Check for updates

Российский
иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 399-402

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology /
Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 399-402

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ НОВОГО БИОСОЕДИНЕНИЯ

Забокрицкий Н.А.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Тематика заявленной публикации посвящена весьма актуальным вопросам в области иммунофармакологии по созданию новых биосоединений из группы пробиотиков и продуцируемых ими биологически активных веществ, а именно разработке нового гепатопротекторного фармакологического лекарственного средства с иммуномодулирующим действием. На сегодняшний день в области современной фармакологии и биотехнологии микроорганизмы сенной палочки являются перспективными и востребованными продуцентами для получения нового класса биосоединений – метабиотиков. Одним из ключевых преимуществ является отсутствие в их составе клеток, что позволяет существенно снизить иммунную нагрузку на макроорганизм с сохранением функционально-биологического потенциала. При этом весьма актуальными и далеко нерешенными остаются вопросы разработки, создания и конструирования медицинских иммунобиологических препаратов метабиотиков для применения в фармацевтической, медицинской и биотехнологической сферах. В работе использовали метаболиты, синтезируемые сенной палочкой, а именно штаммами *Bacillus subtilis* В-23хх, В-99хх1 и В-99хх2. В наших ранее проведенных исследованиях была показана безопасность и установлен существенный гепатопротективный эффект вышеуказанных штаммов, которые могут быть успешно использованы для конструирования современных гепатопиктов с гепатозащитными свойствами. При этом весьма актуальным остается неисследованная возможность системного иммунотропного действия этих метабиотических соединений. Важно отметить, что одновременное применение трех комплексов биологически активных веществ позволит обеспечить значимый потенцирующий иммунотропный фармакологический эффект. Цель исследования – на модели острого токсического гепатита у лабораторных животных экспериментально изучить иммунотропное действие нового биосоединения на показатели клеточного иммунитета. Острое токсического поражение печени воспроизводили на белых лабораторных крысах посредством разового перорального введения гепатотропного яда – четыреххлористого углерода. Новое биосоединение в виде суспензии вводили внутрижелудочно. В эксперименте давали оценку таким показателям, как количественное определение лимфоцитов и антителообразующих клеток, определение фагоцитарной активности и метаболической активности нейтрофилов периферической крови. В результате выполненных исследований

Адрес для переписки:

*Забокрицкий Николай Александрович
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: pharmusma@rambler.ru*

Address for correspondence:

*Nikolai A. Zabokritskiy
Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
106 Pervomayskaya St
Ekaterinburg
620049 Russian Federation
Phone: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: pharmusma@rambler.ru*

Образец цитирования:

*Н.А. Забокрицкий «Иммунофармакологические аспекты экспериментальной оценки нового биосоединения» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 399-402.
doi: 10.46235/1028-7221-17131-IAO*

*© Забокрицкий Н.А., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*N.A. Zabokritskiy "Immunopharmacological aspects of experimental evaluation of the new biocompound", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 399-402.
doi: 10.46235/1028-7221-17131-IAO*

*© Zabokritskiy N.A., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License*

DOI: 10.46235/1028-7221-17131-IAO

установлено, что предлагаемые гепатопротекторные биосоединения обладают иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: пробиотик, бациллы, острый токсический гепатит, биологически активные вещества, клеточный иммунитет, гепатопикты, гепатопротекторы

IMMUNOPHARMACOLOGICAL ASPECTS OF EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE NEW BIOCOMPOUND

Zabokritskiy N.A.

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The publication is devoted to very topical issues in the field of immunopharmacology on the creation of new bio compounds from the group of probiotics and biologically active substances produced by them, namely, the development of a new hepatoprotective pharmacological drug with an immunomodulatory effect. Today, in the field of modern pharmacology and biotechnology, microorganisms of the hay bacillus are promising and in-demand producers for obtaining a new class of bio compounds – metabiotics. One of the key advantages is the absence of cells in their composition, which significantly reduces the immune burden on the macroorganism while maintaining its functional and biological potential. At the same time, the issues of the development, creation and construction of medical immunobiological preparations of metabiotics for use in the pharmaceutical, medical and biotechnological fields remain very relevant and far unresolved. The metabolites synthesized by hay bacillus, namely *Bacillus subtilis* strains B-23xx, B-99xx1 and B-99xx2, were used in the work. In our earlier studies, the safety was demonstrated and a significant hepatoprotective effect of the above strains was established, which can be successfully used to construct modern hepatopicts with hepatoprotective properties. At the same time, the unexplored possibility of systemic immunotropic action of these metabiotic compounds remains very relevant. It is important to note that the simultaneous use of three complexes of biologically active substances will provide a significant potentiating immunotropic pharmacological effect. The aim of the study was to experimentally study the immunotropic effect of a new bio compound on cellular immunity using a model of acute toxic hepatitis in laboratory animals. Acute toxic liver damage was reproduced in white laboratory rats by single oral administration of a hepatotropic poison, carbon tetrachloride. The new bio compound was administered intragastrically in the form of a suspension. In the experiment, such indicators as quantitative determination of lymphocytes and antibody-forming cells, determination of phagocytic activity and metabolic activity of peripheral blood neutrophils were evaluated. As a result of the performed studies, it was found that the proposed hepatoprotective bio compounds also have an immunomodulatory effect.

Keywords: probiotic, bacilli, acute toxic hepatitis, biologically active substances, cellular immunity, hepatopicts, hepatoprotectors

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № 122020900136-4).

Введение

Медицинские иммунобиологические препараты – новый фармакологический класс лекарственных средств, наиболее многочисленную группу которых составляют синбиотики, эубиотики, пробиотики, пребиотики и метабиотики [1, 3, 5, 8]. В последние годы все больше внимания уделяются последнему поколению пробиотиков, получаемых из метаболитов. Известно, что биологически активные вещества микробиологического происхождения обладают функционально-биологическим потенциалом и могут являться основой для получения новых фармакологически активных препаратов гепатопротекторов с иммуномодулирующим эффектом [2, 4]. При этом отсутствие в их составе клеток позволяет существенно снизить иммунную нагрузку на макроорганизм с сохранением функционально-биологического потенциала. В наших ранее проведенных исследованиях были показана безопасность и установлен существенный гепатопротективный эффект вышеуказанных штаммов, которые могут быть успешно использованы для конструирования современных гепатопиктов с гепатозащитными свойствами [2, 5, 6]. При этом весьма актуальным остается неисследованная возможность системного иммунотропного дей-

ствия этих метабиотических соединений. Важно отметить, что одновременное применение трех комплексов биологически активных веществ позволит обеспечить значимый потенцирующий иммунотропный фармакологический эффект.

Цель исследования – дать экспериментальную оценку имуномодулирующим свойствам новых биосоединений.

Материалы и методы

Биологически активные вещества биосоединений получали в соответствии с общепринятыми в научной литературе методам [7]. Используя ВЭЖХ определяли качественный и количественный состав метабиотиков: протеиново-полисахаридный комплекс 0,22-0,34 мкг/мл; свободные аминокислоты и протеины 0,12-2,1 мкг/мл; пуриновые основания и пиримидиновые основания (аденин 0,22-0,24 мкг/мл; тимин 0,004-0,007 мкг/мл; гуанин 0,004-0,005 мкг/мл; урацил 0,016-0,017 мкг/мл), гексозамин 0,045-0,058 мкг/мл; соединения витаминов: рибофлавин 0,024 мкг/мл; тиамин 0,006 мкг/мл; пиридоксин 0,002 мкг/мл; антибиотические вещества 0,12-0,53%; прочие соединения < 4%. Объектами исследований были метаболиты микроорганизмов рода *Bacillus subtilis*, штаммы В-23хх, В-99хх1 и В-99хх2.

Модель острого печеночного повреждения осуществляли внутригастрально однократно 50% CCl_4 и воспроизводили на половозрелых беспородных крысах из расчета 0,1 г на 1 килограмм массы тела). Метаболиты вводили интрагастрально в течение 10 дней с момента формирования острого токсического гепатита. Наблюдение за животными осуществляли в течение 28 суток.

В дизайне настоящего исследования было задействовано 36 белых лабораторных беспородны крыс по 6 животных в группе:

I – биологически активные соединения микроорганизмов рода *Bacillus subtilis*, штаммы В-23хх, В-99хх1 и В-99хх2;

II – биологически активные соединения микроорганизмов рода *Bacillus subtilis*, штаммы В-23хх и В-99хх1;

III – биологически активные соединения микроорганизмов рода *Bacillus subtilis*, штаммы В-23хх и В-99хх2;

IV – препарат сравнения (урсодезоксихолевая кислота);

V – контрольная группа (без лечения);

VI – контрольная группа (интактные).

В эксперименте давали оценку таким показателям, как количественное определение лимфоцитов и антителообразующих клеток, определение фагоцитарной активности и метаболической активности нейтрофилов периферической крови.

Обработку результатов выполняли с использованием параметрического F-критерия, непараметрического W-критерия при уровне значимости $p < 0,05$. Нормальность распределения определяли методом Колмогорова–Смирнова.

Результаты и обсуждение

В результате выполненного эксперимента достоверно установлена иммунотропная активность всех исследуемых биосоединений. Так, в условиях воспроизведенной модели острого токсического повреждения печени регистрировали повышение всех факторов клеточного иммунитета. Прежде всего отмечали увеличение всех исследуемых факторов у V группы по сравнению с группой VI. Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов составило 4,2 раза, достигнув 65,4±0,41 опт. ед., а их способность поглощать нитросиним тетеразолий увеличилась в 1,9-кратном масштабе. Также было выявлено увеличение численности Т- и В-лимфоцитов: в 2,8 раза до $0,81\pm0,24 \times 106 \times см^{-3}$ и $0,69\pm0,12 \times 106 \times см^{-3}$ соответственно. Количество клеток, продуцирующих антитела, также возросло в 2,5 раза, достигнув $0,168\pm0,033 \times 106 \times см^{-3}$.

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) оценивали в динамике, в течение шести дней, которая в первых трех группах возрастала кратно в 8,1, 5,8 и 4,9 раз соответственно. При этом стоит отметить, что все это сопровождалось 5,3, 4,1 и 3,0-кратным увеличением количества Т- и В-лимфоцитов. Динамика увеличения количества этих клеток была на 12-14-е сутки эксперимента с возвращением показателей к исходным значениям на 28-е сутки. Причем более выраженные значения (в 3,2) раза были в группе, получавшей биологически активные соединения штаммов В-23хх, В-99хх1 и В-99хх2 по сравнению с остальными экспериментальными группами, и в 4,1 раза больше, по сравнению с группой контроля (урсодезоксихолевая кислота). Одновременно регистрировали изменение АОК, а именно повышение в 2,3 раза в группах I-III. Стоит отметить, что по истечению 14 дней эксперимента, ФАН и их поглотительная активность не возрастала, а имела тенденцию в иммуномодуляции до завершения всего срока эксперимента.

Выводы

Разработанное гепатопротекторное соединение стимулирует клеточный иммунитет, что подтверждается результатами проведенных исследований. Одновременное применение трех

комплексов биологически активных веществ позволяет достичь аддитивно-потенцирующий иммунотропный фармакологический эффект.

В результате выполненных исследований установлено, что предлагаемые гепатопротекторные биосоединения обладают иммуномодулирующим действием. Таким образом, весьма целесообразно рекомендовать разработанные новые биосоединения-метабиотики для создания новых и перспективных и безопасных фармакологических препаратов с иммуномодулирующим эффектами.

Список литературы / References

1. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции // Рецепт, 2019. Т. 22, № 2. С. 291-298. [Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arkhipova E.V., Filimonova O.Yu. Metabiotics as a natural development of a probiotic concept. *Retsept = Recipe, 2019, Vol. 22, no. 2, pp. 291-298.* (In Russ.)]

2. Забокрицкий Н.А. Оценка иммунотропного действия пробиотика бацилакт в составе трансдермальных терапевтических систем // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 20, № 2. С. 126-129. [Zabokritskiy N.A. Preclinical evaluation of immunotropic action of probiotics bacilack transdermal therapeutic system. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2017, 11, Vol. 20, no. 2, pp. 126-129.* (In Russ.)]

3. Забокрицкий Н.А. Принципиальные направления научных исследований по обоснованию и разработке новых иммунобиологических препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2018. Т. 81, № S. С. 85-86. [Zabokritskiy N.A. Principal directions of scientific research on the justification and development of new immunobiological drugs. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2018, Vol. 81, no. S, pp. 85-86.* (In Russ.)]

4. Забокрицкий Н.А., Сарапульцев П.А. Экспериментальное обоснование возможности создания нового метаболического препарата // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 3. С. 295-300. [Zabokritskiy N.A., Sarapultsev P.A. Experimental justification of the possibility of creating the new metabolic drug. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2018, Vol. 12, no. 3, pp. 295-300.* (In Russ.)]

5. Забокрицкий Н.А. Фармакологическая оценка иммунотропной активности нового гелевого метабиотика на факторы клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном моделировании термических ожогов кожи // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 125-132. [Zabokritskiy N.A. Pharmacological assessment of immunotropic activity of new gel metabiotic on cellular and humoral immunity in experimental modeled thermal skin burns. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 125-132.* (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-314-PAO.

6. Забокрицкий Н.А. Изучение цитопротекторных свойств метаболитов штамма *Bacillus subtilis* B-9909 на культуре выделенных гепатоцитов // Вестник уральской медицинской академической науки, 2022. Т. 19, № 3. С. 203-209. [Zabokritskiy N.A. Experimental evaluation of the cytoprotective effect of probiotic metabolites of *Bacillus subtilis* B-9909 strain on the culture of isolated hepatocytes. *Vestnik uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Acedemic Science, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 125-132.* (In Russ.)]

7. Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С., Булаева Г.В., Вертиев Ю.В., Винокуров А.Е., Горобец О.Б., Дарбеева О.С., Жиленков Е.Л., Зверьков Д.А., Иванова С.М., Иванова Т.С., Корн М.Я., Кривопалова Н.С., Лукин И.Н., Мельникова В.А., Нехорошева А.Г., Романова Ю.М., Сидоренко С.В., Скаженик В.Ю., Скала Л.З., Трухина Г.М. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований. СПб.: Лань, 2016. 588 с. [Labinskaya A.S., Blinkova L.P., Eshina A.S., Bulaeva G.V., Vertiev Yu.V., Vinokurov A.E., Gorobets O.B., Darbeeva O.S., Zhilenkov E.L., Zverkov D.A., Ivanova S.M., Ivanova T.S., Korn M.Ya., Krivopalova N.S., Lukin I.N., Melnikova V.A., Nekhorosheva A.G., Romanova Yu.M., Sidorenko S.V., Skazenik V.Yu., Skala L.Z., Trukhina G.M. General and Sanitary Microbiology with the Technique of microbiological research]. St. Petersburg: Lan, 2016. 588 p.

8. Lee N.K., Paik H.D., Kim W.S. Bacillus strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food Sci. Biotechnol., 2019, Vol. 28, no. 5, pp. 1297-1305.*

Автор:

Забокрицкий Н.А. *— д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия*

Author:

Zabokritskiy N.A., *PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation*

Поступила 24.03.2025
Отправлена на доработку 09.05.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 24.03.2025
Revision received 09.05.2025
Accepted 25.05.2025