

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-5

УДК 616.345-008.87-085-092.9:615.322

Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом

В.А. Королев¹ , О.А. Медведева¹ , В.А. Ряднова¹ , А.В. Шевченко¹ ,
О.В. Шеховцова² , И.В. Королев¹ , Е.В. Королев¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «ВитаЛаб»,
2-й Моковский проезд, д. 11, г. Курск, 305007, Российская Федерация
Автор для переписки: А.В. Шевченко (alina7227@mail.ru)

Резюме

Актуальность: При воздействии на макроорганизм пестицидов происходят качественные и/или количественные изменения состава микробиоценоза – дисбиоз. В результате такого действия усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и нарушается работа системы антиоксидантной защиты (АОЗ). **Цель исследования:** Изучение состояния микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс при субхронической интоксикации тирамом и коррекции витамином Е и облепиховым маслом. **Материалы и методы:** Формировался дисбиоз при введении животным тирама, в роли антиоксидантов использовался витамин Е и облепиховое масло. Изучали состав мукозной микрофлоры толстой кишки, активность ферментов АОЗ колоноцитов (по содержанию супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ)) и состояние ПОЛ (по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА)). **Результаты:** Введение тирама способствовало снижению количества бифидобактерий в 3 раза ($p < 0,001$), лактобацилл в 2,5 раза ($p < 0,001$), эшерихий с нормальной ферментативной активностью в 2,2 раза ($p < 0,001$), эшерихий со сниженной ферментативной активностью в 2,8 раза ($p < 0,001$), энтеробактеров в 1,8 раза ($p < 0,001$), сальмонелл в 1,7 раза ($p < 0,01$), цитробактеров в 1,75 раза ($p < 0,01$), коагулазонегативных стафилококков в 2,1 раза ($p < 0,001$), энтерококков в 1,5 раза ($p < 0,05$). Отмечено снижение активности КАТ в 1,9 раза ($p < 0,001$), СОД в 2,3 раза ($p < 0,001$), увеличение концентрации МДА в 2,6 раза ($p < 0,001$), ДК в 2,4 раза

($p < 0,001$). Использование витамина Е способствовало увеличению количества лактобактерий в 1,4 раза ($p < 0,05$), уменьшению числа энтеробактеров, морганелл, ацинетобактеров в 1,5 раза ($p < 0,05$), 2 раза ($p < 0,001$) и 1,8 раза ($p < 0,01$) соответственно. Установлено снижение содержания МДА в 3 раза ($p < 0,001$), ДК в 2,4 раза ($p < 0,001$), увеличение активности КАТ в 1,5 раза ($p < 0,01$), СОД в 1,6 раза ($p < 0,001$). Применение облепихового масла привело к уменьшению количества энтеробактеров в 1,6 раза ($p < 0,01$), морганелл в 2,3 раза ($p < 0,001$), ацинетобактеров в 2 раза ($p < 0,001$). Отмечено увеличение активности КАТ в 1,4 раза ($p < 0,05$), СОД в 1,6 раза ($p < 0,001$), уменьшение концентрации МДА в 2,9 раза ($p < 0,001$), ДК в 1,9 раза ($p < 0,001$).

Заключение: Применение витамина Е и облепихового масла способствует повышению защитных свойств организма при экологическом дисбиозе в эксперименте.

Ключевые слова: микробиоценоз толстой кишки; экологический дисбиоз; тирам; система антиоксидантной защиты; перекисное окисление липидов; витамин Е; облепиховое масло

Для цитирования: Королев ВА, Медведева ОА, Ряднова ВА, и др. Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):71-85. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-5

State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil

Vladimir A. Korolev¹ , Olga A. Medvedeva¹ , Vera A. Riadnova¹ ,
Alina V. Shevchenko¹ , Oksana V. Shekhovtsova² , Ivan V. Korolev¹ ,
Egor V. Korolev¹ 

¹ Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

² VitaLab,

11 2nd Mokovsky proezd, Kursk, 305007, Russia

Corresponding author: Alina V. Shevchenko (alina7227@mail.ru)

Abstract

Background: When the macroorganism is exposed to pesticides, qualitative and/or quantitative changes in the microbiocenosis composition occur – dysbiosis. As a result of this action, lipid peroxidation is enhanced and work of the body's antioxidant system is disrupted. **The aim of the study:** To study the state of colon microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with sub-chronic thiram intoxication treated with vitamin E and sea buckthorn oil. **Materials and methods:** Animals in the experiment received thiram. Vitamin E and sea buckthorn oil were used as antioxidants. The composition of rat colon mucosal microflora was judged. The activity of antioxidant protection enzymes of colonocytes was studied by content of superoxide dismutase and catalase. The state of lipid peroxidation was assessed by content of diene conjugates and malondialdehyde. **Results:** The administration of thiram led to a decrease in the number of Bifidobacteria by 3 times ($p < 0.001$),

Lactobacillus by 2.5 times ($p < 0.001$), E. coli with normal enzymatic activity by 2.2 times ($p < 0.001$), Escherichia with reduced enzymatic activity by 2.8 times ($p < 0.001$), Enterobacter by 1.8 times ($p < 0.001$), Salmonella by 1.7 times ($p < 0.01$), Citrobacter by 1.75 times ($p < 0.01$), coagulase-negative Staphylococci by 2.1 times ($p < 0.001$), Enterococci by 1.5 times ($p < 0.05$). There was a decrease in the activity of catalase by 1.9 times ($p < 0.001$), superoxide dismutase by 2.3 times ($p < 0.001$) and an increase in the concentration of malondialdehyde by 2.6 times ($p < 0.001$), diene conjugates by 2.4 times ($p < 0.001$). The use of vitamin E contributed to an increase in the number of Lactobacillus by 1.4 times ($p < 0.05$), a decrease in the number of Enterobacter, Morganella and Acinetobacter by 1.5 times ($p < 0.05$), 2 times ($p < 0.001$) and 1.8 times ($p < 0.01$), respectively. A decrease in the content of malondialdehyde by 3 times ($p < 0.001$), diene conjugates by 2.4 times ($p < 0.001$) and an increase in the activity of catalase by 1.5 times ($p < 0.01$), and superoxide dismutase by 1.6 times ($p < 0.001$) was found. The use of sea buckthorn oil led to a decrease in the number of Enterobacter by 1.6 times ($p < 0.001$), Morganella by 2.3 times ($p < 0.001$), and Acinetobacter by 2 times ($p < 0.001$). An increase in the activity of catalase by 1.4 times ($p < 0.05$), superoxide dismutase by 1.6 times ($p < 0.001$) and a decrease in the concentration of malondialdehyde by 2.9 times ($p < 0.001$), diene conjugates by 1.9 times ($p < 0.001$). **Conclusion:** The use of E and sea buckthorn oil increase protective properties of body during experimental dysbiosis.

Keywords: colon microbiocenosis; ecological dysbiosis; thiram; antioxidant system; lipid peroxidation; vitamin E; sea buckthorn oil

For citation: Korolev VA, Medvedeva OA, Riadnova VA, et al. State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):71-85. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-5

Введение. В организме человека микробиота выступает особым «экстракорпоральным микробным органом», прямо или косвенно участвующим практически во всех физиологических функциях [1, 2, 3]. При воздействии на макроорганизм различных экзогенных ксенобиотиков происходят качественные и/или количественные изменения состава микробиоценоза – состояние, называемое дисбиозом [4, 5]. В результате такого действия также усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и развивается адаптационный стресс неспецифического характера, что приводит к нарушению работы системы антиоксидантной защиты (АОЗ) как характерной реакции организма на различного рода воздействия [6, 7].

В современном мире большой интерес вызывают ксенобиотики-поллютанты, в частности фунгицидные препараты, одним из которых является тетраметилтиурамдисульфид (тирам, ТМТД). Данный препарат высокотоксичен, обладает способностью сохраняться в продуктах первичной перера-

ботки сельскохозяйственных культур, поэтому является опасным для организма человека и животных. Тирам экологически опасен, невзирая на его высокую экономическую эффективность применения. Фунгицидные препараты на основе тирама нашли свое применение в борьбе с такими заболеваниями растений, как антракоз и аскохитоз, а также используются для исключения плесневения семян [8, 9]. Согласно классификации опасности фунгицидов, препараты на основе тирама относятся к 3 классу опасности для человека [10]. При попадании в организм с продуктами переработки агрокультур могут оказывать влияние на желудочно-кишечный тракт, особенно на микрофлору толстой кишки [11].

Для коррекции изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса макроорганизма, вызванных воздействием ксенобиотиков, целесообразно использовать антиоксидантные препараты [12], среди которых можно выделить широко используемый витамин E и растительный антиокси-

дант облепиховое масло. Витамин Е применяется как антиоксидант, который препятствует образованию свободных радикалов, то есть является защитником клеточных мембран от перекисного окисления. В настоящее время установлено, что витамин Е играет важную роль в функционировании нервной ткани, обладает способностью предупреждать развитие апоптоза клеток в условиях окислительного стресса, обладает иммуномодулирующим, антипролиферативным, антиангиогенным действием [13]. Облепиховое масло является ценным источником водо- и жирорастворимых витаминов, а также микроэлементов, флавоноидов и каротиноидов [14].

Цель исследования. Изучение состояния микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс при субхронической интоксикации тирамом и коррекции витамином Е и облепиховым маслом.

Материалы и методы исследования. В эксперимент были взяты 150 крыс популяции Вистар массой 200-220 грамм. Для выполнения эксперимента животных разделили на 5 групп по 30 особей в каждой. Первая группа являлась контрольной, в нее входили здоровые интактные крысы (группа «контроль (интактные)»), забой производили через 28 суток. Животным второй группы моделировали субхроническую интоксикацию (группа «тирам 28 суток»), забой производили через 28 суток. Крысы получали пестицид тирам (Cas Number: 137-26-8) чистотой 97% (Sigma-Aldrich, USA) вместе с гранулированным кормом 1 раз в день утром в дозе 1/50 LD50 (1,6 мг) на протяжении четырех недель [15, 16]. При этом кормовые гранулы измельчали, после чего добавляли навеску пестицида, перемешивали, добавляли 2 мл дистиллированной воды и сушили образовавшиеся гранулы на воздухе в течение 12 часов. Третью группу составили животные, получавшие пестицид тирам с кормом 1 раз в сутки в течение 28 дней, после чего их переводили на стандартный пищевой рацион на 30 дней (группа «контроль (стандартный рацион)»),

забой производили через 58 суток. У животных четвертой группы моделировали субхроническую интоксикацию на протяжении 28 суток, с последующим применением *per os* антиоксиданта витамина Е (Альфа-Токоферола Ацетат, ЭКОлаб ЗАО (Россия)) в дозе 8,58 мг/кг в течение 30 дней (группа «витамин Е»), забой производили через 58 суток. У животных пятой группы моделировали субхроническую интоксикацию на протяжении 28 суток, с последующим применением *per os* антиоксиданта облепихового масла (Облепихи масло, Вифитех ЗАО (Россия)) в дозе 0,78 мг/кг в течение 30 дней (группа «облепиховое масло»), забой производили через 58 суток.

Расчет доз проводили следующим образом. Витамин Е. В перерасчете на 1 кг веса человека необходимо 1,43 мг/кг препарата. Коэффициент пересчета дозы с отдельного животного на человека составляет 39,0. Для крысы массой 200 грамм коэффициент пересчета составляет 6,5. Следовательно, терапевтическая доза витамина Е для крыс составляет: $(1,43 * 39) / 6,5 = 8,58$ мг/кг. Облепиховое масло. В пересчете на 1 кг веса человека данного препарата необходимо 0,13 мг/кг. Коэффициент пересчета дозы с отдельного животного на человека составляет 39,0. Для крысы массой 200 грамм коэффициент пересчета составляет 6,5. Поэтому терапевтическая доза облепихового масла для крыс составляет: $(0,13 * 39) / 6,5 = 0,78$ мг/кг [16].

Экспериментальное исследование проводили, соблюдая требования, изложенные в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Протокол заседания регионального этического комитета № 4 от 30 ноября 2017 г. Забой животных осуществляли декапитацией под эфирным наркозом.

После окончания эксперимента у животных всех опытных групп оценивали микробиологическое состояние муцинового слоя толстой кишки, состояние ПОЛ и АОЗ в колоноцитах животных.

Исследование микрофлоры слизистой оболочки толстой кишки животных проводили по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова и выражали в lg КОЕ/г массы биологического материала [17]. Для подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) применяли следующую формулу:

$$K = \frac{E}{k \times v \times n}$$

K – колониеобразующая единица lg КОЕ/г), E – общее количество бактерий, k – количество внесённого материала (мл), v – количество чашек Петри, n – разведение (10^{-2} , 10^{-4}).

Посев производили на чашки Петри из максимального разведения, где наблюдался рост не менее 10 колоний микроорганизмов [18, 19, 20]. Используя масс-спектрометр *Maldi Biotyper Microflex* (Bruker) идентифицировали микроорганизмы.

Антиоксидантные свойства колоноцитов оценивали по стандартной методике путем гомогенизации 100 мг участка толстой кишки в 1 мл 0,1 М калий-фосфатного буфера (рН 7,4), предварительно охлажденного до 0°C, в соотношении ткань-буфер 1:6.

Активность ферментов системы АОЗ изучали по содержанию супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) биохимическим методом в микропланшетном формате с помощью анализатора *Clima RAC* (Испания).

Для определения активности КАТ использовался диапазон измерения от 2 до 35 нмоль/мин/мл. Чувствительность – 2 нмоль/мин/мл. Длина волны измерения 540 нм. Анализ основан на реакции фермента с метанолом в присутствии H_2O_2 . Образующийся в реакции формальдегид детектируется колориметрически при взаимодействии с хромогеном 4-амино-3-гидразин-5-меркапто-1,2,4-триазол (Пурпальд), при котором происходит изменение бесцветной окраски на фиолетовую.

Активность СОД определяли биохимическим методом с использованием тетразолиевой соли для выявления супероксидных радикалов, образованных ксантин оксидазой и гипоксантином при длине волны измерения 440-460 нм.

Состояние ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Содержание ДК определяли спектрофотометрическим методом. К исследуемым образцам объемом 0,5 мл, разведенным 5мМ ТРИС-НСl буфером с рН 7,6 в соотношении 1:19, добавляли экстрагирующую смесь гептана с изопропиловым спиртом (1:1 по объему) в количестве 4,5 мл. Далее активным встряхиванием в течение 5 минут пробы тщательно перемешивали, после чего отстаивали до образования четкой границы между фазами. Затем отбирали гептановую (верхнюю) фазу в количестве 0,5 мл и добавляли к ней 96⁰ этиловый спирт в количестве 2,5 мл. В кювете с длиной оптического пути 10 мм определяли оптическую плотность раствора против этилового спирта с гептаном (соотношение 5:1) при длине волны 233 нм с помощью биохимического анализатора *Clima RAC* (Испания). С учетом разведения с использованием молярного коэффициента светопоглощения на указанной длине волны ($\epsilon=2,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) производили расчет концентрации диеновых конъюгатов.

Для определения концентрации МДА использовался метод конкурентного ингибирования с применением иммуноферментного анализа при длине волны 450 нм. Моноклональные антитела, специфичные к МДА, были предварительно нанесены на микропланшет. Реакция конкурентного ингибирования запускается между меченым биотином МДА и немеченым МДА с предварительно нанесенными антителами, специфичными к МДА. После инкубации несвязанный конъюгат смывали. Далее авидин, конъюгированный пероксидазой хрена (HRP), добавляли в каждую лунку микропланшета и инкубировали с помощью микропланшетного ридера *Varioscan Flash* (Thermo Fisher Scientific, USA). Количество связавшегося конъюгата HRP обратно пропорционально концентрации МДА в образце. Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации МДА в образце.

Показатели активности системы АОЗ и состояния ПОЛ исследовали с помощью следующих коммерческих наборов: Catalase Assay Kit, 707002, 96 тестов (Cayman Chemical, USA); Superoxide Dismutases Assay Kit, 706002, 96 тестов (Cayman Chemical, USA); CEA597Ge ELISA Kit for Malondialdehyde (MDA) (Cloud-Clone Corp., USA) и CEA634Ge ELISA Kit for Diene Conjugates (Cloud-Clone Corp., USA).

Результаты эксперимента статистически обрабатывали в программе «STATISTICA 13.0» (Stat Soft, USA). Проводилась проверка на нормальность распределения признака, с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. Если полученные p для данного статистического теста были выше критического ($p=0,05$), то распределение считали, подчиняющемся закону нормального распределения. Из этого следовало, что для дальнейшего статистического анализа использовались параметрические методы обсчета данных. При описании количественных признаков использовались параметры нормального

распределения: среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения ($\pm m$), стандартное отклонение (σ), дисперсия (σ^2). Для проверки статистических гипотез использовали критерий Стьюдента (t). Пороговый уровень статистической значимости принимали равный 0,05.

Результаты и их обсуждение. Согласно современным данным, тирам относится к группе ксенобиотиков, нарушающих многоуровневые системы гомеостаза. Одним из ключевых аспектов негативного влияния тирама на макроорганизм является его общетоксическое действие, способность концентрироваться и передаваться по трофическим цепям, что может играть роль в развитии патологических состояний как напрямую, за счет кумулятивного эффекта, так и опосредованно, вследствие влияния на состояние желудочно-кишечного тракта [10]. Поэтому первым этапом работы было изучение влияния введения тирама в течение 28 суток на микрoэкологическое состояние толстой кишки крыс (Табл. 1).

Таблица 1

Микрoэкологический состав муцинового слоя толстой кишки крыс при применении тирама

Table 1

The composition of colon mucosal microbiota in rats under thiram administration

Идентифицированные микроорганизмы (lg КОЕ/г)	Контроль (интактные)	Тирам 28 сут.
Лактобактерии	6,32±0,66	2,50±0,25***
Бифидобактерии	8,95±1,29	3,00±0,27***
Эшерихии с нормальной ферментативной активностью	4,75±0,60	2,18±0,18***
Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	3,10±0,44	1,11±0,11***
Энтеробактеры	2,21±0,24	1,21±0,08***
Сальмонеллы	3,67±0,46	2,16±0,27**
Цитробактеры	1,89±0,26	1,08±0,11**
Клебсиеллы	0±0	0±0
Морганеллы	1,05±0,12	0±0***
Ацинетобактеры	0±0	0±0
Энтерококки	1,57±0,16	1,04±0,12*
Стафилококки коагулазоотрицательные	2,32±0,29	1,10±0,13***
Стафилококки золотистые	0±0	0±0
Протеи	0±0	0±0
Грибы рода Candida	2,59±0,31	0±0***

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с группой «контроль (интактные)», ** $p<0,01$ по сравнению с группой «контроль (интактные)», *** $p<0,001$ по сравнению с группой «контроль (интактные)».

Note: * $p<0.05$ compared with the control (intact) group, ** $p<0.01$ compared with the control (intact) group, *** $p<0.001$ compared with the control (intact) group.

Достоверное снижение значений определяемого показателя было зафиксировано в отношении облигатных симбионтов толстой кишки: бифидобактерий в 3 раза ($p < 0,001$) с $\lg 8,95 \pm 1,29$ до $\lg 3,00 \pm 0,27$, лактобацилл в 2,5 раза ($p < 0,001$) с $\lg 6,32 \pm 0,66$ до $\lg 2,50 \pm 0,25$, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью в 2,2 раза ($p < 0,001$) с $\lg 4,75 \pm 0,60$ до $\lg 2,18 \pm 0,18$, эшерихий со сниженной ферментативной активностью в 2,8 раза ($p < 0,001$) с $\lg 3,10 \pm 0,44$ до $\lg 1,11 \pm 0,11$.

На фоне введения тирама в течение 28 суток отмечалось снижение количества условно-патогенных энтеробактерий: энтеробактеров в 1,8 раза ($p < 0,001$), сальмонелл в 1,7 раза ($p < 0,01$) и цитробактеров в 1,75 раза ($p < 0,01$).

Содержание факультативных грамположительных бактерий характеризовалось уменьшением значений определяемого показателя для коагулазонегативных стафилококков до $\lg 1,10 \pm 0,13$ против $\lg 2,32 \pm 0,29$ (в 2,1 раза ($p < 0,001$)) и для энтерококков до $\lg 1,04 \pm 0,12$ против $\lg 1,57 \pm 0,16$ в контроле (в 1,5 раза ($p < 0,05$)).

Бактерии рода *Morganella* и грибы рода *Candida* в микробиоценозе описываемой опытной группы не обнаружены.

Многочисленные исследования доказали важность и уникальность микробиома

в жизнедеятельности человека. Микробиом кишечника выполняет тесновзаимосвязанные функции: защитную, метаболическую, иммунную, эпигенетическую и др., Кишечная микробиота играет важнейшую роль в становлении и поддержании иммунитета. Поэтому изменения качественного и количественного состава сообщества микроорганизмов толстой кишки могут привести к ряду воспалительных заболеваний кишечника, заболеваниям печени, ожирению, пищевой аллергии и др. [21, 22, 23].

Активные формы кислорода, образующиеся при воздействии на макроорганизм экзогенных факторов, инициируют процессы перекисного окисления липидов, которые играют важнейшую роль в функционировании клеток и тканей, а также развитии многих заболеваний [24]. Фактором, останавливающим развитие окислительного стресса, является система антиоксидантной защиты организма, главной функцией которой является поддержание баланса между анти- и прооксидантными системами [25].

Состояние антиоксидантной защиты в толстой кишке крыс оценивали, определяя активность каталазы и супероксиддисмутазы (Табл. 2).

Таблица 2

Активность ферментов АОЗ и содержание продуктов ПОЛ в колоноцитах при введении тирама

Table 2

Activity of antioxidant protection enzymes and content of lipid peroxidation products in colonocytes under thiram administration

Показатель	Контроль (интактные)	Тирам 28 сут.
КАТ (мкат/л)	9,66±0,97	4,98±0,52***
СОД (у.е.)	12,85±1,28	5,48±0,61***
МДА (ммоль/л)	0,95±0,10	2,44±0,25***
ДК (у.е.)	0,30±0,04	0,71±0,08***

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль (интактные)», ** $p < 0,01$ по сравнению с группой «контроль (интактные)», *** $p < 0,001$ по сравнению с группой «контроль (интактные)».

Note: * $p < 0,05$ compared with the control (intact) group, ** $p < 0,01$ compared with the control (intact) group, *** $p < 0,001$ compared with the control (intact) group.

При введении тирама в течение 28 суток отмечалось снижение активности каталазы в 1,9 раза ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Активность СОД достоверно сократилась с $12,85 \pm 1,28$ в контроле до

$5,48 \pm 0,61$, то есть в 2,3 раза ($p < 0,001$). В ходе исследования зарегистрировано увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов: МДА в 2,6 раза ($p < 0,001$), а ДК – в 2,4 раза ($p < 0,001$) (Табл. 2).

Активация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения концентрации ферментов антиоксидантной системы приводит к повреждению структурных компонентов клеточных мембран [26].

По мнению ряда авторов, состояние дисбиоза не нуждается в коррекции ввиду высоких адаптационных возможностей макроорганизма и его способности к саморегуляции [27]. В связи с вышесказанным, следующим этапом работы явилось изучение состояния микробиоценоза толстой

кишки и биохимических показателей колоноцитов в отсутствии терапии, когда животные после интоксикации были переведены на стандартный пищевой режим.

Отсутствие коррекции изменений качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки крыс, вызванных применением тирама в течение 28 суток (группа «контроль (стандартный рацион)»), способствовало заселению данного биотопа облигатными симбионтами (Табл. 3).

Таблица 3

Микроэкологический состав муцинового слоя толстой кишки крыс при применении витамина Е и облепихового масла

Table 3

The composition of colon mucosal microbiota in rats under vitamin E and sea buckthorn oil administration

Идентифицированные микроорганизмы (lg КОЕ/г)	Тирам 28 сут.	Контроль (стандартный рацион)	Витамин Е	Облепиховое масло
Лактобактерии	2,50±0,25	4,27±0,45 ^{xxx}	5,94±0,50*	5,26±0,70
Бифидобактерии	3,00±0,27	6,22±0,88 ^{xxx}	6,87±0,72	6,88±0,86
Эшерихии с нормальной ферментативной активностью	2,18±0,18	3,56±0,43 ^{xx}	4,77±0,50	4,12±0,56
Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	1,11±0,11	4,13±0,50 ^{xxx}	4,25±0,66	2,87±0,42
Энтеробактеры	1,21±0,08	2,85±0,30 ^{xxx}	1,87±0,26*	1,83±0,18**
Сальмонеллы	2,16±0,27	4,32±0,45 ^{xxx}	4,52±0,55	3,96±0,50
Цитробактеры	1,08±0,11	2,55±0,35 ^{xxx}	2,37±0,27	2,18±0,24
Клебсиеллы	0±0	2,98±0,30 ^{xxx}	2,34±0,23	2,14±0,31
Морганеллы	0±0	3,18±0,37 ^{xxx}	1,56±0,20***	1,38±0,14***
Ацинетобактеры	0±0	2,22±0,31 ^{xxx}	1,25±0,15**	1,13±0,12***
Энтерококки	1,04±0,12	2,73±0,28 ^{xxx}	1,99±0,28	2,12±0,26
Стафилококки коагулазоотрицательные	1,10±0,13	3,10±0,39 ^{xxx}	3,17±0,33	3,05±0,35
Стафилококки золотистые	0±0	2,56±0,36 ^{xxx}	1,95±0,21	2,19±0,27
Протей	0±0	2,73±0,34 ^{xxx}	2,27±0,24	2,29±0,34
Грибы рода Candida	0±0	3,05±0,38 ^{xxx}	3,85±0,44	2,94±0,34

Примечание: ^x p<0,05 по сравнению с группой «тирам 28 сут.», ^{xx} p<0,01 по сравнению с группой «тирам 28 сут.», ^{xxx} p<0,001 по сравнению с группой «тирам 28 сут.»; * p<0,05 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», ** p<0,01 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», *** p<0,001 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)».

Note: ^x p<0.05 compared with the group "thiram 28 days", ^{xx} p<0.01 compared with the group "thiram 28 days", ^{xxx} p<0.001 compared with the group "thiram 28 days"; * p<0.05 compared with the control group (standard diet), ** p<0.01 compared with the control group (standard diet), *** p<0.001 compared with the control group (standard diet).

Содержание лактобактерий возросло в 1,7 раза (p<0,001) с lg 2,50±0,25 в группе «тирам 28 суток» до lg 4,27±0,45 в группе «контроль (стандартный рацион)», а бифидобактерий – в 2,1 раза (p<0,001) с lg

3,00±0,27 до lg 6,22±0,88. В отношении кишечной палочки также отмечено увеличение значения определяемого показателя, при этом удельное содержание эшерихий с нормальной ферментативной активностью

в 1,6 раза ($p < 0,01$) выше, чем в контроле, тогда как число кишечных палочек со сниженной ферментативной активностью превысило значения в контрольной группе в 3,7 раза ($p < 0,001$).

Количество энтеробактеров и цитробактеров возросло в 2,3 и 2,4 раза ($p < 0,001$) соответственно по отношению к группе «тирам 28 суток». Численность *Salmonella* spp. увеличилось в 2 раза ($p < 0,001$) и составило $lg 4,32 \pm 0,45$ против $lg 2,16 \pm 0,27$ в контрольной группе. Родовое разнообразие грамотрицательных бактерий в составе микробиоценоза толстой кишки расширилось за счет отсутствовавших в группе «тирам 28 суток» клебсиелл ($lg 2,98 \pm 0,30$), морганелл ($lg 3,18 \pm 0,37$), ацинетобактера ($lg 2,22 \pm 0,31$) и протей ($lg 2,73 \pm 0,34$).

Численность грамположительных бактерий характеризовалась увеличением количества энтерококков в 2,3 раза ($p < 0,001$) (с $lg 1,04 \pm 0,12$ в контроле до $lg 2,73 \pm 0,28$ в опытной группе) и коагулазоотрицательных стафилококков в 2,8 раза ($p < 0,001$) (с $lg 1,10 \pm 0,13$ до $lg 3,10 \pm 0,39$).

Кроме того, в составе микробиоценоза толстой кишки животных опытной группы выявлены не зарегистрированные в контроле *Staphylococcus aureus* в количестве $lg 2,56 \pm 0,36$ и грибы рода *Candida*, lg КОЕ/г которых составил $3,05 \pm 0,38$.

Таким образом, согласно полученным данным в исследуемой группе животных, находящихся на стандартном рационе, после интоксикации тирамом отмечено, что отсутствие коррекции, вызванных тирамом нарушений привело к усугублению состояния дисбиоза в виде увеличения колонизации толстой кишки условно-патогенными микроорганизмами.

Следует отметить, что у крыс при отсутствии коррекции нарушений показателей антиоксидантных свойств колоноцитов (группа «контроль (стандартный рацион)») не было зарегистрировано статистически достоверных изменений КАТ, СОД, МДА и ДК по отношению к группе «тирам 28 суток» (Табл. 4).

Таблица 4

Активность ферментов АОЗ и содержание продуктов ПОЛ в колоноцитах при применении витамина Е и облепихового масла

Table 4

Activity of antioxidant protection enzymes and content of lipid peroxidation products in colonocytes under vitamin E and sea buckthorn oil administration

Показатель	Тирам 28 сут.	Контроль (стандартный рацион)	Витамин Е	Облепиховое масло
КАТ (мккат/л)	$4,98 \pm 0,52$	$5,96 \pm 0,61$	$9,12 \pm 0,83^{**}$	$8,44 \pm 0,85^*$
СОД (у.е.)	$5,48 \pm 0,61$	$7,06 \pm 0,71$	$11,22 \pm 0,98^{***}$	$11,54 \pm 1,13^{***}$
МДА (ммоль/л)	$2,44 \pm 0,25$	$2,04 \pm 0,21$	$0,68 \pm 0,08^{***}$	$0,71 \pm 0,08^{***}$
ДК (у.е.)	$0,71 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,03^{***}$	$0,31 \pm 0,04^{***}$

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», ** $p < 0,01$ по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», *** $p < 0,001$ по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)». Note: * $p < 0,05$ compared with the control group (standard diet), ** $p < 0,01$ compared with the control group (standard diet), *** $p < 0,001$ compared with the control group (standard diet).

Коррекция витамином Е привела к увеличению количества облигатных представителей микробиоценоза толстой кишки – лактобактерий в 1,4 раза ($p < 0,05$) с $lg 4,27 \pm 0,45$ в группе «контроль (стандартный рацион)» до $lg 5,94 \pm 0,50$ в опытной группе (таблица 3). При применении витамина Е отмечено уменьшение численности условно-патогенных микроорганизмов: эн-

теробактеров, морганелл и ацинетобактеров в 1,5 раза ($p < 0,05$), 2 раза ($p < 0,001$) и 1,8 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Значения определяемого показателя в отношении других представителей микробиоценоза исследуемого биотопа не достигли статистической значимости.

В группе животных, получавших витамин Е, установлено достоверное снижение содержания МДА в 3 раза ($p < 0,001$), ДК

в 2,4 раза ($p < 0,001$) и увеличение активности ферментов АОЗ: активность каталазы повысилась с $5,96 \pm 0,61$ в контроле до $9,12 \pm 0,83$ в опытной группе (в 1,5 раза ($p < 0,01$)), а супероксиддисмутаза – с $7,06 \pm 0,71$ до $11,22 \pm 0,98$ (в 1,6 раза ($p < 0,001$)).

Согласно полученным результатам исследования, основной функцией витамина Е является защита клеток от свободных радикалов – антиоксидантная функция. Современные исследования также показывают, что витамин Е играет важную роль в регуляции активности ферментов, сигнальных путей и физиологических процессов [28].

Коррекция облепиховым маслом привела к достоверному снижению удельного содержания ряда условно-патогенных бактерий (Табл. 3). Количество микроорганизмов, принадлежащих роду *Enterobacter*, уменьшилось в 1,6 раза ($p < 0,01$) с $\lg 2,85 \pm 0,30$ в группе «контроль (стандартный рацион)» до $\lg 1,83 \pm 0,18$ в опытной группе. Число морганелл было в 2,3 раза ($p < 0,001$) ниже контрольных значений и составило $\lg 1,38 \pm 0,14$. Отмечено снижение содержания бактерий рода *Acinetobacter* в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (с $\lg 2,22 \pm 0,31$ до $\lg 1,13 \pm 0,12$).

При применении облепихового масла выявлено увеличение количества лактобактерий, бифидобактерий, эшерихий с нормальной и со сниженной ферментативной активностью, однако различия между значениями определяемых показателей в контрольной и опытной группах не достигли уровня статистической значимости.

Высокое содержание каротина, каротиноидов и токоферола в составе облепихового масла обеспечивает его выраженные антиоксидантные свойства. В качестве источников флавоноидов облепиховое масло играет роль в нейтрализации перекисных процессов на иницилирующей стадии [29].

Коррекция облепиховым маслом вызванных введением тирама нарушений привела к интенсификации процессов антиоксидантной защиты в ткани толстой кишки, что проявлялось в увеличении концентрации каталазы в 1,4 раза ($p < 0,05$)

(с $5,96 \pm 0,61$ в группе «контроль (стандартный рацион)» до $8,44 \pm 0,85$ в опытной группе) и супероксиддисмутаза в 1,6 раза ($p < 0,001$) (с $7,06 \pm 0,71$ до $11,54 \pm 1,13$) (Табл. 4). Снижение процессов ПОЛ в ткани толстой кишки на фоне применения антиоксиданта облепихового масла сопровождалось уменьшением концентрации МДА до $0,71 \pm 0,08$ против $2,04 \pm 0,21$ в контроле, то есть в 2,9 раза ($p < 0,001$). Содержание ДК оказалось ниже контрольных значений в 1,9 раза ($p < 0,001$), что составило $0,31 \pm 0,04$ против $0,60 \pm 0,06$ в группе «контроль (стандартный рацион)».

Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают наличие у облепихового масла выраженных антиоксидантных свойств.

Анализируя полученные в эксперименте данные, следует отметить, что при применении облепихового масла зарегистрировано достоверное изменение 3 из 15 (энтеробактерии, морганеллы, ацинетобактерии) представителей толстокишечного микробиоценоза, в то время как использование витамина Е привело к восстановлению 4 представителей из 15 исследуемых (лактобактерии, энтеробактерии, морганеллы, ацинетобактерии). При изучении состояния антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов также отмечено более выраженное действие витамина Е в отношении восстановления исследуемых показателей КАТ, СОД, МДА и ДК.

Заключение. Результаты, полученные в ходе проведенного эксперимента, показывают влияние тирама на состояние динамического равновесия микробиоценоза толстой кишки и биохимические показатели колоноцитов. А именно, субхроническая интоксикация тирамом привела к уменьшению количества облигатных представителей толстокишечного микробиоценоза (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки) на фоне повышенного содержания условно-патогенных микроорганизмов. В том числе, накапливающиеся в условиях дисбиоза токсины и продукты метаболизма условно-патогенных

бактерий способны запускать развитие адаптационного синдрома, о чем свидетельствует увеличение продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида). В то же время повышается количество активных форм кислорода, которые обладают повреждающим действием [7], в результате чего наблюдается снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы – декомпенсация антиоксидантной защиты макроорганизма.

Применение антиоксиданта витамина Е способствовало увеличению количества лактобактерий, а также уменьшению условно-патогенных представителей микробиома исследуемого биотопа. Использование антиоксиданта облепихового масла привело к снижению численности условно-патогенных бактерий в составе микробиоценоза толстой кишки и не оказывало ингибирующего влияния на состав облигатных симбионтов данного биотопа.

Использование витамина Е и облепихового масла в эксперименте способствовало активации ферментов антиоксидантной защиты в условиях снижения концентрации продуктов ПОЛ в колоноцитах.

Таким образом, высокая биологическая активность витамина Е и облепихового масла обеспечивает широкое применение данных антиоксидантов в качестве лекарственных средств и БАДов и имеет большие перспективы.

Информация о финансировании

Работа выполнена за счет средств Курского государственного медицинского университета.

Financial support

The study was carried out at the expenses of Kursk State Medical University.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*. 2018;24(4):392-400. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
2. Селиверстов ПВ, Ситкин СИ, Радченко ВГ и др. *Saccharomyces boulardii* модулирует состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;2:4-18.
3. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:432. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
4. Лазебник ЛБ, Конев ЮВ. Микробиота, дисбиоз и возраст-зависимые заболевания. *Клиническая геронтология*. 2020;26(1-2):43-50 DOI: <https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02043-050>
5. Шокиров Б, Халимова Ю. Антибиотик-индуцированный дисбиоз микробиоты кишечника крыс и резистентность к сальмонеллам. *Общество и инновации*. 2021;4:94-100.
6. Красникова ЕН, Данилова ЛА. Активность супероксиддисмутазы у детей, больных псориазом. *Медицина: теория и практика*. 2019;4:282-283.
7. Никитина ОА. Активность реакций липопероксидации – антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):124-132. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.14>
8. Максимова ВП, Усалка ОГ, Пацюркевич АА, и др. Влияние фунгицида тирама на сигнальные пути, вовлеченные в канцерогенез. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2020;10(3):100.
9. Королев ВА, Медведева ОА, Ряднова ВА, и др. Анализ объемов применения производных тирама в растениеводческом комплексе курской области. *Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2020;28(2):103-111. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-2310-2020-28-2-103-111>
10. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. М.; 2021.
11. Шевкопляс-Гурьева НА, Сивкова ГА. Применение пестицидов и их влияние на

окружающую среду и здоровье человека. Инновационная наука. 2020;12:15-16.

12. Иванова МК, Третьякова ЮД. Антиоксидантные препараты в хронофармакологическом подходе к терапии абстинентного синдрома. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021;4-2(55):143-146. DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-4-2-143-146>

13. Кулешова ОН, Теплый ДЛ, Теплый ДД. Коррекция α -токоферолом свободнорадикального дисбаланса крови и поведения пренатально стрессированных крыс. Журнал медико-биологических исследований. 2021;9(1):25-34. DOI: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z040>

14. Кукина ТП, Щербаков ДН, Генъш КВ, и др. Биоактивные компоненты эфирного экстракта древесной зелени облепихи *Hippophae rhamnoides* L. Химия растительного сырья. 2019;1:157-164. DOI: <https://doi.org/10.14258/j.srjm.2019014340>

15. Белов ДА. Химические методы и средства защиты растений в лесном хозяйстве и озеленении: учебное пособие для студентов. М.: МГУЛ; 2003.

16. Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Медицина»; 2005.

17. Ефимов БА, Кафарская ЛИ, Коршунов ВМ. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002;4:72-78.

18. Воробьев АА, Несвижский ЮВ, Богданова ЕА, и др. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника крыс. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;3:61-65.

19. Воробьев АА, Несвижский ЮВ, Богданова ЕА, и др. Особенности микробиоценоза пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;6:3-7.

20. Несвижский ЮВ, Богданова ЕА, Зверев ВВ, и др. Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;3:57-60.

21. Малихова ОА, Карасев ИА, Давыдкина ТС, и др. Кишечный микробиом и коло-

ректальный рак. Обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. 2019;10(4):45-51.

22. Багиров НС, Петухов ИН, Дмитриев НВ, и др. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2018;3s1:56-69 DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69>

23. Корниенко ЕА. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. Медицинский совет. 2020;10:92-100. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100>

24. Гурова НЕ, Сумная ДБ, Садова ВА. Изменения системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная система (ПОЛ-АОС) при лечении коксартроза препаратами гиалуроновой кислоты. Sciences of Europe. 2019;35:43-46.

25. Тобоев ГВ, Алиев КИ. Влияние Мелаксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в эксперименте при хроническом одонтогенном остеомиелите челюстей. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019;11(4):118-126. DOI: <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-118-126>

26. Исомадинова ГЗ, Бектемирова ЗО. Изменение интенсивности антиоксидантной и оксидантной систем в органах крыс с патологией печени. Forcipe. 2021;4(S1):476.

27. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396-425. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-05-05-2018-46-5-396-425>

28. Заболотнева АА, Шатова ОП, Микин ИЕ, и др. Регуляторная роль и потенциальные антиканцерогенные свойства некоторых активных форм витаминов и витаминоподобных веществ. Вопросы питания. 2022;91(1):53-64. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64>

29. Аверьянова ЕВ, Школьникова МН, Рожнов ЕД, и др. Исследование биологической активности флавоноидов облепихового шрота с применением специфических биотест-систем. Химия растительного сырья. 2020;4:235-241. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcpim.2020048859>

References

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*. 2018;24(4):392-400. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
2. Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG, et al. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;2:4-18. Russian.
3. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:432. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
4. Lazebnik LB, Konev YuV. Microbiota, dysbiosis and age-related diseases. *Clinical Gerontology*. 2020;26(1-2):43-50. Russian. DOI: <https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02043-050>
5. Shokirov B, Khalimova Yu. Antibiotic-induced rat gut microbiota dysbiosis and salmonella resistance. *Society and innovations*. 2021;4:94-100. Russian.
6. Krasnikova EN, Danilova LA. Super-oxide dismutase activity in children with psoriasis. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4:282-283. Russian.
7. Nikitina OA. Activity of Lipoperoxidation – Antioxidant Protection Reactions in Patients with HIV Infection (Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):124-132. Russian. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.14>
8. Maksimova VP, Usalka OG, Pat-syurkevich AA, et al. Influence of thiram fungicide on signaling pathways involved in carcinogenesis. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(3):100. Russian.
9. Korolev VA, Medvedeva OA, Ryad-nova VA et al. Analysis of Thiram derivatives use in plant complex of the Kursk region. *RUDN Journal of Ecology and Life Safety*. 2020;28(2):103-111. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-2310-2020-28-2-103-111>
10. State catalogue of pesticides and agro-chemicals permitted for use on the territory of the Russian Federation. Moscow; 2021. Russian.
11. Shevkoplyas-Gurieva NA, Sivkova GA. The use of pesticides and their impact on the environment and human health. *Innovatsionnaya nauka*. 2020;12:15-16. Russian.
12. Ivanova MK, Tretyakova YuD. Antiox-idant drugs in the chronopharmacological approach to the treatment of withdrawal symptoms. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2021;4-2(55):143-146. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-4-2-143-146>
13. Kuleshova ON, Teply DL, Teply DD. Correction of Free Radical Blood Imbalance and Behaviour in Prenatally Stressed Rats with α -Tocopherol. *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(1):25-34. Russian. DOI: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z040>
14. Kukina TP, Shcherbakov DN, Gensh KV, et al. Bioactive components of ethereal extract of wood greening sea buckthorn *Hippophae rhamnoides* L. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2019;1:157-164. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcpm.2019014340>
15. Belov DA. Chemical methods and means of plant protection in forestry and landscaping: a textbook for students. Moscow: MGUL; 2003. Russian.
16. Khabriev RU. Guidelines for the exper-imental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: OAO «Meditsina»; 2005. Russian.
17. Efimov BA, Kafarskaya LI, Korshunov VM. Modern methods for assessing the qualitative and quantitative indicators of intestinal and vaginal microflora. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2002;4:72-78. Russian.
18. Vorobyov AA, Nesvizhsky YuV., Bog-danova EA, et al. Study of the parietal microflora of rats intestines. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2005;3:61-65. Russian.
19. Vorobyov AA, Nesvizh YuV, Bog-danova EA, et al. Features of microbiocenosis of the parietal mucin of the rats gastrointestinal tract. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2005;6:3-7. Russian.
20. Nesvizhsky YuV, Bogdanova EA, Zverev VV, et al. Microbiocenosis of parietal murocm in gastrointestinal tract of rats with induced disbiosis. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2007;3:57-60. Russian.
21. Malikhova OA, Karasev IA, Davydkina TS, et al. Intestinal microbiome and colorectal cancer. Literature review. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2019;10(4):45-51. Russian.
22. Bagirov NS, Petukhov IN, Dmitriev NV, et al. Microbiome and cancer: is there a connection? Literature review. *Malignant Tumours*. 2018;3s1:56-69. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69>

23. Kornienko EA. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;10:92-100. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100>

24. Gurova NE, Sumnaya DB, Sadova VA. Changes in the system lipid peroxidation – antioxidant system (POL-AOS) in treating coxarthrosis with hyaluronic acid preparations. Sciences of Europe. 2019;35:43-46. Russian.

25. Toboev GV, Aliev KI. Effects of Melaxen on the indices of lipid peroxidation and antioxidant defence in experiment in chronic odontogenic osteomyelitis of jaws. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019;11(4):118-126. Russian. DOI: <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-118-126>

26. Isomadinova GZ, Bektemirova ZO. Changes in the intensity of the antioxidant and oxidant systems in the organs of rats with liver pathology. Forcipe. 2021;4(S1):476. Russian.

27. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):396-425. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-05-05-2018-46-5-396-425>

28. Zabolotneva AA, Shatova OP, Mikin IE, et al. Regulatory role and anticarcinogenic properties of certain vitamins' active derivatives and vitamin-like substances. Problems of Nutrition. 2022;91(1):53-64. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64>

29. Averyanova EV, Shkolnikova MN, Rozhnov ED, et al. Study of the biological activity of sea buckthorn meal flavonoids using specific biotest systems. Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2020;4:235-241. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcpim.2020048859>

Статья поступила в редакцию 29 марта 2022 г.
Поступила после доработки 12 июня 2022 г.
Принята к печати 27 августа 2022 г.

Received 29 March 2022

Revised 12 June 2022

Accepted 27 August 2022

Информация об авторах

Владимир Анатольевич Королев, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-4284>.

Ольга Анатольевна Медведева, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: olgafrida@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2889-155X>.

Вера Анатольевна Ряднова, ассистент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: veraan8@ya.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6957-7869>.

Алина Владимировна Шевченко, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: alina7227@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2261-1577>.

Оксана Викторовна Шеховцова, кандидат медицинских наук, врач-бактериолог ООО «ВитаЛаб», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: shehovcova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7046-3236>.

Иван Владимирович Королев, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-4311>.

Егор Владимирович Королев, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3324-8689>.

Information about the authors

Vladimir A. Korolev, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-4284>.

Olga A. Medvedeva, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Microbiology,

Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: olgafrida@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2889-155X>.

Vera A. Riadnova, Assistant at the Department of General Hygiene, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: veraan8@ya.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6957-7869>.

Alina V. Shevchenko, Cand. Sci. (Medicine), Assistant at the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: alina7227@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2261-1577>.

Oksana V. Shekhovtsova, Cand. Sci. (Medicine), Bacteriologist, VitaLab, Kursk, Russia, E-mail: shehovcova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7046-3236>.

Ivan V. Korolev, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-4311>.

Egor V. Korolev, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3324-8689>.