

## ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D3 В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ IgG, IgM И IL-8 В СЫВОРОТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

© 2019 г. М. В. Осиков, Е. В. Симонян, М. С. Бойко\*

\*E-mail: ri-tochka9@list.ru

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет»  
Минздрава РФ, Челябинск, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 27.03.2019

Использование для базисной терапии язвенного колита (ЯК) противовоспалительных средств (5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоидов) ограничено широким спектром побочных эффектов. Цель работы – изучить влияние ректальных суппозиторий оригинального состава с витамином D3 на концентрацию в сыворотке IgG, IgM и IL-8 при экспериментальном ЯК. Работа выполнена на 70 белых крысах линии Wistar, ЯК моделировали двухэтапным введением 3% оксазолон, витамин D3 в составе ректальных суппозиторий оригинального состава на основе полиэтиленгликоля применяли каждые 12 часов, в группе сравнения применяли ректальные суппозитории с 5-АСК. Концентрацию в сыворотке IL-8, IgG и IgM определяли с помощью специфических тест-систем для крыс на иммуоферментном анализаторе на 2, 4 и 6 сутки эксперимента. Установлено, что при экспериментальном оксазолон-индуцированном язвенном колите в сыворотке крыс увеличивается концентрация IL-8, IgG и IgM на 2, 4 и 6 сутки эксперимента. Применение витамина D3 в составе ректальных суппозиторий оригинального состава ежедневно с интервалом в 12 ч при экспериментальном ЯК приводит к снижению концентрации IL-8 на 6 сутки, а концентрации IgG и IgM – на 4 и 6 сутки наблюдения.

**Ключевые слова:** язвенный колит, IgG, IgM, интерлейкин-8, витамин D3, ректальные суппозитории

DOI: 10.31857/S102872210006574-6

**Адрес:** 454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия; Бойко Маргарита Сергеевна. Тел.: 8 919 127 91 23

**E-mail:** ri-tochka9@list.ru

**Авторы:**

**Осиков М. В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия;

**Симонян Е. В.**, к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой химии и фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия;

**Бойко М. С.**, ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время для базисной терапии язвенного колита (ЯК) применяют производные

5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероиды, обладающих широким спектром побочного действия и ограниченной переносимостью при длительном применении, в связи с чем необходим поиск новых терапевтических подходов. В этом отношении интерес представляет витамин D3, обладающий плейотропным действием, его положительный эффект был описан при сахарном диабете I типа, ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях [1]. В патогенезе поражения слизистой оболочки толстого кишечника при ЯК имеют значение активация фагоцитов при участии IL-8, а также Th2-зависимые реакции с увеличением продукции IgM и IgG [2].

**Цель работы** – изучить влияние ректальных суппозиторий оригинального состава с витамином D3 на концентрацию в сыворотке IgG, IgM и IL-8 при экспериментальном ЯК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 70 белых крысах линии Wistar массой 240–260 г. Сформировано 4 группы: I (n=7) – интактный контроль; II (n=21) – животные с ЯК; III (n=21) – животные с ЯК в условиях применения каждые 12 часов ректальных суппозиторий с 5-АСК; IV (n=21) – животные с ЯК в условиях применения каждые 12 часов ректальных суппозиторий на основе полиэтиленгликоля с 10% водным раствором витамина D3 оригинального состава (тема охраноспособна). ЯК моделировали двухэтапным введением 3% оксазолон («Sigma-aldrich», USA). Исследования проводили на 2, 4 и 6 сутки. Концентрацию в сыворотке ИЛ-8, IgG и IgM определяли с помощью специфических тест-систем для крыс фирмы «ELISA Kit» (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия). Данные обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica 10.0 for Windows». Отличия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  с использованием непараметрических критериев Краскелла-Манна-Уитни, Вальда Вольфовитца, Колмогорова-Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что при экспериментальном ЯК концентрация в сыворотке IgM возрастает на 2, 4, 6 сутки наблюдения и достигает максимальных значений на 6 сутки ( $34,21 \pm 1,39$  г/л; контроль  $12,71 \pm 1,72$  г/л;  $p < 0,05$ ), концентрация IgG в сыворотке возрастает на 2, 4 и 6 сутки наблюдения с максимумом на 4 сутки ( $11,69 \pm 8,99$  г/л; контроль  $3,23 \pm 1,04$  г/л;  $p < 0,05$ ). Содержание в сыворотке ИЛ-8 при ЯК увеличивается на 2, 4 и 6 сутки наблюдения с максимальным уровнем на 2 сутки ( $311,62 \pm 20,98$  пг/мл; контроль  $88,51 \pm 1,02$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

Применение базисной терапии – ректальных суппозиторий с 5-АСК при экспериментальном ЯК приводит к снижению концентрации в сыворотке IgM на 2, 4 и 6 сутки с максимальной выраженностью эффекта на 6 сутки наблюдения ( $20,81 \pm 0,39$  г/л; контроль  $12,71 \pm 1,72$  г/л;  $p < 0,05$ ), концентрация IgG в сыворотке снижается на 2, 4 и 6 сутки наблюдения с максимальной выраженностью эффекта на 6 сутки эксперимента ( $6,32 \pm 0,94$  г/л; контроль  $3,23 \pm 1,04$  г/л;  $p < 0,05$ ). Уровень в сыворотке ИЛ-8 при использовании ректальных суппозиторий снижается на 2, 4 и 6 сутки эксперимента, с максимальной

выраженностью эффекта на 2 сутки эксперимента ( $70,47 \pm 10,44$  пг/мл; контроль  $88,51 \pm 1,02$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Отметим, что концентрация IgG достигает значений интактных животных на 6 сутки эксперимента, ИЛ-8 – на 2, 4 и 6 сутки.

Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы с витамином D3 – ректальных суппозиторий (тема охраноспособна, подана заявка на изобретение). Применение у крыс ректальных суппозиторий с витамином D3 приводит к снижению концентрации в сыворотке IgM на 4 и 6 сутки наблюдения с максимальным эффектом на 6 сутки ( $20,46 \pm 2,584$  г/л; контроль  $12,71 \pm 1,72$  г/л,  $p < 0,05$ ). Концентрация IgG в сыворотке снижается на 4 и 6 сутки, с максимальным эффектом на 4 сутки эксперимента ( $5,26 \pm 1,19$  г/л; контроль  $3,23 \pm 1,04$  г/л,  $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-8 снижается только на 6 сутки эксперимента. Обнаруженные нами при экспериментальном ЯК изменения иммунного статуса подтверждают данные литературы о роли Th2-зависимых реакций в повреждении стенки кишечника с участием IgM, IgG, а также значении активации фагоцитирующих клеток и увеличения продукции ИЛ-8 – мощного хемоаттрактанта, стимулятора поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов. Продемонстрированы известные противовоспалительные свойства 5-АСК при ЯК в составе ректальных суппозиторий за счет ингибирования синтеза ИЛ-8, что приводит к снижению синтеза свободных радикалов и метаболитов арахидоновой кислоты (особенно лейкотриенов), тормозит миграцию и деструктивные функции фагоцитов. Впервые установлены иммуностропные эффекты локального применения витамина D3 в составе ректальных суппозиторий при экспериментальном ЯК в виде снижения концентрации в сыворотке IgM, IgG, ИЛ-8, что косвенно свидетельствует об иммуномодулирующем и противовоспалительном действии витамина D3, сопоставимых с таковыми при локальном введении 5-АСК и являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению эффективности применения витамина D3 при ЯК.

## ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном оксазолон-индуцированном язвенном колите в сыворотке крыс увеличивается концентрация ИЛ-8, IgG и IgM на 2, 4 и 6 сутки эксперимента.

2. Применение витамина D3 в составе ректальных суппозиторий оригинального состава ежедневно с интервалом в 12 ч при экспериментальном язвенном колите приводит к снижению концентрации IL-8 на 6 сутки, а концентрации IgG и IgM – на 4 и 6 сутки наблюдения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Снопов С. А.* Механизмы действия витамина d на иммунную систему // Медицинская иммунология, 2014, Т. 16, № 6, 499–530. [*Снопов С. А.* Mechanisms of action of vitamin d on the immune system // Medical immunology, 2014, vol. 16, No. 6, 499–530].
2. *Toshifumi HIBI.* Pathogenesis and Treatment of Ulcerative Colitis // Journal of the Japan Medical Association (Vol. 46, No. 6, 2003, 257–262).

## THE INFLUENCE OF VITAMIN D3 AS PART OF A NEW DOSAGE FORM FOR IgG, IgM, IL-8 IN BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS

© 2019 M. V. Osikov, E. V. Simonyan, M. S. Boyko\*

\*E-mail: ri-tochka9@list.ru

South Ural State Medical University, Ministry of health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 27.03.2019

The use of anti-inflammatory drugs for the basic therapy of ulcerative colitis (UC) (5-aminosalicylic acid (5-ASA), glucocorticoids) is limited to a wide range of side effects. The aim of the work is to study the effect of rectal suppositories of the original composition with vitamin D3 on the serum concentration of IgG, IgM and IL-8 in experimental UC. The work was performed on 70 white rats of the Wistar line, UC was modeled by two-stage administration of 3% oxazolone, vitamin D3 in the rectal suppositories of the original polyethylene glycol composition was used every 12 hours, in the comparison group rectal suppositories with 5-ASC were used. Serum concentrations of IL-8, IgG and IgM were determined using specific test systems for rats on an immunoassay analyzer on days 2, 4 and 6 of the experiment. It was established that in experimental oxazolone-induced ulcerative colitis in the serum of rats, the concentration of IL-8, IgG and IgM increases on days 2, 4 and 6 of the experiment. The use of vitamin D3 in the composition of rectal suppositories of the original composition daily with an interval of 12 hours with experimental UC leads to a decrease in the concentration of IL-8 for 6 days, and the concentration of IgG and IgM – on 4 and 6 days of observation.

*Key words:* ulcerative colitis, IgG, IgM, interleukin-8, vitamin D3, rectal suppositories

### Authors:

**Osikov M. V.**, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pathophysiology, South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

**Simonyan E. V.**, Ph.D., Head of the Department of Chemistry and Pharmacy, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

**Boyko M. S.**, ✉ Assistant, Department of Pathophysiology, South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. **E-mail:** ri-tochka9@list.ru