

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ГЕЛЕВОГО МЕТАБИОТИКА НА ФАКТОРЫ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ КОЖИ

Забокрицкий Н.А.

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

Резюме. На экспериментальной модели термического ожога кожных покровов у лабораторных животных показано иммуностропное действие на факторы клеточного и гуморального иммунитета нового гелевого метабактериоцида, представляющий собой комплекс биологически активных веществ, продуцируемых штаммом ВКПМ *Bacillus subtilis B-3679* в составе трех гелевых транскутаных основ: тизоля, эфтидерма и кремнийтитанорганического глицерогидрогеля. Цель исследования — оценка иммуностропной активности нового гелевого метабактериоцида на факторы клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном моделировании термических ожогов кожи. Экспериментальное исследование проведено на 60 белых лабораторных крысах линии Wistar, массой 180-220 г. Объектом исследования был метабактериоцид, представляющий собой комплекс биологически активных веществ, продуцируемых штаммом ВКПМ *Bacillus subtilis B-3679* в составе трех гелевых транскутаных основ: тизоля, эфтидерма и кремнийтитанорганического глицерогидрогеля (КТГГ). В качестве контроля использовали зарегистрированную, стандартизированную противомикробную и ранозаживляющую мазь левосин. Полученные экспериментальные данные подтверждают эффективность использования исследуемых препаратов для лечения термических ожогов первой и второй степени, что выражается более быстрым уменьшением площади пораженного участка, по сравнению с подопытными животными, лечеными левосином. При оценке терапевтической эффективности экспериментальных образцов гелевых препаратов на основе метабактериоцида изучали их влияние на различные факторы клеточного и гуморального иммунитета на модели термического ожога кожи. Исследовали такие показатели, как фагоцитарная активность нейтрофилов крови и перитонеальных макрофагов, количественное содержание Т- и В-лимфоцитов, антителобразующих клеток и иммуноглобулинов различных классов. Было установлено, что у экспериментальных животных с воспроизведенными моделями травматических повреждений кожи наблюдается повышение уровня всех изучаемых показателей гуморального иммунитета. В большей степени возрастала концентрация иммуноглобулина М, цирку-

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 (922) 110-11-14.
E-mail: pharmusma@rambler.ru

Address for correspondence:

Zabokritskiy Nikolai A.
Institute of immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (922) 110-11-14.
E-mail: pharmusma@rambler.ru

Образец цитирования:

Н.А. Забокрицкий «Фармакологическая оценка иммуностропной активности нового гелевого метабактериоцида на факторы клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном моделировании термических ожогов кожи» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 125-132.
doi: 10.46235/1028-7221-314-PAO

© Забокрицкий Н.А., 2020

For citation:

Zabokritskiy N.A. "Pharmacological assessment of immunotropic activity of new gel metabiotic on cellular and humoral immunity in experimentally modeled thermal skin burns", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 125-132.
doi: 10.46235/1028-7221-314-PAO

DOI: 10.46235/1028-7221-314-PAO

лирующих иммунных комплексов и иммуноглобулина Е, а также исследуемых цитокинов. Увеличился уровень α -интерферона и рецепторного антагониста интерлейкина-1.

Таким образом, исследование гуморального статуса у подопытных животных, получавших испытуемые гелевые препараты на основе метабиотика при моделировании термических ожогов кожи, позволяет сделать заключение об их существенном влиянии на различные звенья как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Более выраженные эффекты отмечены для препаратов на основе метабиотика, содержащих тизоль и КТГГ.

В целом, на основании полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод о сравнительно высокой терапевтической эффективности исследуемых препаратов при лечении термических ожоговых ран кожных покровов у подопытных животных. Применение этих препаратов обеспечивало более раннее отторжение некротических масс, ускорение процессов регенерации, предупреждало развитие вторичной раневой инфекции при ожогах.

Ключевые слова: метабиотик, гелевая форма, иммуномодулятор, термический ожог, лечение, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет

PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF NEW GEL METABIOTIC ON CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN EXPERIMENTALLY MODELED THERMAL SKIN BURNS

Zabokritskiy N.A.

Institute of immunology and physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Thermal skin burns were experimentally modeled in laboratory animals revealed immunotropic effects of new gel metabiotic consisting of complex biological active substances produced by *Bacillus subtilis B-3679* strain as part of three gel transcutaneous bases: tizol, eftiderm and organosilicon glycerohydrogel on cellular and humoral immunity. The aim of the study was to evaluate immunotropic activity of a new gel metabiotic on cellular and humoral immunity in experimentally modeled thermal skin burns in 60 white laboratory Wistar rats, weighed 180-220 g, for metabiotic consisting of a complex biologically active substances produced by *Bacillus subtilis B-3679* strain containing the three gel transcutaneous bases: tizol, ephtiderm and organosilicon glycerohydrogel (KTGG). Registered, standardized antimicrobial and wound-healing ointment levosin was used as a control. The experimental data obtained confirm the effectiveness of using the drugs studied for treatment of first and second degree thermal burns revealed by faster decreased area of affected area compared to experimental animals treated with levosin. While evaluating therapeutic effectiveness of experimental samples of metabiotic-based gel preparations, their influence on various parameters of cellular and humoral immunity in modeled thermal skin burn was examined. We assessed phagocytic activity of blood neutrophils and peritoneal macrophages, quantified T and B lymphocytes, as well as antibody-forming cells and immunoglobulins of various classes. It was found that in experimental animals reproducing models of traumatic skin injuries, there is an increase in the level of all the studied parameters of humoral immunity. Concentration of immunoglobulin M, circulating immune complexes and immunoglobulin E, as well as various cytokines, increased larger. The level of α -interferon and the receptor antagonist interleukin-1 was elevated. Thus, the study of the humoral status of experimental animals that received test metabiotic-based gel preparations in modeled thermal skin burns, allows to conclude that they significantly influenced various arms both cellular and humoral immunity. More marked effects were observed for metabiotic-based drugs containing tizol and KTGG. In general, based on the experimental data we can conclude that the relatively high therapeutic effectiveness of examined drugs in the treatment of thermal skin burn wounds in experimental animals, use of which provided earlier removal of necrotic masses, accelerated regeneration processes, and prevented development of secondary wound infection in burns.

Keywords: metabiotic, gel form, immunomodulator, thermal burn, treatment, cellular immunity, humoral immunity

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН, № гос. регистрации АААА-А18-118020690020-1.

Введение

На сегодняшний день разработка новых фармакологических препаратов и лекарственных кандидатов, изучение специфических механизмов их действия на различных биологических моделях, экстраполяция фармакологических параметров на человека, доклиническое изучение безопасности созданных экспериментальных образцов являются актуальными задачами современного здравоохранения.

По данным отечественных и зарубежных авторов, весьма перспективной областью исследования представляется поиск новых биологически активных фармакологических веществ и выделенных метаболических соединений на основе пробиотических микроорганизмов, определение путей их практического применения для лечения ряда таких значимых заболеваний, как инфекционные и травматические поражения кожных покровов [1, 7].

Наметилась отчетливая тенденция снижения терапевтической эффективности многих противомикробных средств, особенно антибиотиков, за счет широкого распространения лекарственной устойчивости среди различных видов возбудителей, а также появления патогенных штаммов, обладающих полирезистентностью не только к традиционным, но и вновь синтезируемым антибиотическим препаратам. Все это значительно снижает эффективность лечения заболеваний инфекционного генеза.

В настоящее время все большую значимость приобретает проблема борьбы с воспалительными и гнойными заболеваниями кожных покровов и слизистых. По данным ряда авторов, неудовлетворительные результаты лечения таких поражений существенно возросли [2].

В этой связи целесообразным представлялось использование для лечения травматических и ожоговых поражений кожных покровов метабиотических препаратов на основе биологически активных веществ пробиотических штаммов, которые в настоящее время считаются наиболее адекватными и эффективными профилактическими и лекарственными средствами [1, 2, 3, 4].

Цель исследования – оценка иммунотропной активности нового гелевого метабиотика на факторы клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном моделировании термических ожогов кожи.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на 60 белых лабораторных крысах линии Wistar, массой 180-220 г. Объектом исследования был метабиотик, представляющий собой комплекс биологически активных веществ, продуцируемых штаммом ВКПМ *Bacillus subtilis B-3679* в составе трех гелевых транскутаных основ: тизоля, эфтидерма и кремнийтитанорганического глицерогидрогеля (КТГГ). В качестве контроля использовали зарегистрированную, стандартизованную противомикробную и ранозаживляющую мазь левосин.

Метабиотик был получен на основе биологически активных веществ (метаболиты) *Bacillus subtilis* штамма ВКПМ В-3679. Комплекс биологически активных веществ получали в лабораторных условиях по имеющимся в настоящее время в научной литературе рекомендациям [5].

Метаболиты выделяли из культуральной жидкости бактериальной культуры *Bacillus subtilis*, штамм ВКПМ В-3679, при его глубинном культивировании в среде, состоящей из соляно-кислотного гидролизата соевой муки или панкреатического гидролизата казеина. Культура в это время находилась в конце экспоненциальной фазы роста (16-18 часов культивирования).

Качественное и количественное содержание метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разделение проводили при комнатной температуре с использованием колонки Supelcosil™ LC-18 (250 × 4,6 мм, размер частиц – 5 мкм).

Химический состав выделяемых БАВ в среднем характеризовался следующими показателями: белково-полисахаридный комплекс – 250-300 мг/г⁻¹; (общее количество белка) свободные аминокислоты – 120-140 мг/г⁻¹; гексозамин – 40-50 мг/г⁻¹; пуриновые и пиримидиновые основания: аденин – 16-17 мг/г⁻¹, гуанин – 2-3 мг/г⁻¹, цитозин – 2-4 мг/г⁻¹, тиамин – 3-5 мг/г⁻¹, урацил – 12-14 мг/г⁻¹; водорастворимые витамины: пиридоксин (В₆) – 1,5 мг/г⁻¹, рибофлавин (В₂) – 1,7 мг/г⁻¹; ферментативный комплекс: активность протеолитических ферментов – 900-950 ед/г⁻¹, активность амилолитических ферментов – 1000-1100 ед/г⁻¹; антибиотики и антибиотикоподобные соединения – 0,1-0,5%; другие соединения – менее 5%.

Экспериментальный образец метабиотика содержал в своем составе метаболиты пробиотических бактериальных клеток сенной палочки – 3/5 масс % и гелевые основы – тизоль, эфтидерм,

кремнийтитанорганический глицерогидрогель (КТГГ).

Тизоль — гелевый препарат на основе глицеро-сольвата титана «тетракопан гидроксотетракис (окси-3,4-дигидроксипропил) титана с декан-1,2,3-тригидроксипропаном»: $Ti(C_3H_7O_3)_4 \times 10 C_3H_8O_3 \times 40H_2O$. Тизоль характеризуется широким спектром терапевтического действия, обладает противовоспалительным, противоотечным, противозудным, антисептическим действием; стимулирует регенерацию тканей и локальный кровоток. Для тизоля установлена высокая способность транскутанного проведения различных веществ через кожу и слизистые. Он хорошо сочетается со многими лекарственными средствами, повышает их активность и облегчает их транспортировку к патологическому очагу.

Эфтидерм — водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)-ортотитаната гидрохлорид: $20Ti[C_3H_7O_3]_4 \times 160 C_3H_8O_3 \times 940 H_2O \times 9 HCl$.

Представляет собой гель с сероватым или желтоватым оттенком со слабым специфическим запахом. Является проводником лекарственных средств через кожу и слизистые оболочки, обладает противовоспалительной, антиоксидантной и цитопротекторной активностью.

КТГГ — кремнийтитанорганический глицерогидрогель на основе глицератов кремния, состав которых отвечает формуле $2Si(C_3H_7O_3)_4 \times Ti(C_3H_7O_3)_4 \times 3H_8O_3 \times y H_2O$. Способствует нормальному развитию эпителиальных и соединительных тканей, биосинтезу коллагена, стимулирует метаболические процессы в коже, слизистых и костной ткани, обладает хорошо выраженными транскутантными свойствами. Гель серовато-белого цвета с бежевым оттенком [6].

С использованием лиофильно высушенного биокомпонента (бактериальных культур вышеприведенного штамма) и трех гелевых основ: тизоля, эфтидерма и кремнийтитанорганического глицерогидрогеля, а также с учетом существующих рекомендаций были получены экспериментальные образцы гелевых метабиотических препаратов.

Для изучения терапевтической эффективности экспериментальных образцов в качестве препарата сравнения использовали левосин. Левосин представляет собой мазь для наружного применения, содержащую левомецетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин, полиэтиленоксид. Оказывает противомикробное, местноанестезирующее, противовоспалительное и стимулирующее регенеративное действие. Препарат широко применяется в современной ме-

дицинской практике для лечения инфицированных ран кожи и слизистых различной этиологии (ожоги, раны, трудно заживающие язвы).

Экспериментальное изучение ранозаживляющих свойств экспериментальных образцов проводили на белых мышах в соответствии с требованиями методических указаний.

Для экспериментального воспроизведения модели термического ожога использовали инфракрасный нагреватель паяльной станции марки YaXunYX865D, который размещали на расстоянии 15 мм от кожи животного для формирования ожога II степени. Все манипуляции у животных проводили под эфирным наркозом.

Для оценки активности клеточных факторов неспецифического иммунитета экспериментальных животных получали клетки перитонеального экссудата белых мышей путем промывания брюшной полости забуференным изотоническим раствором объемом 8,0 см³. Полученный экссудат собирали в силиконизированные пробирки и дважды проводили отмывание клеток. Предварительно подсчитывали число макрофагов в камере Горяева, а также оценивали их жизнеспособность с помощью раствора метиленового синего.

Обогащение макрофагальной фракции перитонеального экссудата осуществляли посредством адгезии этих клеток на стеклянной поверхности. С этой целью клеточные суспензии разводили до концентрации 2×10^6 клеток в 1,0 см³ забуференным физиологическим раствором с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки и 0,03 %-ной глютаминной кислоты. Затем клетки культивировали на предметных стеклах в объеме 0,1 см³ при $(36 \pm 1)^\circ C$ в течение 50 мин. После культивирования неприлипшие клетки осторожно смывали изотоническим раствором. С помощью данного метода получали достаточно высокие концентрации макрофагов среди адгезированных клеток (до 90%).

Метаболическую активность фагоцитов определяли в НСТ-тесте [5]. В лунку плоского планшета вносили по 0,1 см³ клеточной суспензии и 0,05 см³ паранитросинего тетразолия в концентрации 2,0 мг \times см⁻³. После внесения всех реагентов смесь инкубировали при температуре $(36 \pm 1)^\circ C$ в течение 20 мин, промывали забуференным физиологическим раствором и дважды абсолютным этанолом, затем клетки разрушали внесением в каждую лунку 0,14 см³ раствора диметилсульфоксида. Полученные растворы фотометрировали на многоканальном спектрофотометре при длине волны 620 нм. Данные представляли в единицах оптической плотности.

Исследование фагоцитарной активности (ФА) нейтрофилов и моноцитов периферической крови, перитонеальных макрофагов (PM) осуществляли путем спектрофотометрии клеточной суспензии с добавлением соответствующих красителей (конго красный, нейтральный красный). Активность фагоцитов выражали в единицах оптической плотности.

Определение количества Т- и В-лимфоцитов периферической крови проводили в реакции розеткообразования с отмытыми эритроцитами ба-рана.

Процесс образования В-лимфоцитами анти-тел *in vivo* и *in vitro* исследовали в реакции локального гемолиза с последующим вычислением количества антителообразующих клеток (АFC) в селезенке по методу Каннигема и Эрне [5].

Гуморальный статус у экспериментальных групп животных при оценке терапевтической эффективности испытуемых препаратов определяли путем исследования следующих количественных показателей сыворотки крови: титр иммуноглобулинов М, $\text{мг} \times \text{см}^{-3}$; титр иммуноглобулинов G, $\text{мг} \times \text{см}^{-3}$; титр иммуноглобулинов А, $\text{мг} \times \text{см}^{-3}$; титр иммуноглобулинов Е, $\text{мг} \times \text{см}^{-3}$; титр α -интерферона (IFN α), $\text{пг} \times \text{см}^{-3}$; титр рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РА IL-1), $\text{пг} \times \text{см}^{-3}$; концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (СIC), опт. ед.

Количественное определение иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, IgE, IFN α и рецепторного антагониста IL-1 в сыворотке крови проводили с помощью тест-систем, основанных на классическом твердофазном методе иммуноферментного анализа на микропланшетах.

Количественное определение концентрации CIC проводили при помощи метода преципитации 3,5%-ным раствором полиэтиленгликоля. Количественное определение иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), IFN- α и рецепторного антагониста IL-1 в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетах. Забор материала для исследований (сыворотка крови) проводили на 1-е и 7-е сутки после начала лечения экспериментальными образцами испытуемых препаратов.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакетов компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA). Оценку нормальности распределения полученных данных проводили по методу Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали параметрический

F-критерий Фишера в зависимости от нормальности распределения данных. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты исследований показывают, что фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов (ФА PM) у животных контрольной группы (без лечения), в отличие от ФА PM, возросла в 2 раза по сравнению с интактной группой. В подопытных группах с применением препаратов метабиотик и тизоль, метабиотик и эфтидерм, а также левосин фагоцитарная активность была незначительной. В подопытной группе животных, где применялся препарат метабиотик и КТГГ, фагоцитарная активность PM возросла примерно в 2 раза по сравнению с контрольной группой без лечения и в 3 раза – по сравнению с интактной группой.

При определении НСТ-теста у животных всех исследуемых групп также наблюдали в целом повышение фагоцитарной активности во всех случаях, в сравнении с контролем.

Полученные данные показали значительное снижение содержания Т- и В-лимфоцитов у животных контрольной группы, не получавших лечение испытуемыми препаратами, по сравнению с интактной группой (в 1,5-4,0 раза). Напротив, в крови опытных групп животных отмечалось повышение содержания Т- и В-лимфоцитов: при применении препаратов метабиотик и тизоль и метабиотик и эфтидерм – в 1,8 раза, при применении препарата метабиотик и КТГГ – в 3 раза. В группе животных, получавших препарат левосин, отмечалось первоначальное повышение содержания Т и В (в 1,8 раза) по сравнению с интактной группой, с дальнейшим снижением до нормальных пределов.

При оценке количества антителообразующих клеток (АFC) были получены следующие данные. На 7-е сутки наблюдения как в контрольной группе животных (без лечения), так и у интактных животных было отмечено незначительное повышение концентрации АFC. В опытных группах животных, получавших исследуемые препараты метабиотик и тизоль, метабиотик и КТГГ, содержание АFC повысилось менее значительно, чем в группе экспериментальных животных, для лечения которых использовали с применением метабиотик и эфтидерм. В опытной группе с применением препарата сравнения содержание АFC в крови животных снижалось.

Полученные данные свидетельствуют, что в контрольной группе животных (без лечения) с воспроизведенной моделью термических ожогов кожи, по сравнению с интактной группой животных, на 1-е сутки отмечалось повышение всех изучаемых показателей гуморального иммунитета. Так, концентрация IgM увеличилась в 2 раза, IgE – в 3,5 раза, IFN α – в 1,5 раза, рецепторного антагониста интерлейкина-1 – в 3 раза, СИС – в 2 раза. Титр IgA и IgG увеличился незначительно.

На 7-е сутки наблюдения в контрольной группе животных с термическими ожогами кожи (без лечения) отмечалось увеличение титра IgA в 2,5 раза на фоне снижения концентраций IgM и СИС до нормальных величин. Показатели титров IgG и исследуемых цитокинов оставались на уровне значений, определенных на 1-е сутки после воспроизведения модели термических ожогов кожи в контрольной группе животных, не получавших лечение.

На 1-е сутки после начала лечения испытуемыми образцами на основе метабиотика наблюдали увеличение титра IgM во всех группах подопытных животных в 2,5-3 раза. Так, в группе подопытных животных, получавших препарат метабиотик и тизоль, концентрация IgM была наибольшей – $5,78 \pm 0,22$ мг \times см $^{-3}$, а в группе подопытных животных, получавших препарат метабиотик и эфтидерм, наименьшей – $5,60 \pm 0,34$ мг \times см $^{-3}$. В группе животных, получавших препарат сравнения левосин, титр IgM определяли на уровне $5,44 \pm 0,26$ мг \times см $^{-3}$, что значительно ниже, чем в других экспериментальных группах.

Увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови подопытных животных совпадало с увеличением титра IgM. Наибольшая концентрация СИС была отмечена в группе животных, получавших препарат метабиотик и тизоль – $0,33 \pm 0,02$ опт. ед., а наименьшая – в группе подопытных животных, получавших препарат метабиотик и эфтидерм – $0,28 \pm 0,02$ опт. ед.

Полученные экспериментальные данные влияния лечения испытуемыми препаратами на количественное изменение показателей гуморального иммунитета при моделировании термических ожогов кожи у экспериментальных животных свидетельствуют, что на 1-е сутки после начала лечения при воспроизведении модели термических ожогов кожи у подопытных групп животных, получавших испытуемые препараты, титр IgA оставался практически равным нормальным значениям, а титр IgG увеличился не-

значительно. Титр IgE во всех подопытных группах животных увеличился в 2 раза (до величины $0,22 \pm 0,04$ мг \times см $^{-3}$).

Исследование количественного содержания цитокинов в сыворотке крови подопытных животных на 1-е сутки от начала аппликации испытуемых препаратов показало высокие значения титра IFN α во всех без исключения группах подопытных животных. Наиболее высокий показатель концентрации IFN α был определен в группе, получавшей препарат метабиотик и тизоль ($39,3 \pm 1,4$ пг \times см $^{-3}$), менее выраженное увеличение титра IFN α наблюдалось в группе подопытных животных, получавших препарат метабиотик и КТГГ ($33,3 \pm 1,4$ пг \times см $^{-3}$). В группе подопытных животных, получавших левосин, определяли титр IFN α , равный $37,3 \pm 1,4$ пг \times см $^{-3}$. Концентрация рецепторного антагониста IL-1 была увеличена в большей степени в группе подопытных животных, получавших препарат метабиотик и тизоль ($5,7 \pm 1,2$ пг \times см $^{-3}$), и в меньшей степени – в группе животных, получавших препарат метабиотик и КТГГ ($5,2 \pm 1,2$ пг \times см $^{-3}$). Величина титра рецепторного антагониста IL-1 в группе подопытных животных, получавших левосин, была выше, чем в группах животных, получавших препараты на основе метабиотика, – $5,9 \pm 1,2$ пг \times см $^{-3}$.

Через 7 суток после начала аппликации испытуемых образцов препаратов наблюдалось снижение титра иммуноглобулина М и ЦИК до нормальных величин во всех группах экспериментальных животных, а также повышение в сыворотке крови концентрации IgA в 1,5-2 раза (в большей степени в группе животных, получавших препарат метабиотик и тизоль, – $1,68 \pm 0,14$ мг \times см $^{-3}$, и в меньшей степени в группе животных, получавших препарат метабиотик и КТГГ, – $1,49 \pm 0,15$ мг \times см $^{-3}$). В группах подопытных животных, получавших левосин и метабиотик и эфтидерм, концентрация сывороточного IgA была примерно одинаковой – $1,54 \pm 0,12$ мг \times см $^{-3}$ и $1,52 \pm 0,12$ мг \times см $^{-3}$ соответственно.

На 7-е сутки от начала лечения концентрация IgG во всех группах подопытных животных имела тенденцию к снижению до нормальных величин, но оставалась достаточно высокой в группах животных, получавших препараты метабиотик и тизоль ($9,6 \pm 1,3$ мг \times см $^{-3}$), и в группе животных, получавших препарат метабиотик и КТГГ ($9,2 \pm 1,2$ мг \times см $^{-3}$).

Титр IgE в группах экспериментальных животных имел тенденцию к нарастанию – увеличивался в 3 раза, по сравнению с нормальными показателями, до величины $0,38 \pm 0,03$ мг \times см $^{-3}$,

что ниже определенного титра IgE в контрольной группе животных, не получавших лечение, — $0,46 \pm 0,03 \text{ мг} \times \text{см}^{-3}$.

Титр исследуемых цитокинов в группах подопытных животных, леченных гелевыми метабиотическими препаратами, и в группе животных, леченных левосином, на 7-е сутки наблюдения имел тенденцию к снижению.

Обсуждение

Экспериментальные данные подтверждают эффективность использования исследуемых препаратов для лечения термических ожогов первой и второй степени, что выражается более быстрым уменьшением площади пораженного участка по сравнению с подопытными животными, лечеными левосином.

При оценке терапевтической эффективности гелевых препаратов на модели термических ожогов кожи изучали их влияние на различные факторы клеточного и гуморального иммунитета. Исследовали такие показатели, как фагоцитарная активность нейтрофилов крови и перитонеальных макрофагов, количественное содержание Т- и В-лимфоцитов, антителобразующих клеток и иммуноглобулинов различных классов.

Было установлено, что у экспериментальных животных с воспроизведенными моделями травматических повреждений кожи наблюдается повышение уровня всех изучаемых показателей гуморального иммунитета. В большей степени возрастала концентрация IgM, циркулирующих иммунных комплексов и IgE, а также исследуемых цитокинов. Увеличивался титр IFN α и рецепторного антагониста IL-1.

Заключение

Исследование гуморального статуса подопытных животных, получавших испытываемые препараты при воспроизведении у лабораторных животных модели термических ожогов кожи, позволяет сделать заключение о наличии у них иммуномодулирующего воздействия.

Более выраженные эффекты отмечены для препаратов на основе метабиотика, содержащих тизоль и КТГГ, что выявлено также при их сравнении с препаратом левосином.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об иммуномодулирующей эффективности исследуемых препаратов и подтверждают возможность их использования для лечения термических ожогов кожных покровов у подопытных животных.

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. 2, № 22. С. 291-298. [Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arkhipova E.V., Filimonova O.Yu. Metabiotics as a natural development of the probiotic concept. *Retsept = Prescription*, 2019, Vol. 2, no. 22, pp. 291-298. (In Russ.)]
2. Забокрицкий Н.А. Оценка иммуностропного действия пробиотика бацилакт в составе трансдермальных терапевтических систем // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, № 2. С. 126-129. [Zabokritskiy N.A. Preclinical evaluation of immunotropic action of probiotics bacilact transdermal therapeutic system. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, 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. С. 85-86. [Zabokritskiy N.A. Principal directions of scientific research on the justification and development of new immunobiological drugs. *Ekspериментalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, 2018, Vol. 81, pp. 85-86. (In Russ.)]
4. Забокрицкий Н.А., Сарапульцев П.А. Экспериментальное обоснование возможности создания нового метаболического препарата // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 3, № 12. С. 295-300. [Zabokritskiy N.A., Sarapultsev P.A. Experimental substantiation of the possibility of creating a new metabolic drug. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 3, no. 12, pp. 295-300. (In Russ.)]
5. Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С., Булаева Г.В., Вертиев Ю.В., Винокуров А.Е., Горобец О.Б., Дарбева О.С., Жиленьков 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., Скаженник 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.]

6. Khonina T.G., Ivanenko M.V., Shadrina E.V., Chupakhin O.N., Safronov A.P. Features of silicon- and titanium-polyethylene glycol precursors in sol-gel syntesis of new hydrogels. *J. Mater. Chem. B*, 2015, Vol. 3, no. 27, pp. 5490-5500.

7. 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 Research Associate, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 08.06.2020

Принята к печати 01.07.2020

Received 08.06.2020

Accepted 01.07.2020