

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9

Осиков М.В., Симомян Е.В., Бакеева А.Е., Огнева О.И.

Динамика показателей перекисного окисления липидов в толстом кишечнике при экспериментальной болезни Крона в условиях применения ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 545092, г. Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64

Цель исследования – проведение сравнительного анализа влияния экстракта куркумы длинной и 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в составе ректальных суппозиториев на клиническую картину и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в слизистой оболочке толстого кишечника при экспериментальной болезни Крона (БК).

Методика. Эксперимент выполнен на 70 белых крысах-самцах Wistar. БК моделировали ректальным введением тринитробензосульфоновой кислоты. Ректальные суппозитории (массой 0,3 г каждая) начинали применять через 12 ч. Содержание 5-АСК в суппозиториях составляло 50 мг, 10% экстракта куркумы длинной оригинального состава 0,000075 г. На 3-и, 5-е и 7-е сут после моделирования БК оценивали 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 суппозиториев с экстрактом куркумы снижает выраженность клинических симптомов, уменьшает содержание продуктов ПОЛ преимущественно в изопропанольной фазе липидного экстракта толстого кишечника; установлена корреляция индекса клинической активности БК с содержанием продуктов ПОЛ в толстом кишечнике.

Заключение. Эффективность локального применения экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториев сопоставима по эффективности с применением ректальных суппозиториев с 5-АСК по показателям индекса клинической активности и по содержанию продуктов ПОЛ в слизистой толстого кишечника.

Ключевые слова: болезнь Крона; оксидативный стресс; продукты перекисного окисления липидов; экстракт куркумы.

Для цитирования: Осиков М.В., Симомян Е.В., Бакеева А.Е., Огнева О.И. Динамика показателей перекисного окисления липидов в толстом кишечнике при экспериментальной болезни Крона в условиях применения ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 131-136.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.131-136

Для корреспонденции: Огнева Ольга Игоревна, e-mail: ognevaolga2@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Осиков М.В., Симомян Е.В., Бакеева А.Е.; сбор и обработка материала – Бакеева А.Е., Огнева О.И.; статистическая обработка – Бакеева А.Е., Огнева О.И.; написание текста – Осиков М.В., Симомян Е.В., Бакеева А.Е., Огнева О.И. редактирование – Бакеева А.Е., Огнева О.И. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.03.2020

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Ogneva O.I.

Dynamics of lipid peroxidation in the large intestine during experimental Crohn's disease and the use of rectal suppositories with long turmeric extract

South Ural State Medical University,
Vorovskogo Str. 64, Chelyabinsk 45092, Russia

Aim. To compare effects of turmeric extract and 5-aminosalicylic acid (5-ASA) formulated into rectal suppositories on clinical symptoms and content of lipid peroxidation products (LPP) in the mucous membrane of the large intestine in experimental Crohn's disease (CD).

Methods: Experiments were performed on 70 Wistar male rats. CD was modeled by rectal administration of trinitrobenzenesulfonic acid; rectal suppositories (0.3 g each) were used every 12 h. The suppositories contained 5-ASA (50 mg) or 10% turmeric extract with an original composition (0.000075 g). On days 3, 5, and 7 of CD, the clinical status was evaluated with a modified Disease Activity Index scale, and LPP concentrations were measured in the large intestine mucosa.

Results. In the course of CD in the colon, concentrations of primary, secondary, and final LPP in the heptane and isopropanol phases increased; severity of clinical signs (weight loss, diarrhea, blood in fecal masses) increased with increasing LPP concentrations. The use of rectal suppositories with turmeric extract alleviated severity of clinical symptoms and reduced LPP content primarily in the isopropanol phase of colon lipid extract. The index of CD clinical activity of CD was correlated with the large intestinal LPP content.

Conclusion. Effectiveness of the local application of turmeric extract formulated into rectal suppositories was comparable with that of rectal suppositories with 5-ASA as determined by the Disease Activity Index and the LPP content in the large intestine.

Keywords: Crohn's disease; oxidative stress; lipid peroxidation products; turmeric extract.

For citation: Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Ogneva O.I. Dynamics of indicators of lipid peroxidation in thick intestine in experimental Crohn's disease in conditions of use of rectal suppositories with extract of curcumin. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2020; 64(3): 131-136. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.131-136

For correspondence: **Ogneva Olga I.**, PhD, Assistant Professor of Department of Pathophysiology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, E-mail: ognevaolga2@mail.ru

Contribution: research concept and design – Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E.; material collecting and processing – Bakeeva A.E., Ogneva O.I.; statistical processing of results – Bakeeva A.E., Ogneva O.I.; writing text – Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E.; text editing – Bakeeva A.E., Ogneva O.I. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgment. The study has no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Simonyan E.V., <https://orcid.org/0000-0001-7703-6325>

Bakeeva A.E., <https://orcid.org/0000-0002-9264-4852>

Ogneva O.I., <https://orcid.org/0000-0002-9309-2076>

Received 20.03.2020

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Введение

Болезнь Крона (БК) является актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии в связи с ростом распространенности заболевания, прогрессирующим течением, тяжестью осложнений и трудностями терапии [1-3].

В доступной литературе продемонстрирована роль оксидативного стресса в патогенезе БК. В условиях избыточной генерации активных форм кислорода и азота, активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и недостаточной активности компонентов антиокислительной защиты повреждается стенка ки-

шечника, нарушаются процессы внутриклеточной регуляции иммунокомпетентных клеток [4-6]. У больных БК выявлен дисбаланс в активности СОД-1, СОД-2, СОД-3, глутатионпероксидазы и каталазы, снижено содержание глутатиона и мелатонина [7].

Эскалация оксидативного стресса при БК приводит к повреждению эндотелиоцитов сосудов стенки кишечника и др. неблагоприятным последствиям [8]. 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 5-аминосалицилатов (5-АСК), кортикостероидов, иммуносупрессоров и ряда биологических препаратов сопряжено с широким спектром побочных эффектов [9], что делает актуальным поиск безопасных лекарственных средств с повышенной терапевтической эффективностью. В последнее время внимание привлекает куркума длинная, обладающая противовоспалительными, антиоксидантными и цитопротекторными свойствами [10].

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

Методика

Эксперименты выполнены 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) и рекомендациями Европейской Комиссии 2007/526/ЕС от 18.06.07 Работа одобрена Этическим комитетом (протокол № 1 от 14.01.17) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Эксперименты выполнены на 70 крысах Вистар. 1-я группа ($n=7$) – интактный контроль; 2-я ($n=21$) – животные с БК без лечения; 3-я и 4-я группы ($n=21$ в каждой группе) – животные с БК и применением ректальных суппозиториях с экстрактом куркумы (БК+ККМ) или с 5-АСК (БК+5-АСК) соответственно. Суппозитории вводили каждые 12 ч. Для моделирования БК 30 мг тринитробензосульфоновой кислоты (ТНБС) («Sigma-aldrich», США) растворяли в 150 мл 50% этанола, затем 0,25 мл полученного раствора вводили per rectum с помощью полиуретанового катетера [11]. Для общей анестезии использовали «Золетил-100» (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 препарата «Салофальк» (500 мг, «Doctor Falk Pharma GmbH», Германия). Содержание 5-АСК в 1 суппозитории составило 50 мг. Нами разработан состав и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы суппозиториях, содержащих 0,000075 мг куркумина, полученного из 10% спиртового (растворитель спирт этиловый 80%) экстракта корневищ с корнями куркумы длинной (*Curcuma longa* L., «Diamart», Индия).

В качестве вспомогательных веществ для соответствия фармацевтико-технологическим и биофармацевтическим параметрам использовали полиэтиленгликоли различной молекулярной массы, эмульгатор Т-2, кремфор СО-40 и Kolliphor P188. Стандартизацию суппозиториях проводили согласно ОФС 1.4.1.0013.15 «Суппозитории». В группах животных III и IV размеры суппозиториях были адаптированы под анатомические особенности лабораторных животных, масса каждого образца исследуемой лекарственной формы составила 300 мг. Исследования проводили на 3-и, 5-е и 7-е сут после моделирования БК.

Во всех группах ежедневно оценивали потребление корма и воды животными, а также их клинический статус по модифицированной шкале Disease activity index (DAI), адаптированной для оценки БК у крыс и включающей 3 параметра: масса тела, консистенция стула и наличие крови в кале [12]. Каждый критерий оценивали по 4-балльной шкале от 0 до 4, затем баллы суммировали, минимальное значение индекса 0, максимальное – 12.

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 фосфатного нейтрального буферного раствора. Содержание изопропанолрастворимых и гептанрастворимых продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки толстого кишечника определяли экстракционно-спектрофотометрическим методом [13]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов – первичные продукты), E_{278}/E_{220} (содержание кетодиенов и сопряженных триенов – вторичные продукты) и E_{400}/E_{220} (содержание оснований Шиффа – конечные продукты).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statisticav. 6.0». Характеристика выборок представлена в формате «Me [Q₂₅ – Q₇₅]», где Me – медиана, Q₂₅, Q₇₅ – 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-х сут, у животных фиксировалось увеличение частоты де-

фекаций, изменение консистенции кала, появление крови в каловых массах. На 5-е и 7-е сут наблюдения к указанным признакам добавлялось снижение массы тела и увеличение выраженности симптомов, что нашло отражение в статистически значимом увеличении индекса DAI на 3-и сут 7,00 [3,00-7,00] у.е.; в контроле 0 у.е. ($p<0,01$), на 5-е сут 8,00 [6,00-10,00] у.е., ($p<0,01$) и 7-е сут эксперимента 11,00 [11,00-11,00] у.е., ($p<0,01$).

В липидном экстракте слизистой оболочки толстого кишечника при БК на 3-и сут наблюдения увеличивалось в гептановой фракции количество первичных и вторичных продуктов, в изопропанольной – первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ (табл. 1). На 5-е сут – увеличивалось в гептановой фракции количество вторичных, в изопропанольной – первичных, вторичных продуктов ПОЛ, а на 7-е сут возрастало в гептановой фракции количество первичных и конечных продуктов, в изопропанольной – первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. При БК зафиксировано накопление продуктов ПОЛ как в изопропанольной фазе липидного экстракта слизистой толстого кишечника, ко-

торая аккумулирует преимущественно фосфолипиды клеточных мембран, так и в гептановой фазе, то есть в триацилглицеридах.

Применение при экспериментальной БК ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы приводило 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-и сут на уровне тенденции), а на 5-е и 7-е сут – статистически значимо: на 5-е сут 4,00 [4,00-5,00] у.е.; в контроле 8,00 [6,00-10,00] у.е., ($p<0,01$) и 7-е сут 4,00 [4,00-4,00] у.е.; в контроле 11,00 [11,00-11,00] у.е., ($p<0,01$).

Кроме этого, в гомогенате слизистой толстого кишечника снижалось содержание продуктов ПОЛ. Так, на 3-и и 5-е сутки наблюдения уменьшалось количество первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, а на 7-е сутки снижалось количество первичных продуктов в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов в изопропанольной фазе липидного экстракта (см. табл. 1). Анализ содержания продуктов ПОЛ в 1-й и 3-й группах позволяет констатировать на фоне применения экстракта куркумы их снижение

Таблица 1

Влияние локального применения экстракта куркумы и 5-АСК в составе ректальных суппозиторий на содержание продуктов ПОЛ в слизистой оболочке толстого кишечника при экспериментальной БК (Ме [Q₂₅-Q₇₅])

Показатель, е.и.о.	Группа 1-я (n=7)	Группа 2-я 3-и сут (n=7)	Группа 2-я 5-е сут (n=7)	Группа 2-я 7-е сут (n=7)	Группа 3-я 3-и сут (n=7)	Группа 3-я 5-е сут (n=7)	Группа 3-я 7-е сут (n=7)	Группа 4-я 3-и сут (n=7)	Группа 4-я 5-е сут (n=7)	Группа 4-я 7-е сут (n=7)
ДК (г)	0,63 [0,55-0,60]	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)	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)	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)	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)	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)	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]* #

Примечание. * – значимые ($p<0,01$) различия с 1-й группой, # – со 2-й группой, & – с 3-й группой. Показатели отражают содержание продуктов ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстого кишечника, е.и.о. – единицы индекса окисления, БК – болезнь Крона, ККМ – куркума, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

и частичное восстановление: на 5-е сутки первичных продуктов в изопропанольной фазе, на 7-е 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-и сутки.

На следующем этапе было продемонстрировано, что применение 5-АСК приводило к снижению DAI на 5-е и 7-е сут эксперимента. Эффект 5-АСК сопоставим с эффектом экстракта куркумы, так как значимые отличия по показателю на 3-и, 5-е и 7-е сут отсутствуют ($p > 0,05$). При оценке содержания продуктов ПОЛ выявлено значимое снижение на 3-и сут первичных продуктов в гептановой изопропанольной фазе, вторичных продуктов в изопропанольной фазе, на 5-е сут - первичных и вторичных продуктов в изопропанольной фазе, на 7-е сутки — первичных, вторичных и конечных продуктов в изопропанольной фазе (табл. 1).

Итак, при экспериментальной БК наряду с утяжелением симптомов в виде снижения массы тела, увеличения частоты и изменения 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 болез-

ни и содержанием первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта слизистой оболочки толстого кишечника в динамике экспериментальной БК (табл. 2).

Обсуждение

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. Особенности состава с наличием 2 фенольных гидроксильных групп делают куркумин уникальным классическим антиоксидантом [14]. Косвенный антиоксидантный эффект куркумина связан с его способностью ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, матриксных металлопротеиназ за счет ингибиции NF-каппаВ-зависимого пути, что приводит к снижению активности клеток-продуцентов АФК [15, 16].

Полагаем, что зафиксированный при БК ПОЛ-ограничивающий эффект экстракта куркумы в составе ректальных суппозиторий имеет значение в частичном сохранении структурной и функциональной активности толстого кишечника, препятствует прогрессированию болезни и тяжести ее симптомов. С использованием корреляционного анализа выявлено наличие связей между индексом активности болезни и показателями ПОЛ при экспериментальной БК в условиях локального применения экстракта куркумы (см. табл. 2).

Полученные результаты являются инициирующим фрагментом для изучения механизмов протекторного

Таблица 2

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

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

Примечание. Значения коэффициента корреляции Спирмена (R) с индексом активности болезни (DAI, у.е.). Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) связи. Показатели отражают содержание продуктов ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстого кишечника, е.и.о. - единицы индекса окисления.

действия экстракта куркумы при БК на доклиническом этапе и предпосылкой для внедрения новых лекарственных форм, содержащих экстракт куркумы, в клиническую практику.

Литература

(п.п. 1; 3; 5-9; 11; 12; 14-16 см. References)

2. *Болезнь Крона у взрослых: клинические рекомендации*. Государственное бюджетное учреждение «Курганская областная клиническая больница». 2016, Available at: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Bolezni-Krona-u-vzroslykh.pdf>
4. Пайзуллаева З.К., Александров В.Б. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки. *Клиническая медицина*. 2010; 4: 56–60.
10. 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: 597.
13. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск: Изд-во ЧелГПУ, 2000.

References

1. Sales-Campos H., Basso P.J., Alves V.B.F., Fonseca M.T., Bonfá G., Nardini V. et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2014; 48(2): 96–107.
2. *Crohn's disease in adults: clinical recommendations. [Болезнь Крона у взрослых: клинические рекомендации]*. State budgetary institution "Kurgan regional clinical hospital. «Kurganskaya oblastnaya klinicheskaya bol'nitsa». 2016, Available at: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Bolezni-Krona-u-vzroslykh.pdf>. (in Russian)
3. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506473/>; doi: 10.1155/2017/4535194 the-project
4. Payzullaeva Z.K., Aleksandrov V.B. *Neuroendocrine changes in inflammatory diseases and colon cancer. Klinicheskaya meditsina*. 2010; 4: 56–60. (in Russian)
5. Novak E.A., Mollen K.P. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2015; 3: 62.
6. Te Velde A.A., Pronk I., de Kort F., Stokkers P.C. Glutathione peroxidase 2 and aquaporin 8 as new markers for colonic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases: an important role for H₂O₂? *European journal of gastroenterology and hepatology*. 2008; 20(6): 555–60.
7. Hiller F., Besselt K., Deubel S., Brigelius-Flohé R., Kipp A.P. GPx2 induction is mediated through STAT transcription factors during acute colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2015; 21(9): 2078–89.
8. Senhaji N., Kojok K., Darif Y., Fadainia C., Zaid Y. The contribution of CD40/CD40L axis in inflammatory bowel disease: an update. *Frontiers in immunology*. 2015; 6: 529.
9. Muthupalani S., Ge Z., Feng Y., Rickman B., Mobley M., McCabe A. 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. *Infection and immunity*. 2012; 80(12): 4388–97.
10. Gaydarova A.P., Koroschenko G.A., Ayzman R.I. Effect of turmeric and curcumin on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 5: 597. (in Russian)
11. Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk M.R., Wallace J.L. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989; 96: 795–803.
12. Cooper H.S., Murthy S.N., Shah R.S., Sedergran D.J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Laboratory investigation*. 1993; 69(2): 238–49.
13. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск: ЧЕЛГПУ, 2000. (in Russian)
14. Guo Y.L., Li X.Z., Kuang C.T. Antioxidant Pathways and Chemical Mechanism of Curcumin. *Advanced materials research*. 2011; 236-8: 2311–14.
15. Anthwal A., Thakur B.K., Rawat M.S., Rawat D.S., Tyagi A.K., Aggarwal B.B. Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C-5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF- α -induced NF- κ B activation. *BioMed research international*. 2014, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135142/>; doi: 10.1155/2014/524161, the-project.
16. Gupta, S.C., Tyagi A.K., Deshmukh-Taskar P., Hinojosa M., Prasad S., Aggarwal B.B. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014; 559: 91–9.

Сведения об авторах:

Осиков М.В., доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: prof.osikov@gmail.com;

Симонян Е.В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. химии и фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: elenasimonian@yandex.ru;

Бакеева А.Е., лаборант каф. химии и фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: a.kurenkova01@yandex.ru;

Огнева О.И., канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ognevaolga2@mail.ru