

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

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

Для цитирования: Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., и др. Экспериментальное моделирование и перспективные направления коррекции гомеостаза при воспалительных заболеваниях кишечника // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 1–2. – С. 153–160. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.153-160

Поступила в редакцию: 28.11.2017

Принята к печати: 20.02.2018

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — представляют хронические воспалительные заболевания неизвестной этиологии, патогенез которых до конца не ясен, а лекарственные средства, применяемые для базисной терапии, обладают рядом побочных эффектов и не всегда позволяют добиться стойкой ремиссии. Изучение этиологии и патогенеза, совершенствование методов лечения ВЗК диктует необходимость адекватного экспериментального моделирования ЯК и БК. Цель работы — провести критический анализ литературных источников, индексированных в Pubmed и РИНЦ, посвященных экспериментальному моделированию и перспективным направлениям коррекции гомеостаза при ВЗК. Установлено, что наиболее оптимальным подходом для моделирования ЯК является ректальное введение оксазолон, для моделирования БК — ректальное введение тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС). В литературе представлены данные об экономической доступности, клинических и доклинических исследованиях, побочных действиях средств растительного и веществ эндогенного происхождения при БК и ЯК — алоэ вера, босвеллии серрата, пажитника сеного, андрографиса метельчатого, омега-3 жирных кислот, вяза желтого, липчатки прямостоячей, лакрицы, коэнзима Q₁₀, витамина B₁₂, куркумы длинной, витамина D. Анализ литературы позволяет выделить витамин D и куркуму длинную как перспективные вещества для создания лекарственных средств, для терапии ЯК и БК с противовоспалительным, иммуномодулирующим, комбинированным антиоксидантным действием и наименьшим спектром побочных результатов. Среди лекарственных форм, используемых при терапии ВЗК, наиболее оптимальными и перспективными для клинического применения являются суппозитории, которые обладают наилучшими биофармацевтическими параметрами.

■ **Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, моделирование, экспериментальная терапия.

EXPERIMENTAL MODELING AND FUTURE DIRECTIONS OF HOMEOSTASIS CORRECTION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

M.V. Osikov, E.V. Simonyan, A.E. Bakeeva, M.S. Boyko, V.A. Bivalkevich

South Ural state medical University

For citation: Osikov MV, Simonyan EV, Bakeeva AE, et al. Experimental modeling and future directions of homeostasis correction in inflammatory bowel diseases. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2018;(1-2):153-160. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.153-160

Received: 28.11.2017

Accepted: 20.02.2018

Inflammatory bowel disease (IBD) — Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic diseases with an unknown etiology and pathogenesis. The medical treatment of such pathologies causes lots of adverse effects and usually doesn't lead to the persistent remission. Studying of an etiology and pathogenesis, improvement of methods of treatment of IBD dictates need of adequate experimental modeling of UC and CD. The purpose of the article is to make an analysis of the literature, indexed in Pubmed, Medline, Russian Science Citation Index, dedicated to the IBD modeling and perspective ways of homeostasis correction during such pathologies as CD and UC. The oxazolone injection was determined as the most optimal way of UC modeling and the injection of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) for CD modeling. Economical and clinical benefits of oxazolone and TNBS usage, the results of clinical and preclinical studies and adverse events of Aloe vera, Boswellia serrata, Trigonella foenum-graecum, Andrographis paniculata, omega 3 fatty acids, Ulmus fulva, Potentilla erecta, liquorice, coenzyme Q₁₀, vitamin B₁₂, Cucurbiturbita longa and vitamin D are described in the analyzed literature. The critical literature analysis gives us an ability to distinguish vitamin D and Cucurbiturbita longa as perspective therapeutic agents for the development of the pharmaceuticals with

anti-inflammatory, immunomodulatory and composite antioxidant effects, for UC and CDs' treatment, causing the minimum of adverse effects. Suppositories were determined as the most optimal and perspective dosage form, used for the IBD treatment, according to the best biofarmaceutical features among the other forms.

▪ **Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, modeling, experimental therapy.

Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является актуальной в современной гастроэнтерологии в связи с высокой распространенностью, тяжестью осложнений, прогрессирующим течением и трудностями терапии [5]. Группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) включает болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), морфологическую основу которых составляют деструктивно-воспалительные процессы в кишечной стенке [9]. Заболеваемость БК и ЯК в мире составляет 3–62 и 50–230 инцидентов на 100 000 взрослого населения в год соответственно в разных регионах земного шара [11]. Смертность от ВЗК в мире составляет 6 случаев на 1 млн населения, а в России — 17 случаев на 1 млн населения.

Формирование резистентности к существующей терапии, наличие широкого спектра побочных эффектов у современных лекарственных препаратов является важной проблемой в терапии ВЗК [12]. Для лечения ВЗК на сегодняшний день применяют топические ингибиторы воспаления (5-аминосалицилаты), системные ингибиторы воспаления (кортикостероиды) и иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин и инфликсимаб) [12]. Несмотря на то, что данные лекарственные группы препаратов результативны в борьбе с процессами воспаления, их применение сопровождается нежелательными проявлениями. Таким образом, разработка новых терапевтических подходов в лечении больных ВЗК остается важной задачей. Отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе ЯК и БК приводит к проблемам в диагностике и лечении ВЗК, требует разработки новых терапевтических подходов [9, 29]. В связи с этим востребованным является экспериментальное моделирование ЯК и БК.

Цель работы — провести критический анализ литературных источников, индексированных в Pubmed и РИНЦ, посвященных экспериментальному моделированию и перспективным направлениям коррекции гомеостаза при ВЗК.

Результаты исследования

Можно выделить два основных подхода при моделировании ЯК и БК. Во-первых, разработаны экспериментальные модели ВЗК, которые

развиваются спонтанно у мышей с определенным генотипом или в результате воздействия на геном (нокаутные, трансгенные мыши) и ассоциированы с утратой иммунной толерантности к аутологичной кишечной микрофлоре: компонентов эпителия кишечника (кератин 8-дефицитные мыши), слизи (муцин 2-дефицитные мыши), транспортного белка (мыши с дефицитом гена 1a множественной лекарственной резистентности). Одной из таких моделей являются STAT4 трансгенные мыши. Перенос активированных бактериальными антигенами CD4⁺ Т-клеток этих мышей иммунодефицитным реципиентам вызывал развитие колита. Другие варианты ВЗК этого типа наблюдаются при стимуляции роста незрелых и зрелых лимфоцитов, их дифференцировки с развитием патогенной эффекторной функции. Выключение сигнальных молекул и нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (A20-дефицитные мыши, STAT73-/--дефицитные мыши) приводит к развитию различных по локализации и тяжести вариантов энтероколита или колита с инфильтрацией стенки кишечника иммунокомпетентными клетками и увеличением продукции провоспалительных цитокинов и их рецепторов [9]. К недостаткам данной группы моделей относят высокую стоимость и ограниченную доступность трансгенных животных.

Вторая группа моделей включает химически индуцированные с использованием декстрана сульфата натрия (ДСН), тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС) и динитробензолсульфоновой кислоты (ДНБС), 4 и 10 % уксусной кислоты и оксазолон [8, 13, 18, 30]. Учитывая низкую стоимость и быстроту постановки, эти модели являются предпочтительными. Модель с ДСН — одна из наиболее часто используемых при моделировании ЯК у грызунов. Поглощение мышами 3–10 % ДСН, растворенного в питьевой воде, в течение 7–10 дней индуцирует клинические признаки ЯК: снижение массы животного, диарею с примесью крови, изъязвление слизистой, укорочение ободочной кишки, инфильтрацию лимфоцитами, плазмоцитами и гистиоцитами, уменьшение числа бокаловидных клеток, крипт и их глубины [8]. Модель удобна для исследования эффективности применяемых лекарственных препаратов, изучения меха-

низмов репарации, и исследования роли ЯК в развитии интестинальной дисплазии и аденокарциномы. Модель с ДНБС подразумевает ректальное введение 100 мг/кг ДНБС, предварительно растворенного в 50 % спирте этиловом, необходимого для улучшения проникновения ДНБС через эпителий в собственную пластинку слизистой оболочки. Модель ассоциирована с такими проявлениями, как кровавая диарея, потеря веса, истончение кишечной стенки, изъязвление слизистой, уменьшение количества крипт, нейтрофильная инфильтрация. Однако морфологические изменения наблюдаются преимущественно в дистальном отделе кишечника, что характерно для БК, а не для ЯК [8, 10, 18]. Введение ТНБС очень схоже с использованием ДНБС: ректально вводится 100 мг/кг вещества, растворенного в спирте этиловом 50 %. Морфологическая картина также более характерна для БК, чем для ЯК [18]. Следующая модель связана с ректальным введением на глубину 8 см 4 % или 10 % уксусной кислоты; этот один из наиболее широко применяемых методов приводит к развитию кровавой диареи, потере веса, интенсивному воспалительному ответу, с очаговыми изъязвлениями, истончением кишечной стенки, уменьшением количества крипт, нейтрофильной инфильтрацией [32].

Еще одна модель ассоциирована с применением 4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолон-5-он (оксазолон). На первом этапе проводится сенсibilизация нанесением на межлопаточную область 150 мкл 3 % раствора оксазолон, затем ректально вводят 100 мкл 1 % раствора оксазолон [16, 27, 38, 44]. Морфологические изменения в стенке кишечника на 1–7-е сутки эксперимента соответствуют таковым у человека при ЯК: расширение сосудов, экссудация подслизистого слоя, снижение количества бокаловидных клеток и крипт, нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация стенки кишки [16, 33].

Однако у рассмотренных нами моделей существует и ряд недостатков: широкая вариабельность концентраций при пероральном использовании ДСН приводит к невозможности контроля объема поглощенного раствора животными и массы поступившего в ЖКТ ДСН. Это приводит к разнородности дефектов слизистой стенки кишечника по углубленности и обширности распространения, что ведет к широкому разбросу результатов эксперимента. Применение ДНБС и ТНБС воспроизводит клиническую картину ЯК, однако симптомы могут варьировать в зависимости от используемых животных, частоты введения, дозы ДНБС и ТНБС. По всем признакам ис-

пользование ДНБС и ТНБС лучше воспроизводит БК, а не ЯК [10]. Неоспоримым преимуществом ДНБС и ТНБС по сравнению с ДСН является низкая стоимость. Использование 4 % уксусной кислоты для моделирования ЯК не позволяет вызвать хронический процесс, а 10 % уксусной кислоты приводит к развитию выраженных деструктивных изменений слизистой стенки кишечника и к осложнениям в виде кишечных кровотечений, перфорации стенки, перитониту и летальному исходу, что ограничивает применение данной модели ЯК [42].

Полагаем, что БК целесообразно моделировать с использованием химически индуцированных моделей в связи с их доступностью и относительной простотой. Следует отметить при моделировании БК некоторые особенности. Модель с использованием 1–3 % раствора ДСН, растворенного в питьевой воде, поглощаемого животными в течение 7 дней, применима не только для постановки ЯК, но и для БК с характерными клиническими проявлениями (кровавая диарея, потеря веса); морфологическими проявлениями (эрозии слизистой оболочки, уменьшение количества крипт, присутствие большого количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в подслизистой оболочке). Достоинством модели является возможность индуцировать поверхностные повреждения в острой, хронической стадии и в стадии ремиссии. Однако использование ДСН не позволяет в полной мере воспроизвести морфологические признаки (трансмуральное воспаление и некроз в стенке кишечника) при БК. В этом отношении предпочтительно использование ДНБС или ТНБС [43].

Использование ДНБС для моделирования БК подразумевает ректальное введение 15–30 мг вещества, предварительно растворенного в 50 % этаноле, через катетер длиной 8 см. Преимуществом является стремительное формирование уже на третьи сутки признаков воспаления, изъязвлений преимущественно в дистальном отделе кишечника. Клинические признаки включают потерю веса, кровавую диарею, а также истончение кишечной стенки, изъязвление слизистой оболочки, адгезию кишечника к близлежащим органам (мочевой пузырь), инфильтрацию лимфоцитами и нейтрофилами, уменьшение количества крипт, обширный отек в дистальной части кишечника, повышение активности миелопероксидазы в лейкоцитах, инфильтрирующих стенку кишечника. Применение ДНБС и ТНБС по сравнению с другими агентами более точно воспроизводит морфологическую картину БК, наблюдаемую у человека. В целом модель

БК с использованием ДНБС отличается простотой и быстротой проведения эксперимента, может быть использована у разных видов животных (крысы, мыши, свиньи, кролики). Применение ДНБС позволяет более точно рассчитать массу поглощенного вещества, обеспечивает меньший разброс результатов эксперимента, уменьшает разнородность результатов проведенного эксперимента в сравнении с использованием ДНС [18]. ТНБС при моделировании БК вводится ректально в дозе 10 или 30 мг вещества, растворенного в 50 % этаноле. В течение 24, 48, 72 часов после введения вещества наблюдаются потеря веса, кровавая диарея, уменьшение аппетита. Большая потеря веса наблюдалась у животных, которым было введено 30 мг вещества, чем у животных с введением 10 мг [46]. На 10-й день эксперимента отмечены трансмуральное воспаление с макрофагальной инфильтрацией, обширными язвами по всей длине сегмента, контактирующего с веществом, разрушение тканей, увеличение экспрессии IL-6, IL-1, TNF- α . [24, 34]. Использование ТНБС в моделировании БК экономически более выгодно в сравнении с ДНБС, что является важным преимуществом при выборе экспериментальной модели [13, 33].

Преимуществом использования оксазолона для моделирования ЯК является простота постановки, доступность вещества, точность воспроизведения клинических (снижение массы, диарея с примесью крови) и морфологических (расширение сосудов, экссудация подслизистого слоя, уменьшение количества бокаловидных клеток и крипт, нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация стенки кишки) признаков ЯК, возможность индукции хронического процесса и оценки показателей в динамике [16, 38, 42, 44].

Таким образом, несмотря на широкий спектр представленных в зарубежных и отечественных литературных источниках методов моделирования ВЗК оптимальными для индукции БК и ЯК являются модели с ТНБС и оксазолоном соответственно.

Проблемы лечения ВЗК заключаются в формировании резистентности к существующей терапии, а также в наличии широкого спектра побочных эффектов применяемых препаратов с последующей их непереносимостью [2].

Применение иммуносупрессоров вызывает ряд осложнений, например, терапия метотрексатом может вызвать диспепсию, алопецию, миелосупрессию, боли в животе, головную боль, артралгию [20]. Инфликсимаб вызывает реактивацию латентных инфекций

(туберкулез), кожные реакции, системные, гематологические осложнения, аллергические реакции, местные побочные эффекты [22, 30]. Кроме того, известно, что терапия иммуносупрессорами и/или повторное применение кортикостероидов для лечения ВЗК повышает восприимчивость пациентов к эндемическим и оппортунистическим инфекциям [21].

Поиск новых лекарственных средств с высокой терапевтической эффективностью и наименьшим количеством нежелательных эффектов при лечении ВЗК заставляет обратить внимание на растительные средства и БАВ, обладающие выраженными противовоспалительными, антиоксидантными и другими свойствами. Ранее нами успешно продемонстрировано применение БАВ эндогенного происхождения при почечной недостаточности, печеночной недостаточности, термической травме в экспериментальных и в клинических условиях [9, 10]. Применение БАВ и растительных средств в терапии ЯК ускоряет заживление эрозий, способствует восстановлению веса, снижает кровопотерю и уменьшает выраженность анемии, больные менее подвергаются депрессивным состояниям [13]. Однако лекарственные растительные средства и БАВ как монотерапия признаны малопродуктивными вследствие легкого воздействия, поэтому их применение целесообразно в сочетании с базисной терапией.

Для лечения ВЗК в настоящее время применяются такие лекарственные растительные средства, как вяз желтый, куркума длинная, алоэ вера, босвеллия серрата, андрографис метельчатый, лакрица, пажитник сенной, лапчатка прямостоячая и др. [32]. Босвеллия серрата (*Boswellia serrata*), или ладан, является известным многолетним растением в европейских странах, используемым в терапии различных аутоиммунных заболеваний, в числе ВЗК. Составляющие смолы босвеллиевые кислоты относят к классу пентациклических тритерпенов, обладающих противовоспалительными, антиоксидантными, обезболивающими, антисептическими и седативными свойствами. Однако из-за отсутствия адекватной оценки действия босвеллии серраты в терапии больных с ВЗК вопрос о более глубоком изучении остается открытым.

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*) — лекарственное растение, которое содержит дитерпены, лактоны и флавоноиды, обладает противовирусными, противовоспалительными, противосудорожными, антиоксидантными и др. свойствами [41]. Проведенное рандомизированное клиническое исследование пациентов, страдающих ЯК,

с использованием экстракта андрографиса мельчатого, показало, что по силе терапевтического действия экстракт изучаемого растения сходен с месалазином (5-АСК). Алоэ вера (*Aloe vera* L.) — тропическое растение, широко используется в мировой традиционной медицине, обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим, антисептическим, противоопухолевым, антиоксидантным свойствами [36]. При лечении ЯК применяют сок алоэ. Рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность сока алоэ вера, используемого для лечения острой формы ЯК [32]. Главным недостатком алоэ вера является недостаточное действие на организм и малая терапевтическая эффективность.

Витамин D, коэнзим Q₁₀, омега-3 жирные кислоты, витамин B₁₂ и др. уменьшают выраженность симптомов при ВЗК, таких как снижение массы тела, анемия, диарея, инфекционные осложнения, проявления синдрома мальабсорбции, побочные эффекты от приема основных медикаментов [14, 19, 35, 42]. Наиболее изученными БАВ являются витамин D и коэнзим Q₁₀, обладающие антиоксидантными свойствами. Коэнзим Q₁₀, или убинон, является эндогенно синтезируемым жирорастворимым мощным антиоксидантом, оказывающим положительное влияние при терапии сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративных заболеваний [28]. Однако лишь небольшое количество источников описывают его эффективность в лечении и профилактике ВЗК [28].

На сегодняшний день известен ряд положительных эффектов витамина D для людей всех возрастов. Дефицит витамина D в организме — весомый фактор риска прогрессирования и развития ВЗК [11]. В литературе представлены единичные сведения о применении витамина D при ВЗК. При ТНБС-индуцированном ЯК показано, что введение витамина D приводит к улучшению макро-микроскопических показателей в стенке кишечника. При декстран сульфат-индуцированном ЯК доказано, что витамин D устраняет потерю веса у экспериментальных животных и кровавую диарею, улучшает консистенцию стула [11].

Куркума длинная (лат. *Curcuma longa*), или турмерик, желтый имбирь — растение, первое упоминание о терапевтических свойствах которого датируется 1748 годом [31]. Основными действующими веществами корневищ куркумы являются вещества, входящие в комплекс куркуминоидов: куркумин, деметоксикур-

кумин, бимдезметоксикуркумин и др. [15]. Куркумин обладает антиоксидантными, цитопротекторными и противовоспалительными свойствами [3, 5, 15, 22, 31]. Результаты исследований последних пятидесяти лет продемонстрировали особенности его фармакокинетики, эффективности и безопасности в отношении ряда заболеваний человека. Кроме того, известно, что плеiotропная активность куркумина обусловлена его способностью модулировать различные сигнальные пути: продукция провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), С-реактивного белка (СРБ), простагландина E₂, креатинина и пр. [5, 31]. По результатам единичных доклинических испытаний, куркумин продемонстрировал эффективность в терапии ЯК, индуцированного декстран сульфатом, ДНБС, ТНБС и уксусной кислотой [20, 24, 25, 37, 39]. Исследование эффективности куркумина проводилось также и в отношении его влияния на активность p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38 МАПК), концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-10 и матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) *ex vivo* [26]. Материалом для исследования выступали биоптаты ободочной кишки взрослых и детей, страдающих ВЗК. Участки кишки культивировали в питательной среде вместе с куркумином, в результате чего отмечали значительное уменьшение уровня активности p38 МАПК, снижение концентрации ИЛ-1β и увеличение уровня ИЛ-10, более того, была отмечена дозозависимая супрессия активности ММП-3 [23]. В исследовании Suskind et al. куркумин продемонстрировал свое положительное действие при лечении БК у детей [41].

Несмотря на наличие сведений об эффективности применения витамина D и куркумы при ВЗК, отсутствуют лекарственные формы для изучения их эффективности при БК и ЯК.

По нашему мнению, перспективным и клинически востребованным является создание новых отечественных лекарственных препаратов на основе экстракта куркумы и витамина D3 с проведением комплекса фармакологических, биофармацевтических исследований, стандартизации и определения сроков готовности и стабильности при хронизации. Полагаем, что при ВЗК оптимальными биофармацевтическими параметрами обладают ректальные суппозитории, которые по скорости наступления эффекта не уступают, а в некоторых случаях превосходят препараты для парентерального введения. На долю суппозиторий, выпускаемых отечественной промышленностью, приходится только 16 % рос-

сийского рынка лекарственных средств, что составляет 2 % от общего объема продукции. Учитывая постоянное расширение ассортимента вспомогательных веществ, призванных улучшать биофармацевтические параметры, целесообразно проводить исследования по разработке технологии новых лекарственных форм. На отечественном рынке представлены суппозитории более 50 производителей из 20 стран, среди которых лидируют Германия («Berlin Chemie», «Boehringer Ingelheim», «Merckle»), Франция («UPSA»), Италия («Poli») и Швейцария («Novartis»). Таким образом, исследования в области создания ректальных суппозиториях с лекарственными веществами из различных фармакотерапевтических групп с целью расширения ассортимента средств для системной и локальной терапии ВЗК являются актуальной задачей.

Выводы

1. Среди широкого спектра экспериментальных моделей ВЗК с использованием трансгенных животных и химически индуцированных моделей наиболее оптимальным подходом для моделирования ЯК является ректальное введение оксазолон, для моделирования БК — ректальное введение ТНБС.
2. В отечественных и зарубежных источниках, индексированных в Pubmed и РИНЦ, представлены данные об экономической доступности, проведенных клинических и доклинических испытаниях, спектр нежелательных эффектов средств растительного происхождения, а также БАВ эндогенного происхождения при ЯК и БК — андрографиса метельчатого, босвеллии серрата, алоэ вера, вяза желтого, пажитника сеного, омега-3 жирных кислот, липчатки прямостоячей, лакрицы, коэнзима Q₁₀, витамина D, витамина B₁₂, куркумы длинной.
3. Анализ литературных данных позволил выделить куркуму длинную и витамин D, как более перспективные терапевтические агенты для создания лекарственных форм с целью терапии язвенного колита и болезни Крона с комбинированным антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием и минимальным спектром побочных эффектов. Среди лекарственных форм, используемых при терапии ВЗК, наиболее оптимальными являются ректальные суппозитории, которые обладают наилучшими биофармацевтическими параметрами.

Список литературы

1. Алексеева О.П., Колодей Е.Н. Сравнительная оценка течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области 2014–2015 и 2009–2010 гг. // Медицинский альманах. – 2017. – № 1 (46). – С. 33–36. [Aleksееva OP, Koloдей EN. Comparative evaluation of the course, diagnostics and treatment of intestinal inflammatory diseases in Nizhny Novgorod Region in 2014-2015 and 2009-2010. *Medical Almanac*. 2017;(1(46)):33-36. (In Russ.)]
2. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 17–22. [Tkachev AV, Mkrtychyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. *Practical Medicine*. 2012;(3(58)):17-22. (In Russ.)]
3. 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. [Gaydarova AP, Koroschenko GA, Ayzman RI. Influence of turmeric and curcumin on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *Modern problems of science and education*. 2014;(5):597. (In Russ.)]
4. Гончарик И.И. Болезнь Крона // УО «Белорусский государственный медицинский университет». – 2013. – № 1. – С. 113–117. [Gonczaryk II. Illnes Krone. *Belorusskij gosudarstvennyj medicinskij universitet*. 2013;(1):113-117. (In Russ.)]
5. Дударева Л.В., Борисов М.Ю., Серебрякова А.Д. Разработка методик качественного и количественного определения куркуминоидов в корневищах куркумы длинной // Материалы научно-практической конференции «Аспирантские чтения – 2016: Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению». – Самара, 2016. – С. 41. [Dudareva LV, Borisov MYu, Serebryakova AD. Development of methods for the qualitative and quantitative determination of curcuminoids in the roots of turmeric. *Materials of the Research and Practice Conference "Postgraduate Conference – 2016: Young Scientists – from the Technologies of the XXI Century to Practical Healthcare"*. Samara; 2016. P. 41. (In Russ.)]
6. Каленикова Е.И., Харитоновна Е.В., Городецкая Е.А., и др. Редокс-статус и фармакокинетика коэнзима Q₁₀ в плазме крови крысы после его однократного внутривенного введения // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – № 1. – С. 125–131. [Kalenikova EI, Kharitonova EV, Gorodetskaya EA, et al. HPLC estimation of coenzyme Q₁₀ redox status in plasma after intravenous coenzyme Q₁₀ administration. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2015;61(1):125-131]. doi: 10.18097/PBMC20156101125.

7. Визе-Хрипунова М.А., Каширина А.Н., Муканеева Д.К., и др. Клинико-эндоскопическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 38–44. [Vise-Khripunova MA, Kashirina AN, Mukaneeva DK, et al. Clinical-endoscopic characteristics of inflammatory bowel disease. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2014;(4):38-44. (In Russ.)]
8. Осиков М.В. Влияние альфа1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144. – № 7. – С. 29–31. [Osikov MV. Immunotropic effects of alpha-1-acid glycoprotein in experimental renal failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;144(7):29-31. (In Russ.)]
9. Койнова И.А., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., и др. Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника в зависимости от психологического статуса пациента // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. [Koynova IA, Beloborodova EV, Burkovskaya VA, et al. Features of flow of inflammatory bowel diseases according to the psychological status of the patient. *Modern problems of Science and Education*. 2016. No 6. (In Russ.)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25615> (дата обращения: 15.12.2018).
10. Осиков М.В., Ахматов В.Ю., Телешева Л.Ф., и др. Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–1. – С. 218–224. [Osikov MV, Akhmatov VY, Telesheva LF, et al. Pleiotropic effects of erythropoietin in chronic renal failure. *Modern problems of Science and Education*. 2013;(7-1):218–224. (In Russ.)]
11. Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М., и др. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – Рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D // Журнал ГрГМУ. – 2014. – № 2 (46). – С. 109–118. [Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in central europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2014;(2(46)):109-118. (In Russ.)]
12. Фаттал А. Экспериментальное обоснование использования таблеток экстракта коры осины при язвенных заболеваниях кишечника: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 2016. – С. 13–33. [Fattal A. Jeksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya tabletok jekstrakta kory osiny pri jazvennyh zabolevaniyah kishhechnika. [dissertation] Kharkiv; 2016. P. 13-33. (In Russ.)]
13. Харитонов А.Г. Эффективность и безопасность применения ведолизумаба при болезни Крона (обзор литературы) // Колопроктология. – 2017. – № 3. – С. 71–79. [Kharitonov AG. Efficacy and safety of vedolizumab in crohn's disease (review). *Koloproktologiya*. 2017;(3):71-79. (In Russ.)]
14. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:470805. doi: 10.1155/2015/470805.
15. Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*. 2011;6(10):e26012. doi: 10.1371/journal.pone.0026012.
16. Bhanu Priya K, Venkata Subbaiah Kotakadi, Josthna P. Anti-inflammatory Effect of Basella rubra on Oxazolone-induced Colitis in Rat. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. 2016;7(2):832-841.
17. Yang M, et al. Binding of Curcumin with Bovine Serum Albumin in the Presence of iota-Carrageenan and Implications on the Stability and Antioxidant Activity of Curcumin. *J Agric Food Chem*. 2013;61(29):7150-7155. doi: 10.1021/jf401827x.
18. Hartmann MR, Fillmann HS, Martins MI, et al. Boswellia serrata has beneficial anti-inflammatory and antioxidant properties in a model of experimental colitis. *Phytother Res*. 2014;28(9):1392-1398. doi: 10.1002/ptr.5142.
19. Cabre E, Manosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases – a systematic review. *Br J Nutr*. 2012;(107 Suppl 2):S240-52. doi: 10.1017/S0007114512001626.
20. Liu L, Liu YL, Liu GX, et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(2):314-320. doi: 10.1016/j.intimp.2013.06.020.
21. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico PM, et al. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. *Molecules*. 2014;19(12):21127-21153. doi: 10.3390/molecules191221127.
22. Murakami A, Furukawa I, Miyamoto S, et al. Curcumin combined with turmerones, essential oil components of turmeric, abolishes inflammation-associated mouse colon carcinogenesis. *Biofactors*. 2013;39(2):221-232. doi: 10.1002/biof.1054.
23. Epstein J, Docena G, MacDonald TT, Sanderson IR, et al. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1beta and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease. *Br J Nutr*. 2010;103(6):824-832. doi: 10.1017/S0007114509992510.
24. Saxena A, Kaur K, Hegde S, et al. Dietary Agents and Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Experimental Ulcerative Colitis. *J Tradit Complement Med*. 2014;4(4):203-217. doi: 10.4103/2225-4110.139111.
25. Toden S, Theiss AL, Wang X, Goel A. Essential turmeric oils enhance anti-inflammatory efficacy of curcumin

- in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):814. doi: 10.1038/s41598-017-00812-6.
26. Laverny G, Penna G, Vetrano S, et al. Efficacy of a potent and safe vitamin D receptor agonist for the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunol Lett*. 2010;131(1):49-58. doi: 10.1016/j.imlet.2010.03.006.
 27. Engel MA, Khalil M, Siklosi N, et al. Opposite effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in oxazolone colitis. *Dig Liver Dis*. 2012;44(1):24-29. doi: 10.1016/j.dld.2011.08.030.
 28. Ewees MG, Messiha BA, Abo-Saif AA, Abd El-Latif HA. Is Coenzyme Q₁₀ Effective in Protection against Ulcerative Colitis? An Experimental Study in Rats. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(7):1159-1166. doi: 10.1248/bpb.b16-00124.
 29. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, et al. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):517-524. doi: 10.1016/j.crohns.2012.08.007.
 30. Uyanikoglu A, Ermis F, Akyuz F, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: Attention to adverse events. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(16):2337-2342.
 31. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013;15(1):195-218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8.
 32. Ke F, Yadav PK, Ju LZ. Herbal Medicine in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):3-10. doi: 10.4103/1319-3767.91726.
 33. Kiesler P, Fuss IJ, Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):154-170. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.006.
 34. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
 35. El Morsy EM, Kamel R, Ahmed MA. Attenuating effects of coenzyme Q₁₀ and amlodipine in ulcerative colitis model in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37(3):244-251. doi: 10.3109/08923973.2015.1021357.
 36. Nejatzadeh-Barandoz F. Antibacterial activities and antioxidant capacity of Aloe vera. *Org Med Chem Lett*. 2013;3(1):5. doi: 10.1186/2191-2858-3-5.
 37. Nolte T, Zadeh-Khorasani M, Safarov O, et al. Oxazolone and ethanol induce colitis in non-obese diabetic-severe combined immunodeficiency interleukin-2R γ null mice engrafted with human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(2):349-362. doi: 10.1111/cei.12057.
 38. Shao J, Liu Z, Wang L, et al. Screening of the optimized prescription from Suqingwan in terms of its therapeutic effect on DSS-induced ulcerative colitis by its regulation of inflammatory and oxidative mediators. *J Ethnopharmacol*. 2017;202:54-62. doi: 10.1016/j.jep.2017.03.006.
 39. Yang H, Du Z, Wang W, et al. Structure and Activity Relationship of Curcumin: Role of Methoxy Group in Anti-inflammatory and Anti-colitis Effects of Curcumin. *J Agric Food Chem*. 2017;65(22):4509-4515. doi: 10.1021/acs.jafc.7b01792.
 40. Yang L, Weaver V, Smith JP, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4:e33. doi: 10.1038/ctg.2013.1.
 41. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, et al. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: A forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):277-279. doi: 10.1097/MPG.0b013e318276977d.
 42. Martín R, Chain F1, Miquel S, et al. Using murine colitis models to analyze probiotics-host interactions. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(Supp_1):S49-S70. doi: 10.1093/femsre/fux035.
 43. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, et al. Vitamin B₁₂ deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1120-1128. doi: 10.1097/MIB.0000000000000024.
 44. Zherebiatiev A., Kamyshnyi A. Expression Levels of Proinflammatory Cytokines and NLRP3 Inflammasome in an Experimental Model of Oxazolone-induced Colitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(1):39-45.

■ Информация об авторах

Михаил Владимирович Осиков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии. E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Елена Владимировна Симонян — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармазии и химии фармацевтического факультета. E-mail: elenasimonian@yandex.ru

Алина Евгеньевна Бакеева — лаборант кафедры фармазии и химии фармацевтического факультета. E-mail: a.kurenkova01@yandex.ru

Маргарита Сергеевна Бойко — ассистент кафедры патологической физиологии. E-mail: ri-tochka9@list.ru

Вячеслав Андреевич Бивалькевич — студент лечебного факультета. E-mail: bivalkevichva@gmail.com

■ Information about the authors

Mikhail V. Osikov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pathological Physiology. E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Elena V. Simonian — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, head of the Department of pharmacy and chemistry, faculty of pharmacy. E-mail: elenasimonian@yandex.ru

Alina E. Bakeeva — Laboratory assistant, Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty. E-mail: a.kurenkova01@yandex.ru

Margarita S. Boyko — Assistant of the Pathological Physiology Department. E-mail: ri-tochka9@list.ru

Vyacheslav A. Bivalkevich — Student of the Medical Faculty. E-mail: bivalkevichva@gmail.com