

УДК: 612.015.31:636.2+636.2.087.72

**ВЛИЯНИЕ АЗОТНОКИСЛОГО ЛАНТАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК****Искандарова Салмиханум Самурхановна**

Старший научный сотрудник лаборатории хронических инфекций  
ФГБНУ Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко  
Российской академии наук, г. Москва  
e-mail: i-vica@mail.ru

**Ездакова Ирина Юрьевна**

Доктор биологических наук, главный научный сотрудник  
ФГБНУ Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко  
Российской академии наук, г. Москва  
e-mail: ezdakova.i@viev.ru

**Федоров Андрей Иванович**

Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией  
ФГБНУ Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко  
Российской академии наук, г. Москва  
e-mail: viev-epi@mail.ru

**Искандаров Марат Идрисович**

Доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник  
ФГБНУ Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко  
Российской академии наук, г. Москва  
e-mail: m-iskandarov@mail.ru

**Захарова Ольга Ивановна**

Кандидат ветеринарных наук  
ФГБОУ ВО Арктический государственный агротехнологический университет  
г. Якутск, Россия  
e-mail: olgazakharova81@mail.ru

**Аннотация.** При испытании новых лекарственных средств для защиты животных большое внимание уделяется изучению безопасности их применения. Все большее внимание уделяется использованию редкоземельных металлов в частности лантаноидов в

области медицины и ветеринарии. Сфера применения лантаноидов очень обширна. В данной статье представлены результаты изучения иммунологической безопасности применения азотнокислого лантана в качестве одного из компонентов присутствующих в защитно-профилактического средства предназначенном для лечения и профилактики маститов у коров. Изучены свойства азотнокислого лантана (АКЛ) производства «Центра технологий Лантан». АКЛ проявляет небольшую адьювантную активность при одновременном введении с ЭБ. В течение месяца после введения АКЛ не наблюдалось существенных изменений в иммунологической реактивности в ответ введение эритроцитов. Фагоцитарную активность макрофагов определяли через 24 и 72 часа после введения АКЛ в дозе 20 мкг оценивая интенсивность поглощения частиц туши фагоцитирующими клетками перитонеального экссудата. Изучена поликлональная активность АКЛ.

**Ключевые слова:** азотнокислый лантан (АКЛ), гуморальный и клеточный иммунный ответ, антителообразующие клетки (АОК), иммунологическая реактивность.

## THE EFFECT OF LANTHANUM NITRATE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF IMMUNOCOMPETENT CELLS

### **Salmikhanum S. Iskandarova**

Senior Researcher at the Laboratory of Chronic Infections

All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko (Federal Scientific Center), Moscow, Russia

e-mail: i-vica@mail.ru

### **Irina Yu. Ezdakova**

Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher

All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko (Federal Scientific Center), Moscow, Russia

e-mail: ezdakova.i@viev.ru

### **Andrey I. Fedorov**

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory

All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko (Federal Scientific Center), Moscow, Russia

e-mail: viev-epl@mail.ru

### **Marat I. Iskandarov**

Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Officer

All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko (Federal Scientific Center), Moscow, Russia

e-mail: m-iskandarov@mail.ru

**Olga I. Zakharova**

Candidate of Veterinary Sciences

Arctic State Agrotechnological University

Yakutsk, Russia

e-mail: olgazakharova81@mail.ru

**Abstract.** When testing new medicines for animal protection, much attention is paid to studying the safety of their use. Increasing attention is being paid to the use of rare earth metals, in particular lanthanides, in the field of medicine and veterinary medicine. The scope of application of lanthanides is very extensive. This article presents the results of studying the immunological safety of the use of lanthanum nitrate as one of the components present in a protective and prophylactic agent intended for the treatment and prevention of mastitis in cows. The properties of lanthanum nitric acid (ACL) produced by the Lanthanum Technology Center have been studied. ACL exhibits little adjuvant activity when administered concomitantly with EB. Within a month after the administration of ACL, there were no significant changes in immunological reactivity in response to the administration of erythrocytes. The phagocytic activity of macrophages was determined 24 and 72 hours after administration of ACL at a dose of 20 mcg by evaluating the intensity of absorption of carcass particles by phagocytic cells of peritoneal exudate. The polyclonal activity of ACL has been studied.

**Ключевые слова:** lanthanum nitrate, humoral and cellular immune response, antibody-forming cells (AOC), immunological reactivity.

**Введение**

Известно, что применение многих биологически активных соединений вызывает функциональную перестройку организма из-за включения различных регуляторных механизмов. Эти изменения могут носить выраженный и длительный характер, приводить в ряде случаев к серьезным нарушениям нормального функционирования и взаимодействия отдельных иммунокомпетентных клеток, аллергии организма, снижению сопротивляемости к патогенным микроорганизмам.

При испытании новых лекарственных средств для защиты животных большое внимание уделяется изучению безопасности их применения. Наряду с определением реактогенности, пирогенности, токсичности, специфичности и длительности воздействия, в обязательном порядке проводится изучение иммунологической безопасности действующего вещества и препарата в целом.

В последнее время все большее внимание уделяется использованию редкоземельных металлов в частности лантаноидов в области медицины и ветеринарии. Сфера применения лантаноидов очень обширна. Их уникальные свойства находят все новые области применения [1,2]. Использование лантана в качестве естественного регулятора биохимических процессов, протекающих в

живом организме, имеет широкие перспективы как в научных исследованиях, так и в разработке новых лекарственных средств для медицины и ветеринарии.

Фармакологические и биологические свойства лантана и лантановидов широко изучаются, однако до настоящего времени многие аспекты его влияния на биологические объекты еще не выяснены.

Нашей **целью** являлось изучение иммунологической безопасности применения азотнокислого лантана в качестве одного из компонентов, присутствующих в защитно-профилактических средствах, предназначенном для лечения и профилактики маститов у коров.

#### **Материалы и методы исследования**

Изучали свойства азотнокислого лантана (АКЛ) производства «Центра технологий Лантан». В работе использовали белых мышей весом 19-29 грамм, которым вводили АКЛ в дозе 20 мкг. Эксперименты проводили по методикам, рекомендованным для изучения новых биологически активных препаратов: «Порядок и методы контроля иммунологической безопасности вакцин. Общие методические принципы», 1989 г. и «Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» 2005 г.

#### **Результаты и обсуждения**

Влияние АКЛ на гуморальный и клеточный иммунный ответ к эритроцитам барана. Состояние иммунной системы животных оценивали по их способности развивать иммунный ответ на классический тест-антиген -эритроциты барана (ЭБ) в разные сроки после введения АКЛ. Через 1,2,3,4 недели после введения АКЛ, а также одновременно с введением мышам внутрибрюшинно вводили ЭБ в дозе  $5 \times 10^6$ . Контрольным животным в эти же сроки вводили физиологический раствор. На 4 сутки после введения ЭБ методом локального гемолиза в геле агарозы определяли количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенках мышей которым вводили АКЛ и физиологический раствор.

Таблица 1

#### **Содержание АОК к ЭБ в различные сроки после введения АКЛ**

Время после введения АКЛ	Количество АОК на селезенку М ± м	
	АКЛ	Физ. раствор
Одновременно с ЭБ	319 ± 35 (20)	213 ± 36 (19)
Через 1 неделю	216 ± 34 (19)	222 ± 42 (18)
Через 2 недели	198 ± 36 (17)	160 ± 30 (20)
Через 3 недели	280 ± 46 (19)	173 ± 20 (18)
Через 4 недели	170 ± 31 (17)	258 ± 36 (19)

Примечание: в скобках указано количество животных.

Полученные результаты свидетельствуют, что АКЛ проявляет небольшую адьювантную активность при одновременном введении с ЭБ. В течение месяца

после введения АКЛ не наблюдается существенных изменений в иммунологической реактивности в ответ введение эритроцитов. Количество АОК у мышей, получивших в указанные сроки до введения АКЛ физиологический раствор, колеблется от 160 до 260 на селезенку, а у животных, которым вводили в эти же сроки АКЛ - от 170 до 280, что не выходит за рамки обычных экспериментальных колебаний числа АОК при иммунизации мышей ЭБ.

Таким образом, введение АКЛ мышам в течение срока одного месяца не вызывало изменение уровня гуморального иммунного ответа на гетерологичный антиген - ЭБ.

Фагоцитарную активность макрофагов определяли через 24 и 72 часа после введения АКЛ в дозе 20 мкг, оценивая интенсивность поглощения частиц туши фагоцитирующими клетками перитонеального экссудата. Для этого опытным и контрольным (получившим физиологический раствор) животным вводили внутривентрально по 2 мл 0,1% взвеси туши и через 10 минут собирали перитонеальный экссудат, в котором подсчитывали концентрацию ядросодержащих клеток и процент клеток, захвативших частицы туши. Клетки перитонеального экссудата 3-хкратно отмывали и лизировали дистиллированной водой, после чего определяли оптическую плотность лизата на спектрофотометре. На основании полученных данных рассчитывали фагоцитарный индекс, как отношение величин оптической плотности лизата к концентрации фагоцитов, характеризующий фагоцитарную активность отдельной фагоцитирующей клетки перитонеального экссудата. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Исследование фагоцитарной активности макрофагов брюшной полости

Вещество	Количество животных	Концентрация КПЭ $10^{x6}$ /мл	Количество макрофагов %	Фагоцитарный индекс
Физ. раствор 24 часа	22	1,3±0,45	22,4±1,4	0,46±0,04
АКЛ 24 часа	23	2,2±0,45	36,0±1,1	0,72±0,03
Физ. раствор 72 часа	20	1,2±0,17	23,8±1,5	0,55±0,05
АКЛ 72 часа	17	1,4±0,28	25,1±1,4	0,61±0,04

В результате проведенных исследований в опытной группе по сравнению с контрольной через 24 часа наблюдалось повышение количества макрофагов и фагоцитарного индекса на 69 и 63% соответственно. Через 72 часа после введения АКЛ разница в количестве макрофагов и фагоцитарного индекса у животных опытной и контрольной групп была статистически не достоверна.

*Изучение поликлональной активности АКЛ.* При применении биологически активных соединений возможно проявление признаков аутосенсibilизации

организма и развитие аутоиммунных заболеваний. В основе этого процесса может лежать, в частности, появление активно пролиферирующих клонов лимфоидных клеток, вырабатывающих антитела к тканям собственного организма.

В связи с этим изучали возможность превращения В-лимфоцитов животных, находящихся под воздействием АКЛ, в антителопродуцирующие клетки, определяя уровень АОК к ЭБ и ЭБ сенсibilизированным тринитробензосульфоновой кислотой (ТНБС), у мышей на 3 сутки после однократного введения АКЛ.

Таблица 3

#### Количество спонтанных АОК к ЭБ и ТНБС-ЭБ у животных

Вещество	Количество животных	ЭБ		ТНБС-ЭБ	
		АОК/сел	индекс стимуляции	АОК/сел	индекс стимуляции
Физ.раствор	20	60 $\pm$ 10	-	1043 $\pm$ 67	-
АКЛ	20	82 $\pm$ 12	1,23 $\pm$ 0,22	1378 $\pm$ 85	1,36 $\pm$ 0,08

Результаты, представленные в таблице 3, показывают, что АКЛ обладает небольшой поликлональной активностью, вызывая незначительное повышение уровня АОК к обоим тестируемым антигенам.

#### Заключение

Таким образом, изучение влияния азотнокислого лантана на некоторые иммунные реакции организма экспериментальных животных, проведенные на уровне оценки интегральных показателей гуморального и клеточного иммунитета, не выявило существенных сдвигов в функционировании иммунной системы. Использование азотнокислого лантана в составе препаратов существенно не повышает нагрузку на иммунную систему организма и может использоваться в лечебно-профилактических препаратах.

#### Литература

1. Барашков Г.К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника. // Изд.: БИНОМ 2011. 512 с.
2. Биологическая роль лантанидов / Верховая О.А., Сорока В.Р. // Успехи современной биологии. 1980. Т.90. 3(6). - С. 365-381.