

## ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D3 В СОСТАВЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Осиков М.В., Бойко М.С., **Симомян Е.В.**, Ушакова В.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Рост заболеваемости язвенным колитом (ЯК), патогенез которого связан с дисрегуляцией иммунного ответа, ограниченная эффективность применения средств базисной терапии ЯК являются предпосылкой для поиска новых терапевтических подходов, прежде всего, с возможностью локального воздействия на участок повреждения в толстой кишке. Витамин D3 обладает антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и другими свойствами, продемонстрировал эффективность при некоторых аутоиммунных заболеваниях, что является предпосылкой для изучения его влияния на иммунный статус при ЯК. Цель: изучить влияние витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиторий на клиническую картину и показатели иммунного статуса при экспериментальном ЯК. ЯК у крыс моделировали 3%-ным раствором оксазолана. Суппозитории витамина D3 (1500 МЕ) массой 300 мг вводили *per rectum* каждые 12 часов в течение 6 суток. На 2-е, 4-е и 6-е сутки ЯК оценивали клиническую картину, определяли в крови количество популяций лейкоцитов, количество CD3<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, поглотительную и НСТ-редуцирующую способности нейтрофилов крови, в сыворотке исследовали концентрацию IgM, IgG, IL-6 и IL-8 методом.

При ЯК повышается DAI, в крови увеличивается количество нейтрофилов, их поглотительная и НСТ-редуцирующая активность, увеличивается общее количество лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, повышается концентрация в сыворотке IgM, IgG, IL-6, IL-8. Локальное применение витамина D3 при ЯК снижает DAI, снижает в крови количество нейтрофилов, снижает и частично восстанавливает поглотительную и НСТ-редуцирующую способности нейтрофилов, снижает общее количество лимфоцитов в крови, частично восстанавливает количество CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup>, снижает и частично восстанавливает концентрацию в сыворотке IgM, IgG, IL-6, IL-8. Установлена ассоциация клинических признаков с показателями иммунного статуса при ЯК в условиях применения витамина D3.

Протекторный эффект витамина D3 при ЯК может быть опосредован его антиоксидантным действием, изменением продукции иммунорегуляторных цитокинов, модуляцией Th1-, Th2-, Th17-зависимых реакций и активности Treg и является предпосылкой для проведения дальнейших исследований по уточнению механизма иммунотропного действия витамина D3 при ЯК с возможностью применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** язвенный колит, витамин D3, суппозитории, иммунный статус, IL-8, IL-6, IgG, IgM

### Адрес для переписки:

Бойко Маргарита Сергеевна  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (982) 288-07-18.  
E-mail: ri-tochka9@list.ru

### Address for correspondence:

Boyko Margarita S.  
South Ural State Medical University  
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.  
Phone: 7 (982) 288-07-18.  
E-mail: ri-tochka9@list.ru

### Образец цитирования:

М.В. Осиков, М.С. Бойко, **Е.В. Симомян**, В.А. Ушакова  
«Имунотропные эффекты витамина D3 в составе  
оригинальных ректальных суппозиторий при  
экспериментальном язвенном колите» // Медицинская  
иммунология, 2021. Т. 23, № 3.  
С. 497-508. doi: 10.15789/1563-0625-IEO-2176  
© Осиков М.В. и соавт., 2021

### For citation:

M.V. Osikov, M.S. Boyko, **E.V. Simonyan**, V.A. Ushakova  
“Immunotropic effects of vitamin D3 in original rectal  
suppositories in experimental ulcerative colitis”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021,  
Vol. 23, no. 3, pp. 497-508.  
doi: 10.15789/1563-0625-IEO-2176  
DOI: 10.15789/1563-0625-IEO-2176

# IMMUNOTROPIC EFFECTS OF VITAMIN D3 IN ORIGINAL RECTAL SUPPOSITORIES IN EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS

Osikov M.V., Boyko M.S., **Simonyan E.V.**, Ushakova V.A.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Increased incidence of ulcerative colitis (UC) is a prerequisite for searching new therapeutic approaches, primarily with an opportunity of site-directed impact on the colon lesion. UC pathogenesis is associated with dysregulated immune response, and limited effectiveness of basic therapy for the disorder. Vitamin D3 exhibits antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and other properties, it has been shown to be effective in some autoimmune diseases, thus prompting us to study its effect on immune status in UC. We aimed for studying the effect of vitamin D3, as a component of original rectal suppositories, upon clinical course and indexes of immune status in experimental UC. UC in rats was modeled with 3% oxazolone solution. The vitamin D3-containing suppositories (1500 IU) weighing 300 mg were administered *per rectum* every 12 hours for 6 days. On days 2, 4 and 6 of UC, the clinical features were assessed as well as blood leukocyte counts, numbers of CD3<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>; absorbing and NBT-reducing abilities of blood neutrophils were determined; IgM, IgG, IL-6 and IL-8 concentrations in serum were also studied.

The DAI index increased in non-treated UC, along with raised neutrophil numbers in blood, their absorption and NBT-reducing activity was also increased, the total number of lymphocytes, including CD3<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup> became higher, serum concentrations of IgM, IgG, IL-6, IL-8 increased. Local use of vitamin D3 in UC reduces DAI parameters, causes decrease in blood neutrophil counts, reducing and partially restoring absorptive and NBT-reducing abilities of neutrophils, decline of total lymphocyte counts in blood, partially restoring the CD3<sup>+</sup> and CD45RA<sup>+</sup> numbers, causing decline and partial restoration of serum IgM, IgG, IL-6, IL-8 concentrations. An association between clinical signs and indexes of immune status in UC was established under the conditions of vitamin D3 use. Conclusions: The protective effect of vitamin D3 in UC can be mediated by its antioxidant effect, changes in production of immunoregulatory cytokines, modulation of Th1-, Th2-, Th17-dependent reactions and Treg activity, being a pre-requisite for further studies to clarify the mechanism of vitamin D3 immunotropic action in UC, with an opportunity of using it in clinical practice.

*Keywords:* ulcerative colitis, vitamin D3, suppositories, immune status, IL-8, IL-6, IgG, IgM

## Введение

Язвенный колит (ЯК) — это полиэтиологическое заболевание с хроническим воспалительно-деструктивным прогрессирующим поражением слизистой оболочки толстой кишки факторами иммунной системы в условиях дисрегуляции иммунного ответа. Во всем мире в течение последних десятилетий увеличивается распространенность аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности ЯК. По данным разных авторов, в зависимости от региона, распространенность ЯК составляет от 37 до 246 случаев на 100 тысяч населения, не имея тенденции к снижению [26, 34]. Многочисленные данные свидетельствуют о роли в патогенезе ЯК факторов врожденного иммунитета, в частности гиперактивации нейтрофилов и макрофагов, увеличении продукции провоспалительных

цитокинов и снижении противовоспалительных цитокинов, изменении иммунного ответа в сторону преобладания Th2-зависимых и Th17-зависимых реакций, ограничении эффектов Treg, избыточной продукции иммуноглобулинов и других факторов [9, 13, 20, 21]. Для базисной терапии ЯК применяются топические и системные ингибиторы воспаления (5-аминосалицилаты, кортикостероиды), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин и др.), средства биологической терапии (инфликсимаб), которые обладают широким спектром побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, системы крови, репродуктивной сферы и других, не всегда позволяют добиться стойкой ремиссии. У 30% больных с ЯК развивается резистентность к терапии и непереносимость препаратов при длительном применении, что говорит о необходимости поиска новых терапевтических под-

ходов [35]. В качестве альтернативного подхода интерес представляет витамин D3, обладающий плейотропными свойствами, включая антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие и другие положительные эффекты витамина D3 продемонстрированы при сахарном диабете I типа, ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях, что является предпосылкой для его применения при ЯК [23, 26]. В экспериментальных условиях продемонстрированы положительные эффекты витамина D3 при ЯК при энтеральном и парентеральном применении [11, 23, 29, 33]. На данный момент в РФ отсутствуют лекарственные формы с витамином D3, позволяющие эффективно доставлять и локально воздействовать на очаг воспаления и поврежденный участок толстой кишки при ЯК. Среди таких лекарственных форм наибольший интерес представляют ректальные суппозитории. Ранее нами продемонстрировано, что витамин D3 в составе ректальных суппозиториях при экспериментальном ЯК обладает антиоксидантным действием за счет снижения содержания в стенке толстого кишечника продуктов перекисного окисления липидов и продуктов окислительной модификации белков [5, 6]. Данные факты являются предпосылкой для проведения настоящего исследования. **Цель исследования** – изучить влияние витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиториях на клиническую картину и показатели иммунного статуса при экспериментальном ЯК.

## Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 98 крысах-самцах линии Wistar массой 215–240 г в экспериментально-биологической клинике (виварий) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в соответствии с требованиями Европейской конвенции по содержанию, уходу и выводу из эксперимента лабораторных животных [1]. Заключение этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России от 27.12.2017 г., протокол № 11. Сформировано 3 группы: I (n = 14) – интактный контроль; II (n = 42) – животные с ЯК; III (n = 42) – животные с ЯК в условиях применения *per rectum* витамина D3 каждые 12 ч до выведения из эксперимента на 6-е сутки. ЯК моделировали путем двухэтапного введения оксазолон (Sigma-aldrich, США): на первом этапе была проведена сенсibilизация животных путем нанесения на кожу области между лопаток 150 мкл 3%-ного спиртового раствора оксазолон, на втором этапе вводили *per rectum* на глубину 7–8 см 150 мкл 3%-ного спиртового раствора оксазолон [18]. Верификацию ЯК

проводили клиническими и морфологическими методами исследования. Суппозитории для применения *per rectum* на основе 10%-ного водного раствора витамина D3 готовили с использованием смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы, эмульгатора, кремофора и колифора. Размер и форма суппозитория соответствовали особенностям строения дистального отдела толстой кишки крыс, конечная масса каждого суппозитория составила 300 мг, содержание витамина D3 в каждом суппозитории 1500 МЕ [7]. Оценивали клинический статус, используя шкалу активности болезни (Diseaseactivityindex, DAI) адаптированную для крыс, которая включает массу тела, консистенцию стула и наличие крови в каловых массах. Каждый критерий оценивали по шкале от 0 до 4, баллы суммировали, минимальное значение индекса – 0, максимальное – 12 [19]. Оценку в крови общего количества лейкоцитов выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора для ветеринарии BC-2800Vet (Mindray, Китай), откалиброванного для крови крыс, и лейкоцитарную формулу – при подсчете в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Нейтрофилы и лимфоциты выделяли из цельной крови на градиенте плотности стерильных растворов фикола (Pharmacia, Швеция) и верографина (Spofa, Чехия). Функциональную активность нейтрофилов крови оценивали по поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса и интенсивности восстановления нейтрофилами нитросинеготетразолия (НСТ) в диформазае в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте [8]. Субпопуляционный спектр лимфоцитов крови определяли с помощью проточного цитофлуориметра Navios (BeckmanCoulter, США) с использованием специфических крысиных моноклональных антител (АО «БиоХимМак Диагностика», Москва) с фенотипом CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты) и CD45RA<sup>+</sup> (В-лимфоциты). На автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия) в сыворотке определяли концентрацию IgG и IgM (результат выражали нг/мл), интерлейкина-8 (IL-8) и интерлейкина-6 (IL-6) (результат выражали в пг/мл) с использованием специфических тест-систем для крыс фирмы Cloud-ClonCorp. (Китай). Полученные результаты обрабатывали, используя программу IBM SPSS Statistics v.23 (США). Характеристика выборок представлена форматом Me (Q<sub>0,25</sub>–Q<sub>0,75</sub>), где Me – медиана, Q<sub>0,25</sub> и Q<sub>0,75</sub> – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскела–Уоллиса,

Манна—Уитни, Вальда—Вольфовитца, Колмогорова—Смирнова). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,01$ .

## Результаты

При экспериментальном ЯК у животных на 2-е сутки наблюдения снижается масса тела, увеличивается количество дефекаций, консистенция кала становится жидкой, появляется кровь, определяемая визуально и в бензидиновой пробе. На 4-е и 6-е сутки клинические признаки усугубляются, кроме этого, у крыс снижается двигательная активность, подходы к пище и воде. Клиническая картина нашла отражение в статистически значимом увеличении индекса DAI на 2-е, 4-е и 6-е сутки. DAI прогрессивно увеличивается от 2-х к 6-м суткам наблюдения, значение DAI на 6-е сутки значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем на 2-е сутки (табл. 1).

При оценке количества нейтрофилов в крови на 2-е, 4-е и 6-е сутки зафиксировано статистически значимое увеличение количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (табл. 2). В динамике ЯК от 2-х к 6-м суткам эксперимента количество в крови нейтрофилов снижается: сегментоядерных нейтрофилов на 4-е сутки меньше ( $p < 0,01$ ), чем на 2-е сутки, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на 6-е сутки меньше ( $p < 0,01$ ), чем на 2-е и 4-е сутки. Исследование поглотительной способности нейтрофилов крови выявило значимое повышение активности фагоцитоза, фагоцитарного числа на 2-е, 4-е и 6-е сутки ЯК. В динамике ЯК показатели поглотительной способности нейтрофилов на 4-е сутки не отличаются ( $p > 0,05$ ) по сравнению

со 2-ми сутками, на 6-е сутки не отличаются ( $p > 0,05$ ) по сравнению с 2-ми и 4-ми сутками. НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов крови в спонтанном режиме увеличивается на 2-е, 4-е и 6-е сутки ЯК по показателю активности НСТ-теста, на 6-е сутки ЯК по показателю интенсивности НСТ-теста, в индуцированном режиме активность и интенсивность НСТ-теста увеличиваются на 2-е, 4-е и 6-е сутки исследования. В динамике эксперимента активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста на 6-е сутки значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем на 2-е и 4-е сутки, активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста на 4-е сутки значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем на 2-е и 6-е сутки.

На 2-е, 4-е и 6-е сутки экспериментального ЯК в крови увеличивается общее количество лимфоцитов (табл. 3). При оценке субпопуляционного состава лимфоцитов в крови выявлено значимое увеличение количества  $CD3^+$  лимфоцитов, т.е. представителей преимущественно Т-лимфоцитов и  $CD45RA^+$  лимфоцитов, представителей преимущественно В-лимфоцитов. В динамике эксперимента ЯК общее количество лимфоцитов, количество  $CD3^+$ ,  $CD45RA^+$  лимфоцитов на 4-е сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) по сравнению со 2-ми сутками, на 6-е сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) по сравнению с 4-ми и 2-ми сутками. Увеличение количества В-лимфоцитов в крови нашло отражение в повышении концентрации в сыворотке иммуноглобулинов IgM и IgG на 2-е, 4-е и 6-е сутки ЯК (табл. 3). При исследовании цитокинов в сыворотке выявлено статистически значимое увеличение концентрации IL-6 и IL-8 на 2-е, 4-е и 6-е сутки экспериментального ЯК (табл. 3). Отметим, что в динамике наблюдения концентрация в сыворотке IgM и IgG на 4-е сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) по сравнению со 2-ми

**ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D3 В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ (DAI, у. е.) ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯК, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1.EFFECT OF VITAMIN D3 IN THE COMPOSITION OF RECTAL SUPPOSITORIES ON THE DISEASE ACTIVITY INDEX (DAI, c. u.) IN EXPERIMENTAL UC, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

| Группа 2<br>2-е сутки<br>Group 2<br>2 <sup>nd</sup> day<br>(n = 14) | Группа 2<br>4-е сутки<br>Group 2<br>4 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 2<br>6-е сутки<br>Group 2<br>6 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>2-е сутки<br>Group 3<br>2 <sup>nd</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>4-е сутки<br>Group 3<br>4 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>6-е сутки<br>Group 3<br>6 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) |
|---|---|---|---|---|---|
| 7,00<br>(3,00-7,00)*  | 8,00<br>(6,00-10,00)*   | 11,00<br>(11,00-11,00)*   | 5,00<br>(5,00-5,00)*  | 4,00<br>(4,00-5,00)* **   | 4,00<br>(4,00-4,00)* **   |

Примечание. \* – значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой 1; \*\* – значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой 2.

Note. \*, significant ( $p < 0.01$ ) compared with group 1; \*\*, significant ( $p < 0.01$ ) compared with group 2.

**ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D3 В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОГЛОТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯК, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. EFFECT OF VITAMIN D3 IN THE COMPOSITION OF RECTAL SUPPOSITORIES ON THE ABSORPTION CAPACITY OF BLOOD NEUTROPHILS IN EXPERIMENTAL UC, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

| Показатели<br>Indicators   | Группа 1<br>Group 1<br>(n = 14) | Группа 2<br>2-е сутки<br>Group 2<br>2 <sup>nd</sup> day<br>(n = 14) | Группа 2<br>4-е сутки<br>Group 2<br>4 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 2<br>6-е сутки<br>Group 2<br>6 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>2-е сутки<br>Group 3<br>2 <sup>nd</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>4-е сутки<br>Group 3<br>4 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>6-е сутки<br>Group 3<br>6 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) |
|--|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| ПЯН, × 10 <sup>9</sup> /л<br>Stab NEUT<br>× 10 <sup>9</sup> /l                     | 0,04<br>(0,00-0,14)             | 0,37<br>(0,21-0,38)<br>*  | 0,23<br>(0,15-0,41)<br>*  | 0,12<br>(0,07-0,14)<br>*  | 0,22<br>(0,13-0,23)   | 0,17<br>(0,14-0,27)<br>***  | 0,07<br>(0,00-0,19)**   |
| СЯН, × 10 <sup>9</sup> /л<br>Polinucl. NEUT,<br>× 10 <sup>9</sup> /l               | 1,36<br>(1,33-1,56)             | 5,41<br>(2,41-6,14)<br>*  | 2,43<br>(2,04-4,78)<br>*  | 2,28<br>(1,74-3,13)<br>*  | 5,03<br>(2,14-5,03)<br>*  | 1,67<br>(1,13-2,88)<br>**   | 1,99<br>(1,37-5,39)<br>**   |
| АФ, %<br>PA, %   | 36,00<br>(32,00-39,00)          | 78,50<br>(74,00-79,00)<br>*   | 61,00<br>(61,00-78,00)<br>*   | 74,00<br>(69,00-75,00)<br>*   | 49,00<br>(39,00-52,00)<br>***                                       | 46,00<br>(41,00-54,00)<br>***                                       | 42,00<br>(34,00-52,00)<br>**  |
| ФЧ, у. е.<br>PN, c. u.   | 1,88<br>(1,87-2,22)             | 15,65<br>(14,78-16,25)<br>*   | 13,06<br>(10,28-13,27)<br>*   | 16,18<br>(13,69-19,29)<br>*   | 11,96<br>(8,29-12,98)<br>***  | 9,51<br>(8,17-10,95)<br>***   | 12,76<br>(11,01-13,52)<br>***                                       |
| НСТ-тест<br>спонт.,<br>акт-ть, %<br>NBT-test,<br>spontan.,<br>activity, %          | 4,00<br>(4,00-5,00)             | 10,50<br>(8,00-15,00)<br>*  | 14,50<br>(11,00-15,00)<br>*   | 16,50<br>(14,00-19,00)<br>*   | 5,00<br>(3,00-5,00)<br>**   | 6,50<br>(4,00-8,00)<br>**   | 7,00<br>(5,00-9,00)<br>***  |
| НСТ-тест<br>спонт.,<br>инт-ть, у. е.<br>NBT-test,<br>spontan.,<br>intensity, c. u. | 0,06<br>(0,05-0,07)             | 0,05<br>(0,05-0,11)   | 0,13<br>(0,05-0,30)   | 0,19<br>(0,11-0,27)<br>*  | 0,06<br>(0,06-0,06)   | 0,08<br>(0,08-0,18)<br>*  | 0,07<br>(0,06-0,10)<br>**   |
| НСТ-тест<br>индуцир.,<br>акт-ть, %<br>NBT-test induc.,<br>activity, %              | 3,50<br>(3,00-4,00)             | 12,50<br>(10,00-14,00)<br>*   | 30,00<br>(22,00-37,00)<br>*   | 22,50<br>(17,00-26,00)<br>*   | 3,00<br>(3,00-4,00)<br>**   | 7,00<br>(6,00-9,00)<br>***  | 6,00<br>(4,00-10,00)<br>***   |
| НСТ-тест<br>индуцир.,<br>инт-ть, у. е.<br>NBT-test induc.,<br>intensity, c. u.     | 0,06<br>(0,06-0,06)             | 0,19<br>(0,19-0,20)<br>*  | 0,39<br>(0,34-0,39)<br>*  | 0,19<br>(0,12-0,23)<br>*  | 0,05<br>(0,03-0,09)<br>**   | 0,11<br>(0,06-0,15)<br>**   | 0,13<br>(0,10-0,13)<br>*  |

Примечание. \* – значимые (p < 0,01) различия с группой 1; \*\* – с группой 2. ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы; СЯН – сегментоядерные нейтрофилы; АФ – активность фагоцитоза; ФЧ – фагоцитарное число; НСТ-тест спонт., акт-ть – активность спонтанного НСТ-теста; НСТ-тест спонт., инт-ть – интенсивность спонтанного НСТ-теста; НСТ-тест индуцир., акт-ть – активность индуцированного НСТ-теста; НСТ-тест индуцир., инт-ть – интенсивность индуцированного НСТ-теста.

Note. \*, significant (p < 0,01) compared with group 1; \*\*, with group 2. Stab NEUT, Stab neutrophils; Polinucl. NEUT, polinucleaire neutrophils; PA, phagocytosis activity; PN, phagocytic number; NBT-test, spontan., activity, activity spontaneous NBT-test; NBT-test, spontan., intensity, intensity spontaneous NBT-test; NBT-test induc., activity, activity induced NBT-test; NBT-test induc., intensity, intensity induced NBT-test.

**ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D3 В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯК, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 3. EFFECT OF VITAMIN D3 IN THE COMPOSITION OF RECTAL SUPPOSITORIES ON THE PARAMETERS OF THE IMMUNE STATUS IN EXPERIMENTAL UC, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

| Показатели<br>Indicators   | Группа 1<br>Group 1<br>(n = 14) | Группа 2<br>2-е сутки<br>Group 2<br>2 <sup>nd</sup> day<br>(n = 14) | Группа 2<br>4-е сутки<br>Group 2<br>4 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 2<br>6-е сутки<br>Group 2<br>6 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>2-е сутки<br>Group 3<br>2 <sup>nd</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>4-е сутки<br>Group 3<br>4 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) | Группа 3<br>6-е сутки<br>Group 3<br>6 <sup>th</sup> day<br>(n = 14) |
|--|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| <b>Лимфоциты,<br/>× 10<sup>9</sup>/л<br/>Lymphocytes,<br/>× 10<sup>9</sup>/l</b>                 | 8,62<br>(8,42-8,82)             | 11,83<br>(10,93-14,82)<br>*   | 12,87<br>(11,12-15,01)<br>*   | 12,42<br>(11,97-15,29)<br>*   | 10,01<br>(8,89-10,25)<br>***  | 10,52<br>(8,87-10,19)<br>**   | 9,15<br>(8,46-10,35)<br>**  |
| <b>CD3<sup>+</sup>, × 10<sup>9</sup>/л<br/>CD3<sup>+</sup>, × 10<sup>9</sup>/l</b>               | 3,00<br>(2,80-3,41)             | 4,97<br>(3,76-8,15)<br>*  | 4,39<br>(4,24-6,31)<br>*  | 4,67<br>(3,47-5,74)<br>*  | 3,62<br>(3,49-4,67)<br>***  | 3,12<br>(2,92-3,60)<br>**   | 3,24<br>(2,93-3,53)<br>**   |
| <b>CD45RA<sup>+</sup>,<br/>× 10<sup>9</sup>/л<br/>CD45RA<sup>+</sup>,<br/>× 10<sup>9</sup>/l</b> | 2,60<br>(2,00-3,40)             | 3,99<br>(3,98-4,86)<br>*  | 3,63<br>(2,54-5,71)<br>*  | 3,87<br>(2,04-4,98)<br>*  | 3,52<br>(3,46-3,82)<br>***  | 2,95<br>(2,57-3,31)<br>**   | 3,35<br>(3,32-3,36)<br>**   |
| <b>IgG, г/л<br/>IgG, g/l</b>   | 3,23<br>(3,05-7,27)             | 10,51<br>(10,32-10,67)<br>*   | 11,69<br>(10,84-33,33)<br>*   | 10,58<br>(10,51-16,66)<br>*   | 9,81<br>(8,23-10,15)<br>***   | 5,26<br>(4,13-8,41)<br>**   | 9,54<br>(7,53-9,63)<br>***  |
| <b>IgM, г/л<br/>IgM, g/l</b>   | 12,71<br>(11,82-17,64)          | 29,98<br>(29,63-60,58)<br>*   | 32,45<br>(31,39-35,62)<br>*   | 34,22<br>(29,63-34,92)<br>*   | 27,16<br>(26,45-27,16)<br>***                                       | 21,52<br>(21,16-21,52)<br>**  | 20,46<br>(15,52-21,87)<br>**  |
| <b>IL-8, пг/мл<br/>IL-8, pg/ml</b>   | 90,61<br>(88,51-93,12)          | 273,47<br>(222,36-291,08)<br>*                                      | 224,91<br>(217,68-233,41)<br>*                                      | 245,74<br>(225,76-296,36)<br>*                                      | 227,46<br>(205,35-243,62)<br>*                                      | 214,71<br>(194,31-243,19)<br>*                                      | 216,41<br>(184,94-226,19)<br>***                                    |
| <b>IL-6, пг/мл<br/>IL-6, pg/ml</b>   | 16,57<br>(15,65-18,41)          | 45,11<br>(44,18-46,03)<br>*   | 51,55<br>(50,63-52,47)<br>*   | 52,47<br>(49,71-54,31)<br>*   | 38,66<br>(37,74-39,58)<br>***                                       | 34,98<br>(30,38-36,82)<br>**  | 24,85<br>(23,93-25,77)<br>***                                       |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

сутками, на 6-е сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) по сравнению с 4-ми и 2-ми сутками. Концентрация в сыворотке IL-8 была стабильно высокой на 2-е, 4-е и 6-е сутки ЯК, а концентрация IL-6 на 4-е и 6-е сутки наблюдения была выше ( $p < 0,01$ ), чем на 2-е сутки ЯК.

В условиях применения витамина D3 в составе ректальных суппозиторий при экспериментальном ЯК наблюдалось изменение клинической картины у животных. Масса тела на фоне применения витамина D3 не снижалась, каловые массы были более плотными, кровь в каловых массах определялась только в бензидиновой пробе, показатель DAI статистически значимо уменьшился на 4-е и 6-е сутки, а на 2-е сутки уменьшился на правах тенденции (табл. 1). Значения DAI на 2-е, 4-е и 6-е сутки значимо отличались от значений в группе интактных животных, что позволяет говорить, что при ЯК на фоне применения ректальных суппозиторий с витамином D3 DAI восстанавливался частично.

При оценке количества нейтрофилов в крови выявлено значимое снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на 2-е, 4-е и 6-е сутки, сегментоядерных нейтрофилов – на 4-е и 6-е сутки эксперимента (табл. 2). Следует отметить, что количество палочкоядерных нейтрофилов снижается до уровня интактных животных на 6-е сутки, сегментоядерных нейтрофилов – на 4-е и 6-е сутки эксперимента. Применение витамина D3 в составе ректальных суппозиторий при ЯК значимо снижает активность фагоцитоза и фагоцитарное число нейтрофилов крови на 2-е, 4-е и 6-е сутки наблюдения (табл. 2). При этом значений интактных животных достигает только активность фагоцитоза на 6-е сутки эксперимента. При исследовании НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови выявлено, что на 2-е сутки эксперимента значимо снижается активность спонтанного НСТ-теста, активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста, на 4-е и 6-е сутки эксперимента значимо снижается

активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста (табл. 2). Отметим, что на 2-е сутки активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста достигает уровня значений у интактных животных, на 4-е сутки эксперимента до значений интактных животных снижается активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, на 6-е сутки – интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста.

При применении витамина D3 в составе ректальных суппозиториях при экспериментальном ЯК общее количество лимфоцитов в крови значительно снижается на 2-е, 4-е и 6-е сутки эксперимента, достигая значений у интактных животных на 6-е сутки (табл. 3). Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови выявило значимое снижение количества CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup> лимфоцитов на 2-е, 4-е и 6-е сутки наблюдения, оба показателя достигали значений интактных животных на 4-е и 6-е сутки (табл. 3). Локальное применение витамина D3 значительно снижает в сыворотке концентрацию иммуноглобулинов IgG и IgM на 2-е, 4-е и 6-е сутки экспериментального ЯК. При этом концентрация IgG достигает значений интактных животных только на 4-е сутки наблюдения. Анализ концентрации цитокинов в сыворотке выявил значимое снижение IL-8 на 6-е сутки эксперимента, IL-6 – на 2-е, 4-е и 6-е сутки эксперимента, без достижения значений интактных животных.

## Обсуждение

Полагаем, что при экспериментальном оксазолон-индуцированном ЯК увеличение в крови количества нейтрофилов, их поглотительной и НСТ-редуцирующей способности реализуется за счет демаргинации в сосудистом русле, выхода зрелых нейтрофилов из костного мозга на 2-е сутки, активации пролиферации и дифференцировки клеток миелоидного ростка костного мозга под действием провоспалительных медиаторов, в том числе IL-6, IL-8, концентрация которых в сыворотке увеличивается [22]. Возможно, увеличение в крови количества лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, связано не только с активацией синтеза их *de novo*, активацией лимфопоэза, но и ограничением их гибели в условиях цитокинового дисбаланса, нарушения равновесия между эффекторами Th1-, Th2-, Th17-, Treg-зависимого ответа, что сопровождается активной миграцией лимфоцитов в очаг повреждения и играет ключевую роль в механизмах аутоиммунной деструкции стенки толстой кишки [28, 36]. При ЯК изменения иммунного статуса включают

увеличение концентрации в сыворотке и в очаге повреждения толстой кишки IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, TNF $\alpha$ , активацию преимущественно Th2-зависимого иммунного ответа с гиперпродукцией IgM, IgG, образованием иммунных комплексов, активацией системы комплемента, цитотоксическим действием нейтрофилов и макрофагов в очаге воспаления, что поддерживает повреждение стенки толстой кишки [16].

Протекторный эффект витамина D3 при экспериментальном ЯК в отношении клинической картины по показателю DAI (стабилизация массы тела, изменение консистенции кала на более оформленный, отсутствие ректального кровотечения) может быть обусловлен его влиянием на барьерную функцию слизистой оболочки толстой кишки, состояние плотных контактов энтероцитов, усиления синтеза винкулина, зонулин, окклюдина и других белков через взаимодействие с специфическими рецепторами (VDR) [12, 14]. Восстановление слизистого барьера толстой кишки при ЯК может быть опосредовано эффектами витамина D на состав кишечной микробиоты [25]. Витамин D3 активирует синтез ферментов антиокислительной защиты за счет влияния на транскрипционный фактор NRF2 [30]. Указанные механизмы действия витамина D3 в том числе ограничивают вторичную альтерацию в очаге повреждения толстой кишки и сопряженные с ней изменения иммунного статуса. Кроме этого, нельзя исключить прямое иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие витамина D3 в очаге повреждения. С использованием корреляционного анализа установлены связи между показателем DAI и показателями иммунного статуса в динамике экспериментального ЯК в условиях применения ректальных суппозиториях с витамином D3 (табл. 4). На 2-е сутки выявлены прямые сильные связи с активностью и интенсивностью спонтанного НСТ-теста, с концентрацией IgM и прямая средней силы связь с концентрацией IL-6. На 4-е сутки зафиксированы прямые средней силы связи с количеством в крови палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, общим количеством лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup> лимфоцитов. На 6-е сутки выявлена прямая сильная связь с количеством палочкоядерных нейтрофилов и прямая средней силы связь с количеством CD3<sup>+</sup> лимфоцитов. Итак, выявлена ассоциация клинических признаков с показателями иммунного статуса: выраженность клинических проявлений ослабевает по мере уменьшения НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, снижения концентрации в

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ИНДЕКСОМ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ (DAI, у. е.) И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ЯК В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D3

TABLE 4. CORRELATION BETWEEN THE INDEX OF DISEASE ACTIVITY (DAI, c. u.) AND INDICATORS OF THE IMMUNE STATUS IN UC UNDER CONDITIONS OF VITAMIN D3 USE

| Показатели<br>Indicators   | Группа 3<br>2-е сутки<br>Group 3<br>2 <sup>nd</sup> day | Группа 3<br>4-е сутки<br>Group 3<br>4 <sup>th</sup> day | Группа 3<br>6-е сутки<br>Group 3<br>6 <sup>th</sup> day |
|--|---|---|---|
| ПЯН, × 10 <sup>9</sup> /л<br>Stab NEUT, × 10 <sup>9</sup> /l                             | 0,05  | <b>0,52</b>   | <b>0,71</b>   |
| СЯН, × 10 <sup>9</sup> /л<br>Polinucl. NEUT, × 10 <sup>9</sup> /l                        | 0,01  | <b>0,61</b>   | 0,14  |
| АФ, %<br>РА, %   | 0,35  | 0,12  | 0,21  |
| ФЧ, у. е.<br>PN, c. u.   | 0,16  | 0,18  | 0,41  |
| НСТ-тест спонт., акт-ть, %<br>NBT-test, spontan., activity, %                            | <b>0,77</b>   | 0,23  | 0,05  |
| НСТ-тест спонт., инт-ть, у. е.<br>NBT-test, spontan., intensity, c. u.                   | <b>0,70</b>   | 0,24  | 0,05  |
| НСТ-тест индуцир., акт-ть, %<br>NBT-test induc., activity, %                             | 0,41  | 0,30  | 0,31  |
| НСТ-тест индуцир., инт-ть, у. е.<br>NBT-test induc., intensity, c. u.                    | 0,03  | 0,33  | 0,23  |
| Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л<br>Lymphocytes, × 10 <sup>9</sup> /l                     | 0,11  | <b>0,61</b>   | 0,31  |
| CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /l       | 0,10  | <b>0,65</b>   | <b>0,62</b>   |
| CD45RA <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л<br>CD45RA <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /l | 0,14  | <b>0,61</b>   | 0,35  |
| IgG, г/л<br>IgG, g/l   | 0,13  | 0,31  | 0,35  |
| IgM, г/л<br>IgM, g/l   | <b>0,86</b>   | 0,32  | 0,35  |
| IL-8, пг/мл<br>IL-8, pg/ml   | 0,19  | 0,18  | 0,11  |
| IL-6, пг/мл<br>IL-6, pg/ml   | <b>0,57</b>   | 0,31  | 0,11  |

Примечание. Приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (r). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые связи. См. примечание к таблице 2.

Note. The values of the correlation coefficient from Spearman (r) are given. Statistically significant relationships are in bold. See note for Table 2.

крови IgM и IL-6, снижения количества в крови нейтрофилов, лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup>. Установлено ингибирующее влияние витамина D3 на синтез моноцитами/макрофагами и дендритными клетками провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-21,

TNFα, что приводит к ограничению поляризации Th0 в Th1-, Th2- или Th17-клетки, активно участвующих в повреждении собственных тканей организма при аутоиммунных заболеваниях, в том числе ЯК, повышает эффекты регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), увеличивает синтез

IL-10 [3, 24, 31]. Показана способность витамина D3 снижать пролиферацию Т-клеток, дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, снижать секрецию ими иммуноглобулинов [10, 15, 17].

## Выводы

1. При экспериментальном оксазолон-индуцированном колите на 2-е, 4-е и 6-е сутки наблюдаются клинические признаки ЯК, повышается DAI, в крови увеличивается количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, повышается поглотительная способность и НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов крови, увеличивается общее количество лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, повышается концентрация в сыворотке IgM и IgG, IL-6 и IL-8; максимальный уровень нейтрофилов в крови отмечен на 2-е и 4-е сутки наблюдения, НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов и концентрации в сыворотке IL-8 – на 4-е и 6-е сутки ЯК.

2. Применение ректальных суппозиторий с витамином D3 при экспериментальном ЯК сни-

жает выраженность клинических проявлений на 4-е и 6-е сутки наблюдения, снижает в крови количество нейтрофилов на 2-е, 4-е и 6-е сутки с полным восстановлением количества на 6-е сутки, снижает и частично восстанавливает поглотительную и НСТ-редуцирующую способности нейтрофилов крови на 2-е, 4-е и 6-е сутки, снижает общее количество лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup>, на 2-е, 4-е и 6-е сутки, полностью восстанавливает количество в крови CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup> на 4-е и 6-е сутки, снижает и частично восстанавливает концентрацию в сыворотке IgM, IgG, IL-6 на 2-е, 4-е и 6-е сутки, снижает концентрацию в сыворотке IL-8 на 6-е сутки наблюдения.

3. Установлена ассоциация клинических признаков с показателями иммунного статуса при экспериментальном ЯК в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D3: выраженность клинических проявлений ослабевает по мере уменьшения количества в крови и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, снижения концентрации в крови IgM и IL-6, снижения количества в крови лимфоцитов, включая CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup>.

## Список литературы / References

1. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург, 2012 г. [Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes]. St. Petersburg, 2012.

2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология, 2017. Т. 1, № 59. С. 6-30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2017, Vol. 1, no. 59, pp. 6-30. (In Russ.)]

3. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Абрамская Л.М., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Касарьянова А.Н., Дмитриева Ю.А., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Дурдыева Р.А., Кочнева Л.Д. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии // Практическая медицина, 2017. Т. 5, № 106. С. 59-64. [Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Abramskaya L.M., Stoyan M.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Kasaryanova A.N., Dmitrieva Yu.A., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Durdyeva R.A., Kochneva L.D. Vitamin D and Chronic Bowel Disease: Role in Pathogenesis and Place in Therapy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2017, Vol. 5, no. 106, pp. 59-64. (In Russ.)]

4. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет // Практическая медицина, 2015. Т. 1, № 86. С. 114-120. [Maltseva C.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2015, Vol. 1, no. 86, pp. 114-120. (In Russ.)]

5. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бойко М.С., Огнева О.И., Ильиных М.А., Воргова Л.В., Богомолова А.М. Влияние витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиторий на показатели окислительной модификации белков в толстом кишечнике при экспериментальном язвенном колите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2020. Т. 170, № 11. С. 563-568. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Boyko M.S., Ogneva O.I., Ilyinykh M.A., Vorgova L.V., Bogomolova A.M. The effect of vitamin D3 in the composition of original rectal suppositories on the indicators of oxidative modification of proteins in the large intestine in experimental ulcerative colitis. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2020, Vol. 170, no. 11, pp. 563-568. (In Russ.)]

6. Осиков М.В., Симонян Е.А., Бойко М.С. Влияние витамина D3 в составе ректальных суппозиторий оригинального состава на показатели свободнорадикального окисления в слизистой оболочке тол-

стой кишки в динамике экспериментального язвенного колита // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2020. Т. 17, № 1. С. 42-52. [Osikov M.V., Simonyan E.A., Boyko M.S. The effect of vitamin D3 in the composition of rectal suppositories of the original composition on the indices of free radical oxidation in the colon mucosa in the dynamics of experimental ulcerative colitis. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2020, Vol. 17, no. 1, pp. 42-52. (In Russ.)]

7. Патент РФ № 2019115328, 2019.05.20. Симонян Е.В., Осиков М.В., Бойко М.С., Бакеева А.Е. Средство с витамином D3 для лечения язвенного колита в форме ректальных суппозиториях. Патент РФ № 2709209. 2019. Бюл. № 35. [RF patent No. 2019115328, 2019.05.20. Simonyan E.V., Osikov M.V., Boyko M.S., Bakeeva A.E. Means with vitamin D3 for the treatment of ulcerative colitis in the form of rectal suppositories. RF Patent No. 2709209.2019. Bul. No. 35].

8. Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Л., 1986. 37 с. [Freydlin I.S. Methods of studying phagocytic cells in assessing the immune status of a person: tutorial]. Leningrad, 1986. 37 p.

9. Ahluwalia B., Moraes L., Magnusson M.K., Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 53, no. 4, pp. 379-389.

10. Al-Dhubaibi M.S. Association between Vitamin D deficiency and psoriasis: An exploratory study. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*, 2018, Vol. 12, no. 1, pp. 33-39.

11. Bakke D., Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2018, Vol. 24, no. 6, pp. 1149-1154.

12. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 2020, Vol. 12, no. 7, 2097. doi:10.3390/nu12072097.

13. Eichele D.D., Kharbanda K.K. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J. Gastroenterol.*, 2017, Vol. 23, no. 33, pp. 6016-6029.

14. Fakhoury H.M.A., Kvietyš P.R., AlKattan W., Anouti F.A., Elahi M.A., Karras S.N., Grant W.B. Vitamin D and intestinal homeostasis: barrier, microbiota, and immune modulation. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2020, Vol. 200, 105663. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663.

15. Harrison S.R., Li D., Jeffery L.E., Raza K., Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.*, 2020, Vol. 106, no. 1, pp. 58-75.

16. Heller F., Fuss I.J., Nieuwenhuis E.E., Blumberg R.S., Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis is mediated by IL-13-Producing NK-T Cells. *Immunity*, 2002, Vol. 17, no. 5, pp. 629-638.

17. Hoving J.C., Keeton R., Höft M.A., Ozturk M., Otieno-Odhiambo P., Brombacher F. IL-4 receptor-alpha signalling of intestinal epithelial cells, smooth muscle cells, and macrophages plays a redundant role in oxazolone colitis. *Mediators Inflamm.*, 2020, Vol. 2020, 4361043. doi: 10.1155/2020/4361043.

18. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *J. Vis. Exp.*, 2012, Vol. 60, 3678. doi: 10.3791/3678.

19. Larabi A., Barnich N., Nguyen H.T.T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*, 2020, Vol. 16, no. 1, pp. 38-51.

20. Lynch W.D., Hsu R. Ulcerative Colitis. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

21. Martinez-Fierro M.L., Garza-Veloz I., Rocha-Pizaña M.R., Cardenas-Vargas E., Cid-Baez M.A., Trejo-Vazquez F., Flores-Morales V., Villela-Ramirez G.A., Delgado-Enciso I., Rodriguez-Sanchez I.P., Ortiz-Castro Y. Serum cytokine, chemokine, and growth factor profiles and their modulation in inflammatory bowel disease. *Medicine*, 2019, Vol. 98, no. 38, 17208. doi: 10.1097/MD.00000000000017208.

22. Mathur J., Naing S., Mills P., Limsui D. A randomized clinical trial of vitamin D3 (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D3. *PeerJ*, 2017, Vol. 5, e3654. doi: 10.7717/peerj.3654.

23. Murdaca G., Tonacci A., Negrini S., Greco M., Borro M., Puppo F., Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun. Rev.*, Vol. 18, no. 9, 102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350.

24. Naderpoor N., Mousa A., Arango L.F.G., Barrett H.L., Dekker N.M., de Courten B. Effect of Vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial. *Nutrients*, 2019, Vol. 11, no. 12, 2888. doi: 10.3390/nu11122888.

25. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.U., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2018, Vol. 390, no. 10114, pp. 2769-2778.

26. Parizadeh S.M., Jafarzadeh-Esfehani R., Hassanian S.M., Mottaghi-Moghaddam A., Ghazaghi A., Ghandehari M., Alizade-Noghani M., Khazaei M., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G.A., Parizadeh S.M.R., Avan A. Vitamin D in inflammatory bowel disease: From biology to clinical implications. *Complement Ther. Med.*, 2019, Vol. 47, 102189. doi: 10.1016/j.ctim.-2019.08.023.

27. Silva F.A., Rodrigues B.L., Ayrizono M.L., Leal R.F. The immunological basis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2016, Vol. 2016, 2097274. doi: 10.1155/2016/2097274.
28. Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model. *Medicina (Kaunas)*, 2019, Vol. 55, no. 6, 265. doi: 10.3390/medicina55060265.
29. Teixeira T.M., Costa D.C., Resende S.C., Soulage C.O., Bezerra F.F., Daleprane J.B. Activation of Nrf2-antioxidant signaling by 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents leptin-induced oxidative stress and inflammation in human endothelial cells. *J. Nutr.*, 2017, Vol. 147, no. 4, pp. 506-513.
30. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017, Vol. 2017, 4534194. doi: 10.1155/2017/4534194.
31. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*, 2017, Vol. 389, no. 10080, pp. 1756-1770.
32. Yamamoto E., Jørgensen T.N. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2019, Vol. 100, pp. 7-16.
33. Yang Y., Owyang C., Wu G.D. East Meets West: the increasing incidence of inflammatory bowel disease in Asia as a paradigm for environmental effects on the pathogenesis of immune-mediated disease. *Gastroenterology*, 2016, Vol. 151, no. 6, pp. 1-5.
34. Yokoyama Y., Kamikozuru K., Nakamura S. Granulomonocytapheresis as a cell-based therapy in an ulcerative colitis patient complicated by aminosalicylate-induced severe lymphocytopenia and pneumonia. *Cytotherapy*, 2016, Vol. 18, no. 9, pp. 1234-1236.
35. Xiuhong L., Yajun D.U., Guoxing L., Guomei D., Xin T., Juan X. Kirenol relieves dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting inflammatory cytokines and inducing CD4<sup>+</sup> T lymphocyte apoptosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2019, Vol. 30, no. 39 (12), pp. 1387-1392.

---

**Авторы:**

**Осиков М.В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Бойко М.С.** — ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Osikov M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Boyko M.S.**, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Симолян Е.В.** – к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой химии и фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Ушакова В.А.** – к.фарм.н., доцент кафедры фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Simonyan E.V.**, PhD (Pharmacy), Associate Professor, Head, Department of Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Ushakova V.A.**, PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 29.12.2020  
Отправлена на доработку 20.04.2021  
Принята к печати 26.04.2021

Received 29.12.2020  
Revision received 20.04.2021  
Accepted 26.04.2021