

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИНКСОДЕРЖАЩЕЙ КОМПОЗИЦИИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

К.А. Апарцин¹, А.Д. Ким², С.А. Лепехова¹, Я.А. Костыро³,
Е.Ю. Чашкова², Л.В. Зарицкая⁴, Н.К. Гусарова³, Б.А. Трофимов³

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 СО 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

Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, временно исполняющий обязанности директора Иркутского научного центра сибирского отделения российской академии наук. Тел.: +7 (902) 576-78-39. E-mail: dr.apartsin@yahoo.com.

Ким Андрей Денсунович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Тел.: 7 (924) 632-16-97. E-mail: kimad1983@rambler.ru

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

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

Чашкова Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая научным отделом клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Тел.: +7 (983) 242-70-02. E-mail: elenachash1027@yandex.ru

Зарицкая Лариса Васильевна – кандидат биологических наук, заведующая центральной научной исследовательской лаборатории Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел.: +7 (950) 132-81-80. E-mail: zaritskoa_lv@igmaro.ru

Киреева Виктория Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ОМБИТ Иркутского научного центра СО РАН. Тел.: +7 (964) 42-09-14

Гусарова Нина Кузьминична – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Тел.: +7 (395-2) 42-24-36 E-mail: gusarova@irioc.irk.ru

Трофимов Борис Александрович – академик РАН, доктор химических наук, профессор, научный руководитель Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Введение. Цинк – незаменимый нутриент, оказывающий разнонаправленное действие при иммунных ответах, включая противовоспалительные эффекты. Недостаточный ассортимент лекарственных средств, содержащих цинк, и их низкая активность при лечении колита обосновывает необходимость разработки более эффективных препаратов на основе соединений цинка. Разработана цинксодержащая биокомпозиция, представляющая собой гидрофобную ректальную мазь. Фармакологически активными компонентами мази являются цинксодержащее металлокомплексное производное дигидрокверцетина с количественным содержанием ионов цинка 8,5–9,2%, а также воска коры лиственницы сибирской и Гмелина.

Цель исследования – оценка противовоспалительных свойств разработанной цинксодержащей биокомпозиции при моделированном язвенном колите.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Язвенный колит индуцировали по оригинальной методике («Способ моделирования язвенного колита», патент на изобретение РФ № RU

2604044 от 10.12.16, бюллетень № 34). Количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови определяли по общепринятым методикам.

Результаты. Проявление эрозивно-язвенного поражения слизистой толстой кишки у крыс, получавших разработанную биокомпозицию, носило менее выраженный характер по сравнению с таковым в контрольной группе животных, что отражалось в достоверно менее выраженной воспалительной реакции и отсутствии снижения показателей эритроцитов на всех сроках эксперимента.

Заключение. Ректальное введение цинксодержащей биокомпозиции животным с моделированным язвенным колитом ограничивает воспаление, что подтверждается минимальным снижением веса к 10-м суткам исследования, нормализацией уровня лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов венозной крови, при прогрессирующих расстройствах в группах сравнения.

Ключевые слова: колит, воспаление, цинксодержащая биокомпозиция, ректальная мазь.

Для цитирования: Апарцин К.А., Ким А.Д., Лепехова С.А., Костыро Я.А., Чашкова Е.Ю., Зарицкая Л.В., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. Противовоспалительная активность цинксодержащей композиции в условиях моделированного язвенного колита. Фармация, 2018; 67 (4): 44–49. DOI: 10.29296/25419218-2018-04-09.

ВВЕДЕНИЕ

Колит – воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки – широко распространенная патология, которая встречается у каждого 2-го больного с проблемами органов пищеварения. Чаще болеют мужчины в возрасте 40–60 лет и женщины в возрасте 20–60 лет. Предрасполагающими факторами в развитии заболевания являются снижение общей резистентности организма, недостаток растительной клетчатки в пище, дисбактериоз, воспалительные болезни аноректальной зоны [1].

По течению колит может быть острым, сопровождающимся, как правило, воспалением в тонкой кишке и желудке (гастроэнтероколит), и хроническим, развивающимся вследствие некупируемого острого воспаления. Колит всегда сопровождается дисбактериозом. В кале могут быть гнойные и кровянистые включения. Неизменная кровь и сильные кровотечения характерны для язвенного колита. Существующий длительное время хронический колит приводит к развитию астенического синдрома. Развиваются проявления гиповитаминозов как вследствие нарушения абсорбции витаминов [2].

Лечение колита проводят комплексно, назначая лекарственные средства (ЛС), которые устраняют причину болезни и ее последствия. При всех видах колитов, независимо от его причины, показаны диета 4 по Певзнеру, кишечные адсорбенты, препараты, регулирующие стул или антидиарейные, стимулирующие регенерацию, восстанавливающие микрофлору, десенсибилизирующее и детоксикационное лечение, витамины и иммуномодуляторы, минеральные воды и занятия лечебной физкультурой (ЛФК). Этиопатогенетическое лечение направлено на ликвидацию причин болезни [1].

Среди соединений, использованных в исследованиях по изучению вопроса профилактики и лечения колита, особое значение имеет цинк. Цинк – незаменимый нутриент, оказывающий разнообразное действие при иммунных ответах (участвует в образовании и активации Т- и В-лимфоцитов), включая противовоспалительные эффекты. В основе механизма противомикробного действия соединений цинка лежит коагуляции белков микроорганизмов. Цинк также является ростовым кофактором, антиапоптотическим и цитопротективным антиоксидантом. В результате эпидемиологических исследований была выявлена связь между понижением концентрации цинка в крови и повышением риска развития сепсиса и рака [3]. Кроме того, известно, что у крыс, имеющих дефицит цинка, повышен риск развития острого воспалительного ответа в печени в ответ на липополисахаридную стимуляцию. Цинк оказывает потенциальное протекторное действие при развитии некоторых состояний, что подтверждено в ходе исследований [4].

У пациентов с язвенным колитом наблюдается дефицит цинка. В экспериментальных работах установлено, что эндогенный дефицит цинка не влияет на барьерную функцию кишечника и пролиферацию эпителиальных клеток кишечника, однако опосредованно через изменения выработки цитокинов (в частности ФНО- α через NF- κ B) и как сигнальная внутриклеточная молекула активирует иммунитет и влияет на выраженность воспалительного процесса [5, 6].

На сегодняшний день в медицинской практике широко применяются препараты на основе цинка сульфата и цинка оксида. До недавнего времени они использовались преимущественно наружно в качестве антисептических, вяжущих, противовоспалительных и ранозаживляющих

средств (в виде растворов, капель, примочек, суспензий, мазей и присыпок). В последние годы эти препараты стали привлекать внимание как средства не только местного, но и системного действия, влияющие на метаболические и иммунные процессы. Так, на фармацевтическом рынке России ЛС, содержащие соединения цинка и обладающие системным ранозаживляющим действием на слизистую оболочку толстого кишечника, представлены отечественными ректальными суппозиториями «Анузол», «Нео-Анузол», «Ректобелол», «Анестезол», а также импортным «Релиф Ультра».

Сравнительно небогатый ассортимент данной фармакологической группы лекарственных средств и недостаточная их активность при лечении колита обосновывает необходимость разработки более эффективных препаратов на основе соединений цинка. Совместно с Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН была разработана новая цинксодержащая биокомпозиция (L15), которая представляет собой гидрофобную ректальную мазь.

Цель исследования – оценка противовоспалительных свойств разработанной цинксодержащей биокомпозиции при моделированном язвенном колите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Действующие фармакологически активные компоненты разработанной мази: цинксодержащее металлокомплексное производное дигидрокверцетина с количественным содержанием ионов цинка 8,5–9,2%, воск коры лиственниц сибирской и Гмелина. Последний является еще и структурообразователем гидрофобной основы. В основу дополнительно входят вазелиновое масло и диметилсульфоксид при следующем соотношении компонентов: цинксодержащее металлокомплексное производное дигидрокверцетина 1,0–2,0%; воск коры лиственниц сибирской и Гмелина 39,5–40,5%; вазелиновое масло 39,5–40,5%; диметилсульфоксид до 100,0%.

Все дополнительные компоненты гидрофобной основы разрешены для медицинского применения. Отличительная особенность разработанной цинксодержащей биокомпозиции – включение в ее состав цинксодержащего металлокомплексного производного дигидрокверцетина с количественным содержанием ионов цинка 8,5–9,2% [7], обладающего высокой антиоксидантной и противомикробной активностями, а также воска коры лиственниц сибирской и Гме-

лина, характеризующегося противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами [8].

Фармакологическую активность разработанного средства изучали на модели индуцированного язвенного колита, воспроизведенного по оригинальной методике [9]. Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария Иркутского научного центра хирургии и травматологии (виварий I категории, вет. удостоверение 238 №0000023 от 28.11.2015 г., служба ветеринарии Иркутской области) на 60 крысах линии Wistar массой 280–350 г. Возраст животных – более 6 мес. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, согласно нормативам ГОСТ «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ». Эксперименты соответствовали нормам 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 Положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.), согласно протоколу, одобренному Комитетом по биомедицинской этике. Дизайн исследования – рандомизированное, контролируемое исследование. Все оперативные вмешательства осуществлялись в асептических условиях, под общим обезболиванием.

После моделирования язвенного колита животных разделили на 3 группы: 1-я – контрольная группа, животным которой выполняли моделирование язвенного колита и ежедневно ректально вводили физиологический раствор; 2-я – экспериментальная группа животных, которым выполняли моделирование язвенного колита и ежедневно ректально вводили исследуемую цинксодержащую биокомпозицию; 3-я – группа препарата сравнения, животным которой выполняли моделирование язвенного колита и ежедневно ректально вводили препарат «Анузол» («Нижфарм»), содержащий сульфат цинка (50 мг/суппозиторий).

Противовоспалительный эффект исследуемой биокомпозиции оценивали на 3-, 7- и 10-е сутки эксперимента по результатам общеклинического наблюдения за животными и по показателям общего анализа крови. Последний выполняли в Центральной научно-исследовательской лабора-

тории Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования. Количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови подсчитывали по общепринятым методикам. За норму приняты показатели, полученные у 6 здоровых животных.

Полученные результаты представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля), значимость различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках определяли по критериям Манна–Уитни (U) и Вилкоксона (W). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-и сутки исследования средняя потеря веса у лабораторных животных в 1-й группе составила 28 (26–30) г, во 2-й группе – 16 (14–19) г, в 3-й группе сравнения – 20 (18–23) г. При сравнительном анализе показателей установлено, что минимальные изменения наблюдались в 2-й группе, а максимальная потеря в весе была отмечена у животных 1-й группы ($p_u \leq 0,05$).

Для оценки воспалительной реакции организма, под воздействием цинксодержащей биокомпозиции проведен анализ уровня лейкоцитов и форменных элементов в венозной крови (табл.1). У животных 1-й группы был выявлен лейкоцитоз на 3-и сутки исследования, уровень лейкоцитов был существенно выше нормы, во 2-й и 3-й в группах (см. таблицу).

Относительная концентрация сегментоядерных лейкоцитов в 1-й группе существенно возрас- тала на 3-и сутки после операции по сравнению с нормой, тогда как во 2-й группе с введением цинксодержащей биокомпозиции показатель был наименьшим и не отличался от нормы.

При оценке влияния цинксодержащей биокомпозиции на показатели воспаления на 3-и сутки исследования были выявлены различия в показателях лейкоцитов и моноцитов между 1-й группой и 2-й и 3-й группами; показателях лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов между группой контроля и L15, в показателях моноцитов между группой L15 и анузола. Таким образом, на 3-и сутки установлено снижение интенсивности воспалительного процесса во 2-й группе с введением цинксодержащей биокомпозиции.

На 7-е сутки в экспериментальной 2-й группе была выявлена прибавка в весе у животных в среднем на 11 (8–13) г, общая потеря массы к это-

му сроку составила ≈ 5 (3–6) г, в то время как в контрольной 1-й группе животных потеря веса в среднем составила 25 (23–28) г, а общая потеря массы составила ≈ 53 (50–56) г. В 3-й группе (с введением анузола) потеря массы лабораторными животными на 7-е сутки эксперимента составила 15 (12–18) г, общая потеря 35 (30–38) г. Таким образом, установлено, что при введении цинксодержащей биокомпозиции общая потеря в весе животных была существенно ниже.

На 7-е сутки были выявлены достоверные различия в уровне эритроцитов между контрольной 1-й группой и группами лечения животных (2-й и 3-й), что указывало на наличие более активного воспалительного процесса в контрольной группе с потерей крови. Имелись достоверные различия в показателях лейкоцитов, сегментоядерных, лимфоцитов между группой с введением цинксодержащей биокомпозиции (2-я группа) и контрольной группой (1-я группа), что также указывало на менее интенсивный воспалительный процесс во 2-й группе с введением L15. Между группами лечения имелись достоверные различия при оценке количества моноцитов. Во всех группах на 7-е сутки эксперимента было выявлено повышение уровня лейкоцитов, что отражало нарастание воспалительного процесса по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

На 10-е сутки общая потеря массы подопытных животных во 2-й группе составила 48 (44–52) г, в 3-й группе сравнения – 67 (62–70) г. В группе контроля данный показатель составил в среднем 97 (92–103) г. В показателях белого ростка крови на 10-е сутки наиболее благоприятная картина сохранялась в группе с введением цинксодержащей биокомпозиции, что отражалось в достоверном снижении показателя лейкоцитов, в то время, как в группе сравнения данный показатель превышал норму. В контрольной группе животных показатель лейкоцитов был достоверно ниже нормы, и предыдущего показателя в той же группе, что отражало развитие иммунодефицитного состояния. Кроме того, во 2-й группе был наиболее высокий показатель эритроцитов, что может указывать на стимулирующий эффект препарата на эритроцитарный росток крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что ректальное введение разработанной цинксодержащей биокомпозиции животным

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ИЗМЕНЕНИЙ
В ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЕ В УСЛОВИЯХ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА
ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЦИНКСОДЕРЖАЩЕЙ БИОКОМПОЗИЦИИ (МЕДИАНА, КВАРТИЛИ)**

Показатель	Сутки	1-я – контрольная группа	2-я – группа препарата сравнения	3-я – экспериментальная группа
Лейкоциты ×10 ⁹	3-и	11,4 (8,3–13,5) [▲]	4,4 (2,8–4,8) [■]	4,5 (4,0–4,6) [■]
	7-е	7,5 (6,9–8,0) ^{▲•}	5,8 (5,5–9,1) ^{▲•}	5,7 (5,3–6,2) ^{■•}
	10-е	3,2 (2,8–3,7) ^{▲•}	6,2 (6,1–7,1) ^{▲•}	4,8 (4,5–5,0) [•]
	Норма	4,9 (4,6–5,3)		
П %	3-и	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
	7-е	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
	10-е	0 (0–0)	0 (0–1,0)	0 (0–0)
	Норма	0 (0–0)		
С%	3-и	44,0 (41,0–46,0) [▲]	41,0 (37,0–47,0) [•]	31,0 (28,0–34,0) ^{■•}
	7-е	48,0 (46,0–50,0) [▲]	35,5 (32,0–37,0) [■]	39,0 (32,0–41,0) [■]
	10-е	48,0 (47,0–49,5) [▲]	34,0 (32,0–36,0) [■]	33,5 (29,0–37,0) [■]
	Норма	38,0 (32,0–40,0)		
Э%	3-и	3,5 (2,0–8,0)	3,0 (1,0–4,0)	3,5 (1,0–5,0)
	7-е	3,0 (2,0–6,0)	2,0 (1,0–4,0)	3,0 (1,0–5,0)
	10-е	2,0 (1,0–3,0) [•]	6,0 (5,0–9,0) ^{■•}	2,5 (1,0–4,0) [•]
	Норма	3,5 (2,0–5,0)		
М%	3-и	7,0 (6,0–8,0) [▲]	3,0 (2,0–4,0) ^{■•}	5,5 (5,0–6,0) ^{■•}
	7-е	4,5 (3,0–10,0)	8,0 (7,0–9,0) ^{▲•}	4,0 (3,0–4,0) [•]
	10-е	1,0 (1,0–1,5) [•]	5,5 (3,0–6,0) [■]	8,0 (5,0–11,0) ^{▲■}
	Норма	2,5 (2,0–4,0)		
Л%	3-и	45,0 (42,0–53,0)	53,0 (47,0–59,0)	59,5 (56,0–63,0) [■]
	7-е	44,0 (37,0–46,0) [▲]	54,5 (53,0–59,0) [■]	54,0 (52,0–60,0) [■]
	10-е	49,0 (48,0–50,0) [▲]	54,5 (45,0–56,0)	56,0 (51,0–66,0) [■]
	Норма	56,0 (53,0–69,0)		
Эритроциты 10 ¹²	3-и	6,5 (6,0–6,7)	6,5 (6,3–6,8)	6,7 (6,2–6,8)
	7-е	4,8 (4,3–5,5) [▲]	6,9 (6,1–7,3) [■]	6,5 (6,3–6,9) [■]
	10-е	5,5 (5,2–5,8) [▲]	5,9 (5,3–6,1) [•]	7,8(7,6–7,9) ^{▲•}
	Норма	6,4 (6,4–6,6)		

Примечания: • – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с предыдущим показателем ($p \leq 0,05$); ▲ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении показателей в норме и в 1-, 2-, 3-й группах ($p \leq 0,05$); ■ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении показателей в 1-, 2-, 3-й группах ($p \leq 0,05$); * значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах ($p \leq 0,05$);

с моделированным язвенным колитом ограничивает воспаление. Это подтверждается минимальным снижением веса у животных экспериментальной группы к 10-м суткам исследования, нормализацией количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов венозной крови, при-

чем в группах сравнения наблюдалось прогрессирование расстройств. Таким образом, работа по разработке и изучению свойств лекарственных веществ на основе возобновляемых природных ресурсов Сибири, проводимая учеными медицинского и химического профиля, является

эффективным и перспективным направлением интеграционных исследований и требует дальнейшего развития.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колит. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>

2. Малая медицинская энциклопедия. (Под ред. В. И. Покровского). М.: Советская энциклопедия, 1991; том 1: 577.

3. Besecker B.Y., Exline M.C., Hollyfield J., Phillips G., Disilvestro R.A., Wewers M.D., Knoell D.L. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am. J. Clin.Nutr.*, 2011; 93: 1356–64.

4. Maret W., Sandstead H.H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J. Trace.Elem.Med.Biol.*, 2006; 20: 3–18.

5. Prasad A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp.Gerontol.*, 2008; 43: 370–7.

6. Hitoshi I., Munenori K., Aki S., Jae-Sung L., Kumiko H., Hiroshi H., Satoshi I. Marginal Zinc Deficiency Exacerbates Experimental Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium in Rats. *The Journal of Nutrition Nutrition and Disease*, 2011; 141 (6): 1077–82.

7. 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. Опубликовано 10.06.2015. Бюллетень № 16; 14.

8. Костыро Я.А., Даваа В.В., Гольдберг Е.С., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Бабкин В.А., Трофимова Н.Н. Фармацевтическая композиция для производства мазей, обладающая противовоспалительной и ранозаживляющей активностями, стимулирующая рост волосных фолликулов на основе воска коры лиственниц сибирской и Гмелина. Патент РФ 2582984. Опубликовано 06.04.2016.

9. Ким А.Д., Григорьев Е.Г., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Фадеева Т.В., Зарицкая Л.В. Способ моделирования язвенного колита. Патент РФ 2604044. Опубликовано 10.12.16. Бюллетень № 34.

10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 216.

Поступила 20 марта 2018 г.

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A ZINC-CONTAINING COMPOSITE IN THE PRESENCE OF SIMULATED ULCERATIVE COLITIS

K.A. Apartsin¹, A.D. Kim², S.A. Lepekhova¹, Ya.A. Kostyrov³, E.Yu. Chashkova², L.V. Zaritskaya⁴, N.K. Gusarova³, B.A. Trofimov³

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

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

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

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Apartsin Konstantin – Acting 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.

Kim Andrey – 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.

Lepekhova Svetlana – Chief Researcher of the DMBRT of the Irkutsk Scientific Center of the SB RAS. Tel.: +7 (395-2) 42-09-14. E-mail: lepekhova_sa@mail.ru

Kostyrov Yana – 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.: +8 (964) 219-69-76. E-mail:

Chashkova Elena – 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

Zaritskaya Larisa – Head of the Central Scientific and Research Laboratory of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Tel.: +7 (950) 132-81-80. E-mail: zaritskoa_lv@igmapo.ru

Gusarova Nina – chief researcher Irkutsk Institute of Chemistry named after. A.E. Favorsky SB RAS. Tel.: +7 (395-2) 42-24-36. E-mail: gusarova@iriioch.irk.ru

Trofimov Boris – Scientific director of Irkutsk Institute of Chemistry named after. A.E. Favorsky SB RAS.

SUMMARY

Introduction. Zinc is an essential nutrient that has a multidirectional activity during immune responses, including anti-inflammatory effects. An insufficient range of zinc-containing medicines and their low activity in the treatment of colitis justifies the need to design more effective zinc-based drugs. A zinc-containing biocomposite that is a hydrophobic rectal ointment has been designed. The pharmacologically active components of the ointment are a dihydroquercetin zinc-containing metal complex derivative containing 8.5-9.2% of zinc ions, as well as the bark wax of Siberian larch (*Larix sibirica*) and Gmelina.

Objective: to evaluate anti-inflammatory properties of the designed zinc-containing biocomposite in the presence of simulated ulcerative colitis

Material and methods. An experiment was carried out on 60 adult male Wistar rats. Ulcerative colitis was induced by an original procedure («Procedure for simulating ulcerative colitis», Russian Federation's patent for the invention No. RU 2604044 dated December 10, 2016, Bulletin No. 34). Red blood cell and white blood cell counts and blood cell morphology differentials were determined by conventional methods.

Results. The manifestation of erosive and ulcerative lesions of the colon mucosa in rats receiving the designed biocomposite was less marked than that in the control animal group, which was shown by a significantly less pronounced inflammatory reaction and no decreased red blood cell counts at all stages of the experiment.

Conclusion. Rectal administration of the zinc-containing biocomposite in animals with simulated ulcerative colitis limits inflammation, which is confirmed by a minimum weight reduction by 10 days of the experiment and by the normalization of venous blood leukocyte and segmented neutrophil counts in progressive disorders in the comparison groups.

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

For citation: Apartsin K.A., Kim A.D., Lepekhova S.A., Kostyro Ya.A., Chashkova E.Yu., Zaritskaya L.V., Gusarova N.K., Trofimov B.A. Anti-inflammatory activity of a zinc-containing composite in the presence of simulated ulcerative colitis. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (4): 44–49. DOI: 10/29296/25419218-2018-04-09.

REFERENCES

1. Kolit. [Electronic resource]. Access mode: <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (in Russian)
2. Малая медицинская энциклопедия (by ed. V.I. Pokrovskij). Moscow: Sovetskaja entsiklopedija, 1991; tom 1: 577 (in Russian).
3. Besecker B.Y., Exline M.C., Hollyfield J., Phillips G., Disilvestro R.A., Wewers M.D., Knoell D.L. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 1356–64.
4. Maret W., Sandstead H.H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2006; 20: 3–18.
5. Prasad A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp. Gerontol.*, 2008; 43: 370–377.
6. Hitoshi I., Munenori K., Aki S., Jae-Sung L., Kumiko H., Hiroshi H., Satoshi I. Marginal Zinc Deficiency Exacerbates Experimental Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium in Rats. *The Journal of Nutrition* Nutrition and Disease, 2011; 141 (6): 1077–82.
7. Trofimova N.N., Babkin V.A., Stolpovskaya E.B. Способ получения моно- и билигандных комплексных соединений ионов двухвалентных металлов - цинка, меди (II) и кальция, с дигидрохверцетином, обладающих усиленной антиоксидантной активностью. Patent RF 2553428. Опубликовано 10.06.2015. Бюллетень № 16; 14 (in Russian).
8. Kostyro Ya.A., Davaa V.V., Gogol E.S., Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Babkin V.A., Trofimova N.N. Фармацевтическая композиция для производства мазей, обладающая противовоспалительной и ранозаживляющей активностями, стимулирующая рост волосяных фолликулов на основе воска коры лиственниц сибирской и Гмелина. Patent RF 2582984. Опубликовано 06.04.2016 (in Russian).
9. Kim A.D., Grigorev E.G., Goldberg O.A., Lepekhova S.A., Chashkova E.Yu., Koval E.V., Fadeeva T.V., Zarizhkaya L.V. Способ моделирования язвенного колита. Patent RF 2604044. Опубликовано 10.12.16. Бюллетень № 34 (in Russian).
10. Petri A., Sebin K. Наглядная медицинская статистика. Moscow: GEOTAR-media, 2015; 216 (in Russian).