

Влияние цинксодержащей биокомпозиции на пристеночную микрофлору толстой кишки

А.Д. Ким², С.А. Лепехова², Е.В. Коваль^{2, 4}, Я.А. Костыро³, Н.Н. Трофимова³,
Е.Ю. Чашкова², К.А. Апарцин^{1, 2}, Ю.И. Пивоваров²

¹Иркутский научный центр Сибирского отделения РАН;

Российская Федерация, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 134;

²Иркутский научный центр хирургии и травматологии;

Российская Федерация, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1.

³Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН;

Российская Федерация, 664033, Иркутск, ул. Фаворского, д. 1;

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
Российская Федерация, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ким Андрей Денсунович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ). Тел.: +7 (924) 632-16-97. E-mail: kimad1983@rambler.ru

Лепехова Светлана Александровна – главный научный сотрудник, заведующая ОМБИТ Иркутского научного центра СО РАН, доктор биологических наук. Тел.: +7 (395-2) 42-09-14. E-mail: lepekhova_sa@mail.ru

Коваль Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и межвидового взаимодействия микроорганизмов ИНЦХТ, лаборант центральной научной исследовательской лаборатории Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел.: (395-2) 53-98 -34 E-mail: kimad1983@rambler.ru.

Костыро Яна Антоновна – старший научный сотрудник группы фармацевтической разработки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (964) 219-69-76. E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Трофимова Наталья Николаевна – главный специалист Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, кандидат химических наук. Тел.: +7 (964) 219-69-76. E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Апарцин Константин Анатольевич – директор Иркутского научного центра СО РАН, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (902) 576-78-39. E-mail: dr.apartsin@yahoo.com

Чашкова Елена Юрьевна – заведующая научным отделом клинической хирургии ИНЦХТ, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (983) 242-70-02. E-mail: elenachash1027@yandex.ru

Пивоваров Юрий Иванович – ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии научно-лабораторного отдела ИНЦХТ, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: (3952) 46-40-96. E-mail: kimad1983@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из звеньев патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является развитие дисбиоза кишечной микрофлоры. Разработана цинксодержащая биокомпозиция (L15), которая представляет собой гидрофобную ректальную мазь. В ее составе содержится цинксодержащее металлокомплексное производное дигидрокверцетина, обладающее антимикробными и пребиотическими свойствами.

Цель работы – оценить качественные и количественные изменения в составе пристеночной микрофлоры толстой кишки у животных при ректальном введении цинксодержащей биокомпозиции на фоне индуцированного язвенного колита.

Материал и методы. Исследование выполнено на 54 крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 2 группы. Язвенный колит индуцирован по оригинальной методике. За животными проводили общеклиническое наблюдение, определяли количественный и качественный состав пристеночной микрофлоры дистального отдела толстой кишки.

Результаты. Ректальное введение цинксодержащей биокомпозиции животным с моделированным язвенным колитом через 10 сут приводит к поддержанию высокого уровня представителей облигатной микрофлоры *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., которое при прогрессирующих расстройствах с развитием дисбиоза в пристеночной микрофлоре толстой кишки в группе контроля составляло по 47,6%.

Заключение. Изменения качественного и количественного состава пристеночной микрофлоры толстой кишки у подопытных животных, получавших лечение исследуемой цинксодержащей биокомпозицией при моделированном язвенном поражении слизистой оболочки толстой кишки, на всех сроках эксперимента имело положительный компенсаторный характер в виде достоверного повышения концентрации *Bifidobacterium* spp. к 10-м суткам эксперимента и протекало без условно-патогенной микрофлоры.

Ключевые слова: язвенный колит, микрофлора, цинксодержащая биоконпозиция, ректальная мазь.

Для цитирования: Ким А.Д., Лепехова С.А., Коваль Е.В., Костыро Я.А., Трофимова Н.Н., Чашкова Е.Ю., Апарцин К.А., Пивоваров Ю.И. Влияние цинксодержащей биоконпозиции на пристеночную микрофлору толстой кишки. Фармация, 2019; 68 (4): 54–59. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-04-08>

EFFECTS OF A ZINC-CONTAINING BIOCOMPOSITE ON THE PARIETAL MICROFLORA OF THE COLON

A.D. Kim², S.A. Lepekhova¹, E.V. Koval^{2,4}, Ya.A. Kostyro³, N.N. Trofimova³, E.Yu. Chashkova², K.A. Apartsin^{1,2}, Yu.I. Pivovarov²

¹Irkutsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 134, Lermontov St., Irkutsk 664033, Russian Federation;

²Irkutsk Research Center of Surgery and Traumatology, 1, Bortsov Revolutsii St., Irkutsk 664003, Russian Federation;

³A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 1. Favorsky St., Irkutsk 664033, Russian Federation;

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664079, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey D. Kim – junior Researcher, Scientific Department of Clinical Surgery, FBSI «Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology». Tel.: +7 (924) 632-16-97. E-mail: kimad1983@rambler.ru.

Svetlana A. Lepekhova – doctor of Biological Sciences, Chief Researcher of the DMBRT of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Tel.: (395-2) 42-09-14. E-mail: lepekhova_sa@mail.ru.

Elena V. Koval – junior Researcher, Laboratory of Functional Genomics and Interspecific Interaction of Microorganisms, Scientific Department of Clinical Surgery, FBSI «Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology», laboratory assistant, Central Scientific and Research Laboratory of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Tel.: (395-2) 53-98-34/ E-mail: kimad1983@rambler.ru.

Yana A. Kostiro – candidate of Pharmaceutical Sciences, Major researcher of the pharmaceutical development group of the Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences them. A.E. Favorsky. Tel.e: +7 (964) 219-69-76. E-mail: yanakos@irioch.irk.ru.

Natalia N. Trofimova – candidate of chemistry Sciences, Chief specialist, Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences them. A.E. Favorsky. Tel.: +7 (964) 219-69-76. E-mail: yanakos@irioch.irk.ru.

Konstantin A. Apartsin – professor, Director of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Tel.: +7 (902) 576-78-39. E-mail: dr.apartsin@yahoo.com.

Elena Y. Chashkova – candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, FBSI «Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology». Tel.: +7 (983) 242-70-02. E-mail: elenachash1027@yandex.ru.

Yuri I. Pivovarov – professor, Leading Research Associate of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of the Scientific Laboratory Department, FBSI «Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology». Tel.: (3952) 46-40-96. E-mail: lepekhova_sa@mail.ru.

SUMMARY

Introduction. The development of intestinal dysbiosis is one of the components in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. A zinc-containing biocomposite (L15) has been designed, which is a hydrophobic rectal ointment. Its composition contains a zinc-containing metal complex dihydroquercetin derivative that has antimicrobial and prebiotic properties.

Objective: to assess the qualitative and quantitative changes in the composition of the parietal microflora of the animal colon after rectal administration of the zinc-containing biocomposite in the presence of induced ulcerative colitis.

Material and methods. The study was conducted on 54 male Wistar rats divided into 2 groups. Ulcerative colitis was induced by the original procedure. The animals underwent general clinical observation and determination of the quantitative and qualitative composition of the parietal microflora of the distal colon.

Results. The rectal administration of a zinc-containing biocomposite to the animals with simulated ulcerative colitis after 10 days led to maintenance of a high level of the representatives of obligate bacteria, such as *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp., which was 47.6% each in progressive disorders with the development of dysbiosis in the parietal microflora of the colon in the control group.

Conclusion. In all experimental periods, the changes in the qualitative and quantitative composition of the parietal microflora of the colon in the experimental animals treated with the test zinc-containing biocomposite for a simulated ulcerative lesion of the colon mucosa were positive compensatory as a significant increase in the concentration of *Bifidobacterium* spp. at 10 days of the experiment and proceeded without the opportunistic microflora.

Key words: ulcerative colitis, microflora, zinc-containing biocomposite, rectal ointment.

For citation: Kim A.D., Lepekhova S.A., Koval E.V., Kostyro Ya.A., Trofimova N.N., Chashkova E.Yu., Apartsin K.A., Pivovarov Yu.I. Effects of a zinc-containing biocomposite on the parietal microflora of the colon. Farmatsiya (Pharmacy), 2019; 68 (4): 54–59. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-04-08>

Введение

Проблема лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) остается важнейшей в современной гастроэнтерологии и колопроктологии. Одним из ведущих механизмов, влияющих на формирование ВЗК, считается нарушение в составе микрофлоры кишечника. Рост заболеваемости отмечается во всем

мире, но нет единого мнения о причинах и механизмах развития данной патологии. У пациентов с ВЗК установлено снижение биоразнообразия микрофлоры, которая в определенной степени нестабильна по сравнению со здоровыми людьми. Также выявлено увеличение количества бактерий, связанных со слизистой оболочкой определенного фенотипа *Escherichia coli*

(AIEC), обладающего инвазивными и адгезивными свойствами [1]

Восстановление микробиоты осуществляется в основном такими методами, как диета, назначение пре- и пробиотиков, антибиотиков, а также фекальной трансплантацией. Диета – хорошо изученный терапевтический метод для лечения нарушений микробиоценоза кишечника. Так, назначение эксклюзивного энтерального питания (EEN) у пациентов с ВЗК способствовало клиническому улучшению, сопоставимому с назначением кортикостероидов, за счет изменения микробиоценоза через 1 нед. Этот процесс выразился в уменьшении разнообразия фекальной микрофлоры и снижении концентрации ранее выявленной комменсальной флоры, что коррелировало с уменьшением клинических проявлений и показателей воспалительных маркеров [2]. Сопутствующим методом терапии является назначение пребиотиков – веществ, изменяющих структуру или метаболизм кишечной микрофлоры. Доказаны такие свойства пребиотиков, как стимуляция роста бифидо- и лактобактерий [3], снижение провоспалительных цитокинов при экспериментальном колите [4, 5].

Несмотря на проведение комплексной терапии, направленной на нормализацию состава кишечной микрофлоры, добиться восстановления стабильного видового состава кишечной микрофлоры у пациентов с ВЗК не всегда удается, поскольку необходимы исследования, направленные на поиск новых способов и методов воздействия. В научном мире обсуждается возможность использования новых веществ на основе природных соединений, в частности дигидрокверцетина, обладающего антиоксидантными, пре- и пробиотическими свойствами [6, 7].

Сотрудниками Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН была разработана цинксодержащая биокомпозиция металлокомплексного производного дигидрокверцетина [8], обладающего высокой антиоксидантной и противомикробной активностью [9]. В состав биокомпозиции входит воск коры лиственницы сибирской – богатый источник биологически активных соединений, относящихся к сложным эфирам феруловой кислоты. В составе экстрактивных веществ были обнаружены спирофлавоноиды, оказывающие антимикробное действие, а также арабиногалактан, обладающий свойствами пребиотика [10]. Кроме того, из коры лиственницы были получены стильбены, оказывающие антимикробное действие [11]. В состав биокомпозиции входит цинк с количественным содержанием ионов 8,5–

9,2%. Противомикробная активность ионов цинка – следствие коагуляции белков микроорганизмов, с образованием альбуминатов. Испытания показали, что комплексы цинка, проявляя бактерицидные свойства, хорошо справляются с некоторыми штаммами микроорганизмов [12]. С учетом вышесказанного была высказана гипотеза, что разработанная биокомпозиция будет влиять на состав пристеночной микрофлоры толстой кишки.

Цель исследования – оценить качественные и количественные изменения в составе пристеночной микрофлоры толстой кишки у животных при ректальном введении цинксодержащей биокомпозиции на фоне индуцированного язвенного колита.

Материал и методы

Разработанная цинксодержащая биокомпозиция (L15) представляет собой гидрофобную ректальную мазь, активными компонентами которой являются: цинксодержащее металлокомплексное производное дигидрокверцетина с количественным содержанием ионов цинка 8,5–9,2%, воск коры лиственницы сибирской и Гмелина.

Работа выполнена на базе вивария Иркутского центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ) на 54 крысах линии Wistar массой 280–350 г, возраст животных – старше 6 мес. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, согласно ГОСТу «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ». Эксперименты выполнялись в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.) и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.), согласно протоколу, одобренному Комитетом по биомедицинской этике. Проведение данной экспериментальной работы одобрено на заседании этического комитета ИНЦХТ № 913.07.17. Дизайн исследования – рандомизированное, контролируемое исследование. Все оперативные вмешательства проводились в асептических условиях, под общим наркозом.

После моделирования язвенного колита по оригинальному способу [13] животных разделяли на 2 группы: группа 2.1 – контрольная, животным

которой ежедневно ректально вводили физиологический раствор; группа 2.2 – экспериментальная, которой ежедневно ректально вводили исследуемую цинксодержащую биокомпозицию.

Влияние цинксодержащей биокомпозиции на микробиоту при моделировании язвенного колита (определение уровня микробной контаминации и видового состава бактерий) оценивали бактериологическим исследованием качественного и количественного состава пристеночной микрофлоры толстой кишки на 3-и, 7-е и 10-е сутки исследования. Были произведены посевы биоптатов стенки толстой кишки на твердые и жидкие питательные среды в соответствии с инструкцией. [14]. Матери-

ал отбирали при строгом соблюдении правил асептики. Образцы (массой около 1 г) помещали в пробирки с виноградно-сахарным бульоном и сразу доставляли в лабораторию. Пересев на твердые питательные среды (5% кровяной агар, молочно-желточно-солевой агар, среды Эндо, Сабуро) осуществляли стандартной петлей методом секторальных посевов. Чашки инкубировали при температуре 37°C в течение 18–24 ч, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах. Количество бактерий в каждом виде выражали в Lg КОЕ/мл. Результаты исследования анализировали с использованием пакета программ Statistika 10.0 (номер лицензии AXAR402G263414FA-V). Данные

Количественный и качественный состав пристеночной микрофлоры дистального отдела толстой кишки животных при моделировании язвенного колита на фоне введения цинксодержащей биокомпозиции (медиана, квартили)

Quantitative and qualitative composition of the parietal microflora of the animal distal colon in the simulation of ulcerative colitis during administration of zinc-containing biocomposite (median, quartile)

Бактерия	Общее количество					
	Группа 2.1			Группа 2.2		
	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
<i>E.coli</i> (lac +)	1,2·10 ⁴ (5·10 ³ /2,8·10 ⁴) n=5	1,5·10 ⁴ (1·10 ³ /2,5·10 ⁴) n=3	5·10 ³ ■ (3·10 ³ /7·10 ³) n=6	1·10 ⁵ (1·10 ⁴ /1·10 ⁶) n=6	5,5·10 ⁵ (1·10 ⁵ /1·10 ⁶) n=6	1·10 ⁷ ■ (1·10 ⁶ /1·10 ⁷) n=6
Лактозо-отрицательные <i>E.coli</i> (lac-)	1,7·10 ⁴ (1·10 ³ /3,3·10 ⁴) n=2					
<i>Proteus mirabilis</i>	7,5·10 ³ (5·10 ³ /1·10 ⁴)					
<i>Citrobacter freundii</i>	5·10 ³ (5·10 ³ /1·10 ⁴) n=2					
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,5·10 ³ (1·10 ³ /8·10 ³) n=6					
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,5·10 ³ (1·10 ³ /9·10 ⁴) n=5	1,1·10 ⁴ (5·10 ³ /1,7·10 ⁴) n=2				
Грам+ палочка	1·10 ⁴ (1·10 ⁴ /8·10 ⁴) n=3		1·10 ⁵ (1·10 ⁵ /1·10 ⁶) n=3			
<i>Candida</i> spp.	1,25·10 ³ (1·10 ³ /4,25·10 ⁴) n=4					
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1·10 ⁸ (1·10 ⁸ /1·10 ⁸)	1·10 ⁶ (1·10 ⁶ /1·10 ⁶) n=3	5,5·10 ⁵ ■ (1·10 ⁵ /1·10 ⁶) n=6	5,5·10 ⁸ (1·10 ⁸ /1·10 ⁹) n=6	5,5·10 ⁸ (1·10 ⁸ /1·10 ⁹) n=6	1·10 ⁹ ■ (1·10 ⁸ /1·10 ⁹) n=6
<i>Lactobacillus</i> spp.	1·10 ⁸ (1·10 ⁸ /1·10 ⁸) n=6	1·10 ⁵ (1·10 ⁵ /5,5·10 ³) n=4	1·10 ⁶ ■ (1·10 ⁵ /1·10 ⁶) n=6	5·10 ³ (0/1·10 ⁵) n= 3	5,5·10 ⁸ (1·10 ⁷ /1·10 ⁹) n=6	1·10 ⁹ ■ (1·10 ⁷ /1·10 ⁹) n=6
<i>Bacteroides</i> spp.	1·10 ⁵ (1·10 ⁵ /1·10 ⁶) n=6	1,5·10 ⁶ (1,5·10 ⁵ /2·10 ⁶) n=3	1,25·10 ⁶ (1·10 ⁶ /2·10 ⁶) n=6	1·10 ⁶ (1·10 ⁵ /2·10 ⁷) n=6	5,5·10 ⁵ (1·10 ⁵ /1·10 ⁶) n=6	1·10 ⁷ (1·10 ⁶ /1·10 ⁷) n=6
<i>Actinomycet</i> spp.	1·10 ⁶ (1·10 ⁵ /1·10 ⁷) n=3					
<i>Veillonellaceae</i>		1,05·10 ⁵ (1·10 ⁴ /2·10 ⁵) n=2	2·10 ⁵ (1·10 ⁵ /3·10 ⁵) n=3			
<i>Peptococcus</i> spp.	1·10 ⁶ (1·10 ⁶ /1·10 ⁶) n=2		1·10 ⁶ (2·10 ⁵ /2·10 ⁶) n=6		1·10 ⁵ (0/1·10 ⁶) n=4	

Примечание: ■ – значимые различия по критерию Манна–Уитни при сравнении показателей группы 2.1 и 2.2 (pU≤0,05)
Note: ■ – significant differences according to the Mann–Whitney test when comparing the indicators of Groups 2.1 and 2.2 (p ≤ 0.05)

представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Результаты представлены в процентах.

Результаты и обсуждение

На основании проведенных исследований установлено, что на 3-и сутки лечения исследуемой фармацевтической композицией у животных в 98,52% пристеночная микрофлора толстой кишки (см. таблицу) была представлена *Bifidobacterium* spp., менее 2% – остальные бактерии, большую часть из которых составляли *Bacteroides* ssp. и *Peptococcus* spp. У животных контрольной группы с моделированным язвенным колитом на фоне введения физиологического раствора отмечали развитие дисбиоза, общая численность микрофлоры на 3-и сутки в 1,2 раза превышала данный показатель в группе 2.2. Преобладающей микрофлорой являлись *Lactobacillus* spp. составлявшие 61,3%, *Bifidobacterium* spp. – 38,3%. При сравнительном исследовании в группах было выявлено достоверное различие по *Bifidobacterium* spp. ($p = 0,000098$) и *E. coli* ($0,000006$) с преобладанием данной микрофлоры в группе 2.2. Таким образом, ежедневное введение в прямую кишку исследуемой фармацевтической композиции к 3-м суткам позволяло сохранить преобладание нормальной флоры толстой кишки и стимулировало увеличение количества *Bifidobacterium* spp.

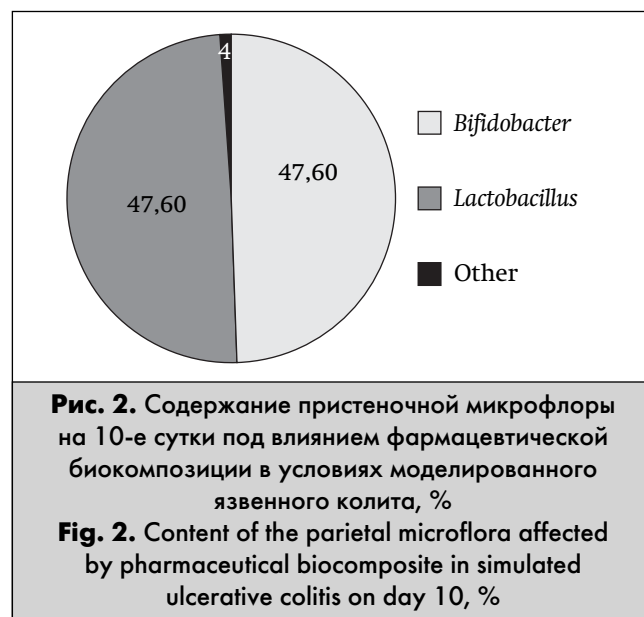
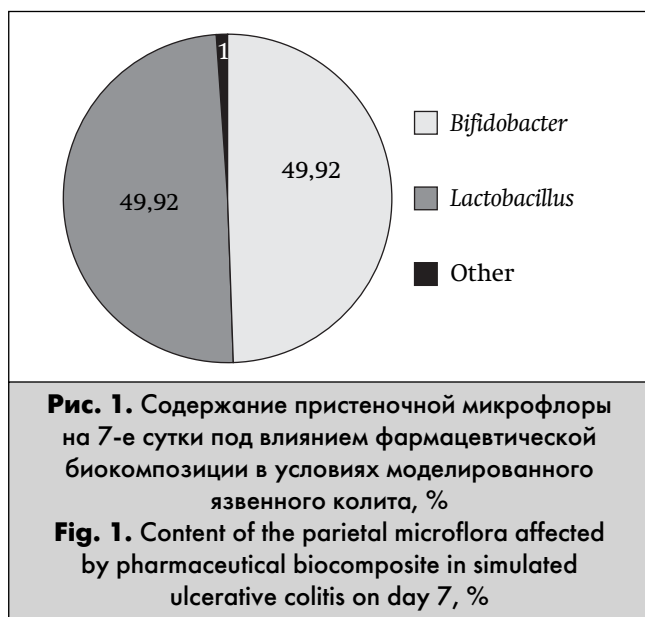
На 7-е сутки в группе 2.2 общая численность микрофлоры превосходила показатель группы 2.1 в 803 раза. В группе 2.2 в содержании микрофлоры преобладали *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. (по 49,92%), что превышало дан-

ный показатель в группе 2.1 по *Bifidobacterium* spp. в 1100 раз, по *Lactobacillus* spp. – свыше чем в 2500 раз. В группе 2.1 преобладала микрофлора *Bacteroides* ssp. – 44,4%; *Lactobacillus* spp. составляли 15,8%; *Bifidobacterium* spp. – 36,5 %. На 7-е сутки в группе 2.1 отмечено появление *Veillonella*, в 33% наблюдений они составляли 2,5% от общей численности микрофлоры (рис.1).

Таким образом, ежедневное введение в прямую кишку исследуемой фармацевтической биокомпозиции к 7-м суткам приводило к сохранению высокого количественного и процентного содержания *Bifidobacterium* spp. и увеличению количественного и процентного содержания *Lactobacillus* spp., поддержанию количественного содержания *E. coli* и *Bacteroides* ssp., т.е. представителей облигатной флоры в составе пристеночной флоры толстой кишки.

К 10-м суткам исследования общая численность микрофлоры в группе 2.2 по сравнению с 7-ми сутками увеличилась в 1,3 раза. По сравнению с группой 2.1 общее количество микрофлоры в группе 2.2 было в 291 раз больше. В процентном и абсолютном соотношении преобладающей флорой в группе 2.2 оставались *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., составлявшие по 47,6% (рис. 2); при этом показатель по *Bifidobacterium* spp. достоверно превышал таковой в группе 2.1 ($p=0,00006$).

Кроме того, сохранялось достоверное различие по концентрации *E. coli* ($p=0,000013$) между группами 2.1 и 2.2, преобладание отмечено в группе 2.2. Так было выявлено достоверное увеличение концентрации *E. coli* в группе 2.2 к 10-м суткам по сравнению с таковой на 7-е сутки эксперимента



($p=0,04$). В группе 2.1 наблюдали: 31% – *Bacteroides* spp., 28,4% – *Peptococcus*, 14,2% – *Lactobacillus* spp., 11,14% – *Bifidobacterium* spp., 11,14% – *Veillonella*, 4% – грамположительная палочка.

Заключение

Таким образом, ректальное введение цинксодержащей биокомпозиции у крыс линии Wistar с моделированным язвенным колитом к 3-м суткам приводило к преобладанию нормофлоры толстой кишки и стимулировало увеличение количества *Bifidobacterium* spp., на 7-е сутки исследования в содержании микрофлоры превалировали *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. (по 49,92%), что превышало данный показатель в группе контроля с введением физиологического раствора по *Bifidobacterium* spp. в 1100 раз, по *Lactobacillus* spp. – свыше чем в 2500 раз, предотвращало появление условно-патогенной микрофлоры у животных к 10-м суткам исследования путем поддержания высокого процентного уровня представителей облигатной микрофлоры. При этом в группе контроля отмечали прогрессирующие расстройства, а также стойкий дисбиоз в пристеночной микрофлоре толстой кишки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Yi-Zhen Zhang, Yong-Yu Li. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis, World J. Gastroenterol, 2014 January 7; 20 (1): 91–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
2. Gerasimidis K., Bertz M., Hanske L. et al. Decline in presumably protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. Inflamm. Bowel. Dis. 2014; 20 (5): 861–71. <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000023>
3. Arribas B., Suárez-Pereira E., Ortiz Mellet C. et al. Di-D-fructose dianhydride-enriched caramels: effect on colon microbiota, inflammation, and tissue damage in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats. J. Agric. Food Chem., 2010; 58 (10): 6476–84. <https://doi.org/10.1021/jf100513j>
4. Nishimura T., Andoh A., Hashimoto T. et al. Cellobiose prevents the development of dextran sulfate sodium (DSS)-induced experimental colitis. J. Clin. Biochem. Nutr., 2010; 46 (2): 105–10. <https://doi.org/10.3164/jcbs.09-72>
5. Benjamin J.L., Hedin C.R., Koutsoumpas A. et al. Randomised, doubleblind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. Gut. 2011; 60 (7): 923–9. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.232025>
6. Роговский В.С., Розенфельд М.А., Разумовский С.Д. и др. Оценка способности дигидрокверцетина ингибировать окисле-

ние фибриногена озоном. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013; 76 (3): 23–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-3-23-26> [Rogovskii V.S., Rozenfeld M.A., Razumovskii S.D. et al. Estimating ability of dihydroquercetin to inhibit oxidation of fibrinogen by ozone. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2013; 76 (3): 23–26. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-3-23-26> (in Russian)]

7. Фомичёв Ю.Л., Пучков Ю.Н., Шайдуллина Р.Г. и др. Биополимер древесины дигидрокверцетин – перспективная биологически активная кормовая добавка для телят и поросят. Практик, 2005; 11–2: 52–5. [Fomichev Yu.L., Puchkov Yu.N., Shaydullina R.G. et al. Biopolymer wood dihydroquercetin is a promising biologically active feed additive for calves and piglets. Praktik, 2005; 11–12: 52–5 (in Russian)].

8. Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Столповская Е.В. Способ получения моно- и билигандных комплексных соединений ионов двухвалентных металлов - цинка, меди (II) и кальция, с дигидрокверцетином, обладающих усиленной антиоксидантной активностью. Патент РФ 2553428. Бюллетень № 16, 10.06.2015: 14. [Trofimova N.N., Babkin V.A., Stolpovskaya E.V. Method for the preparation of mono- and biligand complex compounds of divalent metal ions - zinc, copper (II) and calcium, with dihydroquercetin, which have enhanced antioxidant activity. Patent RF 2553428. Bul. № 16; 10.06.2015: 14 (in Russian)].

9. Костыро Я.А., Даваа В.В., Гоголь Е.С. и др. Фармацевтическая композиция для производства мазей, обладающая противовоспалительной и ранозаживляющей активностями, стимулирующая рост волосных фолликулов на основе воска коры лиственницы сибирской и Гмелина. Патент РФ 2582984. Опубликовано 06.04.2016. [Kostyro Y.A., Davaa V.V., Gogol E.S. et al. Pharmaceutical composition for the production of ointments, which possesses anti-inflammatory and wound-healing activities, stimulating the growth of hair follicles based on wax of the Siberian and Gmelin cortex. Patent RF 2582984. Opublikovano 04.06.2016 (in Russian)].

10. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Багинская А.И., Минеева М.Ф. К оценке фармакологических свойств арабиногалактана. III Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М., 1996; 27. [Kolkhir V.K., Tyukavkina N.A., Baginskaya A.I., Mineeva M.F. To assess the pharmacological properties of arabinogalactan. III Rossiyskiy Natsionalnyy Congress «Chelovek i lekarstvo». Tezisy dokladov. Moscow, 1996; 27 (in Russian)].

11. Шульц Э.Э., Петрова Т.Н., Комарова Н.И. и др. Способ получения резвератрола из растительного сырья. Патент РФ 22944919. Химия растительного сырья, 2008; 4: 83–88. [Schultz EE, Petrova TN., Komarova N.I. et al. Method for obtaining resveratrol from vegetable raw materials. Patent 22944919 RF. Himiya rastitel'nogo syriya, 2008; 4: 83–8 (in Russian)].

12. Atmaca S., Gül K., Çiçek R. The Effect of Zinc on Microbial Growth. Tr. J. of Medical Sciences, 1998; 28: 595–7.

13. ОСТ 91500.11.0004–2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 [OST 91500.11.0004 - 2003. The protocol of patients management. Dysbacteriosis of the intestine. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 231 of 09.06.2003 (in Russian)].

Поступила 28 сентября 2018 г.

Received 28 September 2018

Принята к публикации 25 November 2018

Accepted 25 November 2018