity index и содержание продуктов ПОЛ в слизистой оболочке толстого кишечника.

**Результаты.** В динамике БК в толстом кишечнике увеличивается содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах; тяжесть клинических признаков (снижение массы тела, диарея, кровь в каловых массах) нарастает по мере увеличения содержания продуктов ПОЛ. Применение при БК ректальных суппозиториях с экстрактом куркумы снижает выраженность клинических симптомов, уменьшает содержание продуктов ПОЛ преимущественно в изопропанольной фазе липидного экстракта толстого кишечника; установлена ассоциация между индексом клинической активности БК и содержанием продуктов ПОЛ в толстом кишечнике. Эффективность локального применения экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториях сопоставима с эффективностью применения ректальных суппозиториях с 5-АСК по показателям индекса клинической активности и содержания продуктов ПОЛ в толстом кишечнике.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, оксидативный стресс, продукты перекисного окисления липидов, экстракт куркумы

## Summary

**The aim.** To conduct a comparative analysis of the effect of turmeric extract and 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in the composition of rectal suppositories in clinical symptoms and the content of lipid peroxidation products in the mucous membrane of the large intestine in experimental Crohn's disease (CD).

**Materials and methods.** The experiment was performed on 70 non-linear white Wistar rats. CD was modeled by rectal administration of trinitrobenzenesulfonic acid, rectal suppositories were used each 12 hours: with 5-ASA in a dose of 50 mg, with 10% turmeric extract of original composition, weighing 0.3 g each. On the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> day of CD, the clinical status was determined by the modified Disease activity index scale and the content of lipid peroxidation products in the large intestine mucosa.

**Results.** In the dynamics of CD in the colon, the content of primary, secondary and final lipid peroxidative products in the heptane and isopropanol phases increases; the severity of clinical signs (weight loss, diarrhea, blood in the fecal masses) increases with increasing content of POL. The use of rectal suppositories with turmeric extract in case of CD reduces the severity of clinical symptoms, reduces the content of lipid peroxidation products mainly in the isopropanol phase of the colon lipid extract; an association was established between the index of clinical activity of CD and the content of lipid peroxidation products in the large intestine. The effectiveness of local application of turmeric extract in the composition of rectal suppositories is comparison with the effectiveness of the use of rectal suppositories with 5-ASA in terms of the clinical activity index and the content of lipid peroxidation products in the large intestine.

**Keywords:** Crohn's disease, oxidative stress, lipid peroxidation products, turmeric extract

## Введение

Болезнь Крона (БК) является актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии в связи с продолжающимся ростом частоты и распространенности, прогрессирующим течением, тяжестью осложнений и трудностями терапии [1, 2]. По данным Российской ассоциации колопроктологов и ассоциации гастроэнтерологов по диагностике и лечению БК, заболеваемость БК в России составляет от 0,3 до 20,2 на 100 тыс., распространенность достигает 322 на 100 тыс. [3]. Распространенность БК выше в северных широтах и западной части РФ, ниже в азиатской части страны, однако в последние годы эта грань стирается [4].

Накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных о роли оксидативного стресса в патогенезе БК за счет повреждения стенки кишечника, вмешательства в процессы внутриклеточной регуляции иммунокомпетентных клеток и др. механизмов в условиях избыточной генерации активных форм кислорода и азота и/или недостаточной активности компонентов антиокислительной защиты [4, 5]. Эндогенными источниками оксидантов являются реакции в клетках слизистой оболочки кишечника: энтероцитах, нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, эндотелиоцитах при участии НАДФН-оксидазы, ксантиноксидазы, липоксигеназ, миелопероксидазы, синтазы оксида азота (II) и др. ферментов [6]. Факторами антиокислительной защиты в ЖКТ выступают внутриклеточные ферменты (СОД-1, СОД-2, СОД-3, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза); внутриклеточные неэнзимные антиоксиданты (глутатион, мелатонин и др.); экзогенные антиоксиданты (витамины А, С, Е, флавоноиды и полифенолы) [7, 8]. У больных с БК показан дисбаланс в активности СОД-1, СОД-2, СОД-3, глутати-

онпероксидазы, каталазы, снижается содержание глутатиона и мелатонина, а уменьшение в рационе овощей и фруктов сопряжено с ограничением эффектов экзогенных антиоксидантов [9–14].

Эскалация оксидативного стресса при БК приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеток ЖКТ, гибели энтероцитов, повреждению эндотелиоцитов сосудов стенки кишечника и др. неблагоприятным последствиям [15–16]. В связи с этим, продукты ПОЛ могут рассматриваться как патохимические маркеры БК, а их содержание в стенке кишечника позволяет судить о выраженности воспалительного процесса и эффективности применяемой терапии.

Использование средств базисной терапии при БК (5-аминосалицилаты (5-АСК), кортикостероиды, иммуносупрессоры и биологические препараты) сопряжено с широким спектром побочных эффектов и возможной непереносимостью [17]. В связи с этим, разработка новых терапевтических подходов в лечении больных БК остается актуальной задачей, а поиск лекарственных средств с повышенной терапевтической эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов заставляет обратить внимание на лекарственные растительные средства, в частности, куркуму длинную, обладающую противовоспалительными, антиоксидантными и цитопротекторными свойствами в отношении ряда воспалительных заболеваний человека [18, 19].

**Цель работы** – провести сравнительный анализ влияния экстракта куркумы длинной и 5-АСК в составе ректальных суппозиториев на клиническую картину и содержание продуктов ПОЛ в слизистой оболочке толстого кишечника при экспериментальной БК.

## Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 70 белых нелинейных крысах линии Wistar массой 240–260 г. 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.

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 (БК+ККМ) через каждые 12 ч; IV (n=21) – животные с БК в условиях применения ректальных суппозиториях с 5-АСК (БК+5-АСК) через каждые 12 ч. Для моделирования БК 30 мг тринитробензолсульфоновой 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 [20]. Животные были лишены корма за 24 часа до начала исследования, для общей анестезии использовали препарат наименование действующих веществ которого тилетамин, золазепам, в дозе 20 мг/кг. Развитие БК верифицировали по клинической картине и морфологии очага повреждения в толстом кишечнике. Суппозитории с 5-АСК готовили методом ручного формования путем расплавления лекарственного препарата Месалазин 500 мг, содержание 5-АСК в 1 суппозитории составляет 50 мг. Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы – суппозиториях с 10% экстрактом куркумы длинной, которые готовили на основе смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы и 80% спиртового экстракта куркумы (*Curcuma longa L.*), масса каждого суппозитория равна 0,29–0,31 г (тема охраноспособна). Размер суппозиториях в группах III и IV были одинаковыми: 1,5–2,0 см

длиной и не более 0,4 см в диаметре. Исследования проводили на 3, 5 и 7 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 [21]. Каждый критерий оценивали по 4-х бальной шкале от 0 до 4, затем баллы суммировали, минимальное значение индекса – 0, максимальное – 12 (табл. 1).

После выведения животных из эксперимента выделяли очаг повреждения в толстом кишечнике, готовили навеску слизистой оболочки массой 0,3 г, а затем доводили до 3 мл путем добавления фосфорного нейтрального буферного раствора. Содержание изопропанол-растворимых и гептан-растворимых продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки толстого кишечника определяли экстракционно-спектрофотометрическим методом [22]. Измеряли оптическую плотность при 220 нм, 232 нм, 278 нм, 400 нм, соотнося их величины с количеством липидов в 1 мл гомогената. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E232/E220 (относительное содержание диеновых конъюгатов – первичные продукты), E278/E220 (содержание кетодиенов и сопряженных триенов – вторичные продукты) и E400/E220 (содержание оснований Шиффа – конечные продукты).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ “Statistica v. 6.0 for Windows”. Характеристика выборки представлена в формате “Me (Q<sub>25</sub> – Q<sub>75</sub>)”, где Me – медиана, Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub> – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца). С целью выявления корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). 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 увеличении индекса DAI на 3, 5 и 7 сутки эксперимента (табл. 2). В динамике БК значение DAI на 7 сутки достоверно превышало значения на 3 и 5 сутки (p<0,05).

В липидном экстракте слизистой оболочки толстого кишечника при БК изменяется содержание продуктов ПОЛ (табл. 3). Так, на 3 сутки наблюдения увеличивается в гептановой фракции

количество первичных и вторичных продуктов, в изопропанольной – первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. На 5 сутки эксперимента увеличивается в гептановой фракции количество вторичных, в изопропанольной – первичных, вторичных продуктов ПОЛ, а на 7 сутки возрастает в гептановой фракции количество первичных и конечных продуктов, в изопропанольной – первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Итак, при БК зафиксировано накопление продуктов ПОЛ как в изопропанольной фазе липидного экстракта слизистой толстого кишечника, которая аккумулирует преимущественно фосфолипиды клеточных мембран, так и в гептановой фазе, то есть в триацилглицеридах. В динамике БК в гептановой фазе

Критерии	Балл	Описание
Масса тела	0	Нет потери
	1	Снижение на 1–5% от исходной
	2	Снижение на 6–10% от исходной
	3	Снижение на 11–20% от исходной
Консистенция стула	4	Снижение на 21% и более от исходной
	0	Нормальный стул
	2	Неоформленный стул
Наличие крови в кале	4	Диарея (3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2-х и более дней подряд)
	0	Нет крови в кале
	1	Позитивная бензидиновая проба в кале
	2	Позитивная бензидиновая проба в кале и визуальное определение крови в кале
	4	Ректальное кровотечение, свежая кровь на шерсти ануса и/или большое количество крови в каловых массах

**Таблица 1.**  
Критерии DAI при экспериментальной БК  
**Table 1.**  
DAI criteria in experimental CD

Группы животных	Группа 1 Инт. (n=7)	Группа 2 БК 3 сутки (n=7)	Группа 2 БК 5 сутки (n=7)	Группа 2 БК 7 сутки (n=7)	Группа 3 БК + КKM 3 сутки (n=7)	Группа 3 БК + КKM 5 сутки (n=7)	Группа 3 БК + КKM 7 сутки (n=7)	Группа 4 БК + 5-АСК 3 сутки (n=7)	Группа 4 БК + 5-АСК 5 сутки (n=7)	Группа 4 БК + 5-АСК 7 сутки (n=7)
Индекс активности болезни (DAI, у.е.)	0	7,00 (3,00–7,00) p <sub>1-2</sub> <0,01	8,00 (6,00–10,00) p <sub>1-2</sub> <0,01	11,00 (11,00–11,00) p <sub>1-2</sub> <0,01	5,00 (5,00–5,00) p <sub>1-3</sub> <0,01	4,00 (4,00–5,00) p <sub>1-3</sub> <0,01	4,00 (4,00–4,00) p <sub>2-3</sub> <0,01	5,00 (4,00–5,00) p <sub>1-4</sub> <0,01	5,00 (5,00–5,00) p <sub>1-4</sub> <0,01	4,00 (2,00–4,00) p <sub>1-4</sub> <0,01

**Таблица 2.**  
Влияние локального применения экстракта куркумы и 5-АСК в составе ректальных суппозиторияев на индекс активности болезни при экспериментальной БК (Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>))  
**Table 2.**  
Impact of local use of rectal suppositories with extractum of curcuma or 5-ASA on disease activity index in experimental Crohn's disease (Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>))

**Примечание:**  
Инт. – интактные, БК – болезнь Крона, КKM – куркума, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, p – показатель значимости различий между группами.  
**Notes:**  
Инт. – intact, БК – Crohn's disease, КKM – curcuma, 5-АСК – 5-aminosalicylic acid, p – index of significant difference between groups.

Показатели	Группа 1 Интактные (n=7)	Группа 2 БК 3 сутки (n=7)	Группа 2 БК 5 сутки (n=7)	Группа 2 БК 7 сутки (n=7)	Группа 3 БК + КKM 3 сутки (n=7)	Группа 3 БК + КKM 5 сутки (n=7)	Группа 3 БК + КKM 7 сутки (n=7)	Группа 4 БК + 5-АСК 3 сутки (n=7)	Группа 4 БК + 5-АСК 5 сутки (n=7)	Группа 4 БК + 5-АСК 7 сутки (n=7)
ДК (г), е.и.о.	0,63 (0,55-0,65)	0,79 (0,79-0,81) *	0,66 (0,66-0,68)	0,75 (0,74-0,81) *	0,79 (0,77-0,82) *	0,61 (0,61-0,64)	0,72 (0,71-0,73) * #	0,63 (0,62-0,65) # &	0,63 (0,61-0,63)	0,74 (0,68-0,77) *
КДиСТ (г), е.и.о.	0,06 (0,05-0,06)	0,09 (0,06-0,09) *	0,17 (0,17-0,18) *	0,07 (0,06-0,09)	0,08 (0,06-0,08)	0,17 (0,16-0,17) *	0,06 (0,05-0,07)	0,09 (0,06-0,09)	0,15 (0,15-0,16) *	0,06 (0,06-0,06)
ШО (г), е.и.о.	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,01)	0,02 (0,01-0,02)	0,03 (0,03-0,04) *	0,03 (0,03-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,03 (0,02-0,03) *	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,01)	0,02 (0,01-0,02)
ДК (и), е.и.о.	0,34 (0,32-0,36)	0,38 (0,38-0,45) *	0,53 (0,52-0,57) *	0,43 (0,41-0,45) *	0,35 (0,33-0,42) #	0,49 (0,47-0,52) * #	0,39 (0,38-0,41) *	0,32 (0,17-0,45) #	0,49 (0,48-0,51) * #	0,36 (0,36-0,38) #
КДиСТ (и), е.и.о.	0,31 (0,29-0,32)	0,61 (0,61-0,71) *	0,41 (0,38-0,41) *	0,51 (0,51-0,55) *	0,64 (0,56-0,71) *	0,34 (0,30-0,39) *	0,41 (0,41-0,44) * #	0,34 (0,29-0,36) # &	0,36 (0,34-0,37) * #	0,36 (0,33-0,39) * # &
ШО (и), е.и.о.	0,01 (0,01-0,02)	0,08 (0,08-0,11) *	0,01 (0,00-0,01)	0,14 (0,12-0,14) *	0,08 (0,06-0,09) *	0,01 (0,01-0,01)	0,09 (0,08-0,11) * #	0,06 (0,00-0,15) *	0,00 (0,00-0,01)	0,07 (0,06-0,07) *

**Таблица 3.**  
Влияние локального применения экстракта куркумы и 5-АСК в составе ректальных суппозиторияев на содержание продуктов толстого кишечника при экспериментальной БК (Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>))  
**Table 3.**  
Impact of local use of rectal suppositories with extractum of curcuma or 5-ASA on LPO products in colon mucosa in experimental Crohn's disease (Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>))

**Примечание:**  
\* – значимые (p<0,01) различия с группой 1, # – с группой 2, & – с группой 3. Показатели отражают содержание продуктов ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстого кишечника, БК – болезнь Крона, КKM – куркума, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.  
**Notes:**  
\* – significant (p<0,01) difference with group 1, # – with group 2, & – with group 3. Indicators show the amount of LPO products in heptan (г) and isopropanol (и) phases of lipid extractum of colon mucosa homogenate, БК – Crohn's disease, КKM – curcuma, 5-АСК – 5-aminosalicylic acid.

содержание вторичных продуктов ПОЛ нарастает от 3 к 5 суткам ( $p < 0,05$ ), в изопропанольной фазе содержание первичных продуктов ПОЛ нарастает от 3 к 5 суткам ( $p < 0,05$ ), вторичных и конечных – от 5 к 7 суткам ( $p < 0,05$ ).

Применение при экспериментальной БК ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы приводит к изменению клинической картины болезни: увеличивалась плотность стула, реже и в меньшей степени обнаруживалась кровь в каловых массах, что привело к уменьшению индекса активности болезни на 3 сутки на правах тенденции, а на 5 и 7 сутки – статистически значимо (табл. 2). Отметим, что в динамике экспериментальной БК в условиях локального применения экстракта куркумы показатель индекса активности болезни на 7 и 5 сутки не имеет значимых отличий по сравнению с 3 сутками ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, в гомогенате слизистой толстого кишечника снижалось содержание продуктов ПОЛ. Так, на 3 и 5 сутки наблюдения уменьшалось количество первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, а на 7 сутки – снижалось количество первичных продуктов в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов в изопропанольной фазе липидного экстракта (табл. 3).

В динамике БК на фоне применения экстракта куркумы содержание первичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе и вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе снижалось, а содержание вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе и первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе увеличивалось на 5 сутки по сравнению с 3 сутками БК ( $p < 0,05$ ); содержание вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе и первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе снижалось, а содержание вторичных и конечных продук-

тов ПОЛ в изопропанольной фазе увеличивалось на 7 сутки по сравнению с 5 сутками БК ( $p < 0,05$ ). Анализ содержания продуктов ПОЛ в группах 1 и 3 позволяет констатировать на фоне применения экстракта куркумы их снижение и частичное восстановление на 5 сутки первичных продуктов в изопропанольной фазе, на 7 сутки первичных продуктов в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов в изопропанольной фазе, а также полное восстановление уровня первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе на 3 сутки.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ эффектов экстракта куркумы и 5-АСК в составе ректальных суппозиторий при БК. Как видно из таблицы 2, применение 5-АСК приводит к снижению индекса активности болезни на 5 и 7 сутки эксперимента. Эффект 5-АСК сопоставим с эффектом экстракта куркумы, так как значимые отличия по показателю DAI на 3, 5 и 7 сутки отсутствуют ( $p > 0,05$ ). При оценке содержания продуктов ПОЛ в 4 группе выявлено значимое снижение на 3 сутки первичных продуктов в гептановой изопропанольной фазах, вторичных продуктов в изопропанольной фазе, на 5 сутки – первичных и вторичных продуктов в изопропанольной фазе, на 7 сутки – первичных, вторичных и конечных продуктов в изопропанольной фазе. Статистический анализ шести исследуемых показателей продуктов ПОЛ в толстом кишечнике в группах 3 и 4 выявил значимые отличия только в отношении вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе на 3 и 7 сутки, когда ПОЛ-ограничивающий эффект 5-АСК превосходил эффект экстракта куркумы. При этом, содержание вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе на 7 сутки БК в условиях применения 5-АСК все равно не достигало значений в группе интактных животных.

## 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 продуктов ПОЛ в слизистой толстого кишечника. Полагаем, что эскалация оксидативного стресса, инициируемого продукцией АФК активированными нейтрофилами, моноцитами/макрофагами, эндотелиоцитами в очаге первичного повреждения в условиях дефицита активности и/или количества ферментов антиокислительной защиты приводит к дополнительному повреждению, дисфункции и гибели клеток толстого кишечника, расширению зоны вторичной альтерации и как следствие утяжелению симптомов в динамике БК. Установлено наличие корреляционных связей между показателем индекса активности болезни и содержанием первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта слизистой оболочки толстого кишечника в динамике экспериментальной БК (табл. 4).

Наиболее выраженный ПОЛ-ограничивающий эффект экстракта куркумы в толстом кишечнике зафиксирован в изопропанольной фазе липидного

экстракта, что косвенно позволяет констатировать цитопротекторное действие в отношении фосфолипидов клеточных мембран. Наличие двух фенольных гидроксильных групп в его составе делают куркумин уникальным классическим антиоксидантом: фенольные вещества легко взаимодействуют с АФК за счет их способности отдавать электрон и протон и переходить в форму относительно стабильного феноксильного радикала с последующей делокализацией неспаренного электрона [23]. осяенный антиоксидантный эффект куркумина связан с его способностью ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, матриксных металлопротеиназ за счет ингибции NF- $\kappa$ B зависимого пути, что приводит к снижению активности клеток-продуцентов АФК [24, 25].

Полагаем, что зафиксированный нами при БК ПОЛ-ограничивающий эффект экстракта куркумы в составе ректальных суппозиторий имеет значение в частичном сохранении целостности и функциональной активности толстого кишечника, препятствует прогрессированию болезни и тяжести ее симптомов. С использованием корреляционного анализа выявлено наличие связей между индексом

Показатели	Группа 2 БК 3 сутки (n=7)	Группа 2 БК 5 сутки (n=7)	Группа 2 БК 7 сутки (n=7)	Группа 3 БК+ККМ 3 сутки (n=7)	Группа 3 БК+ККМ 5 сутки (n=7)	Группа 3 БК+ККМ 7 сутки (n=7)
ДК (г), е.и.о.	R=0,45	R=0,28	R=0,43	R=0,32	R=0,21	R=0,49
КДиСТ (г), е.и.о.	R=0,51	R=0,57	R=0,32	R=0,19	R=0,23	R=0,16
ШО (г), е.и.о.	R=0,23	R=0,19	R=0,43	R=0,23	R=0,14	R=0,14
ДК (и), е.и.о.	R=0,47	R=0,57	R=0,51	R=0,49	R=0,49	R=0,44
КДиСТ (и), е.и.о.	R=0,64	R=0,44	R=0,51	R=0,44	R=0,51	R=0,76
ШО (и), е.и.о.	R=0,32	R=0,28	R=0,67	R=0,32	R=0,21	R=0,55

активности болезни и показателями ПОЛ при экспериментальной БК в условиях локального применения экстракта куркумы: на 3 сутки наблюдения прямая слабая связь с первичными продуктами ПОЛ в изопропанольной фазе, на 5 сутки – прямая слабая связь с первичными продуктами и средней силы связь со вторичными продуктами ПОЛ в изопропанольной фазе, на 7 сутки – прямая слабая связь с первичными продуктами в гептановой фазе, прямая сильная связь с вторичными продуктами

и средней силы связь с конечными продуктами ПОЛ в изопропанольной фазе.

Полученные результаты являются иницирующим фрагментом для изучения механизмов протекторного действия экстракта куркумы при БК на доклиническом этапе и предпосылкой для разработки состава, патогенетического обоснования применения и внедрения новых лекарственных форм, содержащих экстракт куркумы, в клиническую практику.

## Заключение

1. В динамике экспериментальной ТНБС-индуцированной БК в гомогенате слизистой оболочки толстого кишечника увеличивается содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах; тяжесть клинических признаков БК (снижение массы тела, диарея, кровь в каловых массах) нарастает по мере увеличения содержания продуктов ПОЛ в толстом кишечнике.
2. Применение при экспериментальной БК ректальных суппозиториях с 10% экстрактом куркумы оригинального состава массой 0,3 г дважды в день снижает выраженность клинических симптомов, уменьшает содержание продуктов

ПОЛ преимущественно в изопропанольной фазе липидного экстракта толстого кишечника; установлена ассоциация между индексом клинической активности БК и содержанием продуктов ПОЛ в толстом кишечнике.

3. Обнаружено, что при экспериментальной БК эффективность локального применения экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториях оригинального состава сопоставима с эффективностью применения ректальных суппозиториях с 5-АСК дважды в день в дозе 50 мг по показателям индекса клинической активности и содержания продуктов ПОЛ в толстом кишечнике.

## Литература | References

1. Sales-Campos H., Basso P.J., Alves V.B.F. et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med and Biol Res.* 2014, no. 48(2), pp. 96–107.
2. 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
3. Коллектив авторов. Болезнь Крона у взрослых // Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциации, 2016 – С. 11–22  
Klinicheskie rekomendatsii rossiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii I assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagno. [Clinical recommendations of Russian gastroenterological association and association of coloproctologists for diagnostics and treatment of Crohn's disease]. Available at: [http://www.gastro.ru/userfiles/R\\_Krona\\_2017.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf) (accessed 29 September 2019)
4. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxid med cell longev.* Vol. 2017, Article ID: 4535194
5. Пайзуллаева З. К., Александров В. Б. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки // *Клин. мед.* 2010, № 4, С. 56–60.  
Paizullaeva Z., Aleksandrov V. Neuroendokrinnye izmeneniya pri vospalitel'nyh zabolovaniyah i rake tolstoy kishki [Neuroendocrine changes in inflammatory disease and thick colon cancer]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*, 2010, no. 4. pp. 56–60.
6. Novak E. A., Mollen K. P. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Front Cell Dev Biol.* 2015. № 3. – P. 62.
7. Te Velde A. A., Pronk I., de Kort F. et al. Glutathione peroxidase 2 and aquaporin 8 as new markers for colonic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases: an important role for H2O2? *Eur J Gastroent Hepat.* 2008, no. 20(6), pp. 555–560.
8. Schrader M., Fahimi H. D. Peroxisomes and oxidative stress. *BBA.* 2006, Vol. 1763(12), pp. 1755–1766.
9. Beltran B., Nos P., Dasi F., et al. Mitochondrial dysfunction, persistent oxidative damage, and catalase inhibition in immune cells of naive and treated Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, no. 16(1), pp. 76–86.

Таблица 4.

Корреляция между содержанием продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки толстого кишечника и индексом активности болезни при экспериментальной БК

### Примечание:

Приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (R) с индексом активности болезни (DAI, у.е.). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) связи. БК – болезнь Крона, ККМ – куркума.

Table 4.

Correlation between LPO products in colon mucosa homogenatum and disease activity index during experimental Crohn's disease

### Notes:

The values of the Spearman correlation coefficient (R) with the index of disease activity (DAI, c.u.) are given. Statistically significant ( $p < 0.05$ ) connections are highlighted in bold. BK – Crohn's disease, KKM – curcuma.

10. Hiller F., Besselt K., Deubel S. et al. GPx2 induction is mediated through STAT transcription factors during acute colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, no. 21(9), pp. 2078–2089.
11. Iborra M., Moret I., Rausell F., et al. Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2011, no. 39(4), pp. 1102–1106.
12. Prabhu V., Guruvayoorappan C. Protective effect of marine mangrove *Rhizophora apiculata* on acetic acid induced experimental colitis by regulating anti-oxidant enzymes, inflammatory mediators and nuclear factor-kappa B subunits. *Int Immunopharmacol.* 2014, no. 18(1), pp. 124–134.
13. Socca E. A., Luiz-Ferreira A., de Faria F. M., et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha and cyclooxygenase-2 by Isatin: a molecular mechanism of protection against TNBS-induced colitis in rats. *Chem.-Biol. Interact.* 2014, Vol. 209, pp. 48–55.
14. Ioannidis O., Varnalidis I., Paraskevas G. et al. Nutritional modulation of the inflammatory bowel response. *Digestion.* 2011, Vol. 84(2), pp. 89–101.
15. Senhaji N., Kojok K., Darif Y. et al. The contribution of CD40/CD40L axis in inflammatory bowel disease: an update. *Front Immunol.* 2015. No. 6, pp. 529.
16. Wallace K., Zheng L., Kanazawa Y. et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014, no. 20(1), pp. 6–21.
17. Muthupalani S., Ge Z., Feng Y., et al. 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(12), pp. 4388–4397.
18. 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.
19. Gajdarova A., Koroshchenko G., Aizman R. Influence of turmeric and curcumin on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *Modern problems of science and education.* 2014, no.5, pp. 597.
20. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S. et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology.* 1989, Vol. 3, pp. 795–803.
21. Cooper, H.S., Murthy, S.N., Shah, R.S. et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab. Invest.* 1993, no. 69(2), pp. 238–249.
22. Волчегорский И. А., Долгушин И. И. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, ЧелГПУ, 2000. 167 с.  
*Volchegorskiy I. A., Dolgushin I. I. et al. Experimental modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma [Experimental modelling and laboratory estimating of adaptive reactions of organism]. Chelyabinsk, ChelGPU, 2000. 167 p.*
23. Guo, Y. L., Li, X. Z., & Kuang, C. T. Antioxidant Pathways and Chemical Mechanism of Curcumin. *Adv Mat Res.* 2011, Vol. 236–238, pp. 2311–2314.
24. Anthwal A., Thakur B. K., Rawat M. S. et al. Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C-5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF-alpha-induced NF-kappaB activation. *BioMed Research International Volume 2014, Article ID524161, 10 pages URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/524161>*
25. Gupta S. C., Tyagi A. K., Deshmukh-Taskar P. et al. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch Biochem Biophys.* 2014, Vol. 559, pp. 91–99.