

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КУРКУМИНА В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ IgG И IgM В СЫВОРОТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА

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

\*E-mail: a.kurenkova01@yandex.ru

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

Поступила: 26.05.2019. Принята: 29.06.2019

Применение противовоспалительных средств (5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоидов) и цитостатиков при болезни Крона (БК) ограничено широким спектром побочных эффектов и требует разработки новых терапевтических подходов. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ректальных суппозиторий оригинального состава с 80% спиртовым экстрактом куркумы на концентрацию в сыворотке IgG и IgM при экспериментальной БК. Работа выполнена на 70 белых крысах линии Wistar, БК моделировали ректальным введением раствора тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС), экстракт куркумы в составе ректальных суппозиторий оригинального состава на основе полиэтиленгликоля применяли каждые 12 часов, в группе сравнения по той же схеме применяли ректальные суппозитории с 5-АСК. Концентрацию в сыворотке IgG и IgM определяли иммуоферментным методом с помощью специфических для крыс тест-систем на 3, 5 и 7 сутки эксперимента. Установлено, что при экспериментальной БК в сыворотке крыс увеличивается концентрация IgG и IgM на 3, 5 и 7 сутки эксперимента. Применение куркумы в составе ректальных суппозиторий при экспериментальной БК приводит к снижению концентрации IgG и IgM на 3 и 5 сутки наблюдения.

**Ключевые слова:** Болезнь Крона, Ig G, Ig M, куркума, ректальные суппозитории

DOI: 10.31857/S102872210007260-1

**Адрес:** 454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Бакеева Алина Евгеньевна.

Тел. 89000747469. E-mail: a.kurenkova01@yandex.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», Челябинск, Россия;

**Бакеева А. Е.**, лаборант кафедры 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.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для базисной терапии болезни Крона (БК) применяют производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды и др. фармакологические агенты, которые обладают широким спектром побочного действия и ограниченной переносимостью при длительном применении, в связи с чем необходим поиск новых терапевтических подходов. В этом отношении интерес представляет куркумин в составе экстракта корневищ куркумы длинной (лат. *Curcuma longa*), обладающий плейотропным действием, положительный эффект которого был описан при сахарном диабете I типа, ревматоидном артрите и других аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [1, 2]. В патогенезе поражения слизистой

оболочки толстого кишечника при БК имеют значение IL-23-зависимая активация Th17-зависимого иммунного ответа с последующим увеличением продукции гуморальных эффекторных факторов иммунитета, в особенности IgM и IgG, имеющих значение в повреждении стенки желудочно-кишечного тракта [3, 4].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния ректальных суппозиториев оригинального состава с 80% спиртовым экстрактом куркумы на концентрацию в сыворотке IgG и IgM при экспериментальной БК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 70 белых крысах линии Wistar массой 240–260 г, случайным образом разделенных на 4 группы: I (n=7) – интактный контроль; II (n=21) – животные с БК; III (n=21) – животные с БК в условиях применения с периодичностью введения равной 12 часам ректальных суппозиториев с 5-АСК; IV (n=21) – животные с БК в условиях применения каждые 12 часов ректальных суппозиториев на основе полиэтиленгликоля («Sigma-aldrich», Germany) с экстрактом корневища растения *Curcuma Longa* – куркумином – оригинального состава (тема охраноспособна). БК моделировали ректальным введением 100 мкл 3% раствора тринитробензолсульфоновой кислоты («Sigma-aldrich», Germany) [5, 6]. Исследования проводили на 3, 5 и 7 сутки от индукции БК. Концентрацию в сыворотке IgG и IgM определяли с помощью специфических для крыс тест-систем 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-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда Вольфовитца, Колмогорова-Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при экспериментальной БК концентрация в сыворотке IgG возрастает на 3, 5, 7 сутки наблюдения с максимумом на 5 сутки (34,11±6,32 г/л (3 сутки); 52,9±5,15 г/л (5 сутки); 22,22±8,11 г/л (7 сутки); контроль 3,01±0,16 г/л;  $p < 0,05$ ), концентрация IgM в сыворотке возрастает на 3, 5 и 7 сутки наблюдения с максимумом на 3 сутки (28,22±3,6 г/л (3 сутки); 20,81±1,58 г/л

(5 сутки); 13,96±2,51 г/л (7 сутки); контроль 10,9±0,73 г/л;  $p < 0,05$ ).

Применение базисной терапии – ректальных суппозиториев с 5-АСК – при экспериментальной БК приводит к снижению концентрации в сыворотке IgG на 3, 5 и 7 сутки с максимальной выраженностью эффекта на 3 сутки наблюдения (6,14±0,23 г/л (3 сутки); 9,19±5,72 г/л (5 сутки); 6,31±0,88 г/л (7 сутки); в качестве групп контроля выступали показатели концентрации IgG при экспериментальной БК), концентрация IgM в сыворотке снижается на 5 и 7 сутки наблюдения с максимальной выраженностью эффекта на 7 сутки эксперимента (15,87±3,85 г/л (3 сутки); 12,83±1,62 г/л (5 сутки); 11,22±1,5 г/л (7 сутки); в качестве групп контроля выступали показатели концентрации IgG при экспериментальной БК). Важно отметить, что концентрация IgM достигает значений интактных животных на 7 сутки эксперимента.

Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы с экстрактом корневищ Куркумы длинной – ректальных суппозиториев (тема охраноспособна, подана заявка на изобретение). Применение у крыс ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ Куркумы длинной приводит к снижению концентрации в сыворотке IgG на 3, 5 и 7 сутки наблюдения с максимальным эффектом на 5 сутки (7,27±1,61 г/л (3 сутки); 3,96±1,22 г/л (5 сутки); 8,41±1,57 г/л (7 сутки); в качестве групп контроля выступали показатели концентрации IgG при применении 5-АСК в ходе экспериментальной БК). Концентрация IgM в сыворотке снижается на 3, 5 и 7 сутки, с максимальным эффектом на 5 сутки эксперимента (10,69±2,41 г/л (3 сутки); 7,99±0,80 г/л (5 сутки); 10,89±0,72 г/л (7 сутки); в качестве групп контроля выступали показатели концентрации IgG при применении 5-АСК в ходе экспериментальной БК).

Обнаруженные нами при экспериментальной БК изменения иммунного статуса подтверждают роль Th17-зависимых реакций с участием IgM, IgG, которые активируются IL-23. Активация Th-17 звена иммунного ответа с последующим синтезом и секрецией IgM, IgG, наряду с высокой концентрацией IL-17, который, помимо всего прочего, является мощным хемоаттрактантом, стимулятором поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, в комплексе приводят к повреждению стенки кишечника, локальным и системным клиническим проявлениям при БК.

**Таблица.** Содержание иммуноглобулинов в крови при экспериментальной БК и в условиях применения ректальных суппозиторий с куркумой ( $M \pm m$ )

	Ig G, г/л	Ig M, г/л
Группа 1 Интактные (n=7)	3,01±0,16 3,05 (3,02–3,22)	10,89±0,73 10,89(8,85–11,69)
Группа 2а БК 3 сутки (n=7)	34,11±6,32 34,11(34,11–41,17)*	28,22±3,61 17,64(12,71–28,22)*
Группа 2б БК 5 сутки (n=7)	52,93±5,15 52,93(46,66–56,07)*	20,81±1,58 20,81(20,11–22,93)*
Группа 2с БК 7 сутки (n=7)	22,22±8,11 22,22(10,15–36,46)*	13,96±2,51 17,99(13,96–21,87)*
Группа 3а БК+5-АСК 3 сутки (n=7)	6,14±0,23 6,66(6,14–6,92)#	15,87±3,85 15,87(11,61–26,81)#
Группа 3б БК+5-АСК 5 сутки (n=7)	9,19±5,72 9,19(8,23–9,54) <sup>§</sup>	12,83±1,62 12,83(7,06–13,41) <sup>§</sup>
Группа 3с БК+5-АСК 7 сутки (n=7)	6,31±0,88 6,31(5,61–7,27)&	11,22±1,51 11,22(6,73–11,82)&
Группа 4а БК+ККМ 3 сутки (n=7)	7,27±1,61 7,27(2,84–7,88)#	10,69±2,41 10,69(9,11–11,95)#
Группа 4б БК+ККМ 5 сутки (n=7)	3,96±1,22 3,96(2,94–7,27) <sup>§</sup>	7,99±0,81 7,99(7,01–8,71) <sup>§</sup>
Группа 4с БК+ККМ 7 сутки (n=7)	8,41±1,57 5,26(3,37–8,41)&	10,89±0,72 10,89(10,43–11,29)&

**Примечание:** \*Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой интактных животных; #Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой БК на 3 сутки; §Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой БК 5 сутки; &Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой БК на 7 сутки.

Продемонстрированы известные противовоспалительные свойства 5-АСК при БК в составе ректальных суппозиторий за счет ингибирования синтеза IL-23, что приводит к снижению синтеза свободных радикалов и метаболитов арахидоновой кислоты (особенно лейкотриенов), тормозит миграцию и деструктивные функции фагоцитов, а также снижению выраженности Th-17-зависимых реакций и продукции IgM, Ig G. Впервые установлены иммуностропные эффекты локального применения экстракта корневищ Куркумы длинной в составе ректальных суппозиторий при экспериментальной БК в виде снижения концентрации в сыворотке IgM и IgG, что свидетельствует об иммуномодулирующем действии куркумина, сопоставимом с таковым при локальном введении 5-АСК. Полученные данные являются фрагментом комплексного исследования по доклиническому изучению эффективности и патогенетическому обоснованию локального применения экстракта корневищ Куркумы

длинной в составе ректальных суппозиторий при БК.

## ВЫВОДЫ

1. При экспериментальной болезни Крона, индуцированной ректальным введением раствора тринитробензолсульфоновой кислоты, в сыворотке крыс увеличивается концентрация IgG и IgM на 3, 5 и 7 сутки эксперимента. Применение при экспериментальной болезни Крона 5-аминосалициловой кислоты в виде ректальных суппозиторий приводит к снижению концентрации в сыворотке IgG на 3, 5 и 7 сутки наблюдения, а IgM – на 3 и 7 сутки.

2. Применение при экспериментальной болезни Крона экстракта корневищ Куркумы длинной в составе ректальных суппозиторий оригинального состава ежедневно с интервалом в 12 ч приводит к снижению концентрации в сыворотке IgG и IgM на 3, 5 и 7 сутки эксперимента, что сопоставимо с локальным применением 5-аминосалициловой кислоты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *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. [*Gajdarova A. P., Koroshchenko G. A., Aizman R. I.* Influence of turmeric and curcumin on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetic rats // Modern problems of science and education. — 2014. — № .5. — P. 597.]
2. *Gupta S. C., Patchva S., Aggarwal B. B.* Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials // *AAPS J.* — 2013. — № .15(1). — P.195–218.
3. *Cătană C. S., Berindan Neagoe I., Cozma V., Magdaş C., Tăbăran F., & Dumitraşcu D. L.* (2015). Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 21(19), 5823–5830.
4. *Castro-Dopico T., Dennison T. W., Ferdinand J. R., Mathews R. J., Fleming A., Clift D., ... Clatworthy M. R.* (2019). Anti-commensal IgG Drives Intestinal Inflammation and Type 17 Immunity in Ulcerative Colitis. *Immunity*, 50(4), 1099–1114.e10.
5. *Осиков М. В. и др.* Экспериментальное моделирование и перспективные направления коррекции гомеостаза при воспалительных заболеваниях кишечника / М. В. Осиков, Е. В. Симонян, А. Е. Бакеева, М. С. Бойко, В. А. Бивалькевич // Аспирантский вестник Поволжья. — 2018. — № . 1–2. — С. 153–160. [*Osikov M. V. et al.* Experimental modeling and perspectives of homeostasis correction in inflammatory bowel diseases / M. V. Osikov, E. V. Simonian, A. E. Bakeeva, M. S. Boiko, V. A. Bivalkevich // The postgraduate bulletin of the Volga region. — 2018. — N. 1–2. P. 153–160.]
6. *Осиков М. В. и др.* Воспалительные заболевания кишечника: выбор оптимальной экспериментальной модели / М. В. Осиков, Е. В. Симонян, А. Е. Бакеева, М. С. Бойко, В. А. Бивалькевич // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № . 3. — С. 70. [*Osikov M. V. et al.* Inflammatory bowel diseases: the choice of the experimental model / M. V. Osikov, E. V. Simonian, A. E. Bakeeva, M. S. Boiko, V. A. Bivalkevich // Modern problems of science and education. — 2017. — #3. — P. 70.]

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF RECTAL SUPPOSITORIA WITH CURCUMIN ON THE CONCENTRATION OF IgG AND IgM IN BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL CROHN'S DISEASE

© 2019 M. V. Osikov, E. V. Simonyan, A. E. Bakeeva\*, M. S. Boiko

\*E-mail: a.kurenkova01@yandex.ru

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

Received: 26.05.2019. Accepted: 29.06.2019

The use of anti-inflammatory drugs (5-aminosalicylic acid (5-ASA), glucocorticoids) for Crohn's disease (CD) as a basic therapy is limited to a wide range of side effects and requires the search of new therapeutic approaches. The aim of the work is to study the effect of rectal suppositories of the original composition with 80% spirituous extract of curcumin on the serum concentration of IgG and IgM in experimental CD. The work was performed on 70 Wistar white rats, CD was modeled by rectal administration of 100 µl of a 3% solution of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS), the extract of curcumin in rectal suppositories of the original composition based on polyethylene glycol was used every 12 hours, in the comparison group rectal suppositories with 5-ASC were used every 12 hours also. The serum concentration of IgG and IgM was determined using specific test systems for rats on an immunoassay analyzer on 3, 5 and 7 days of the experiment. It was determined that in experimental TNBS-induced Crohn's disease in the serum of rats, the concentration of IgG and IgM increases on days 3, 5 and 7 of the experiment. The use of curcumin extract in rectal suppositories of the original composition in experimental CD leads to a decrease in the concentration of IgG and IgM on days 3 and 5 of observation.

*Key words:* Crohn's disease, Ig G, Ig M, curcumin, rectal suppositoria

### 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;

**Simonian 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;

**Bakeeva A. E.**, ✉ Laboratory assistant of Head of the Department of Chemistry and Pharmacy, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University of the Ministry of Health, Chelyabinsk, Russia. **E-mail:** a.kurenkova01@yandex.ru;

454092 Chelyabinsk, Vorovsky St., 64, Southern Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health. Phone: +79000747469

**Boiko M. S.**, Assistant, Department of Pathophysiology, South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.