

УДК 616-006:661.847

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ ЦИНКА

Биканасов С.И., Сафиуллина И.Р., Газдалиева Л.М.

Научный руководитель: Князева О.А.

*ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет,
Уфа, e-mail: luiza_doc@mail.ru*

Цинк входит в состав жизненно необходимых микроэлементов II подгруппы, оказывающих выраженное действие на естественные киллерные клетки (ЕК), что связано с их способностью активировать цАМФ-зависимую и кальмодулин-зависимую протоонкогенную депрессию генома. Механизм влияния цинка на опухолевые клетки состоит в том, что он способен непосредственно изменять структуру Ja-антигенов на поверхности клеток линии BW-5147, стимулировать ЕК-активность в отношении клеток-мишеней опухолевой линии YAC-1, а также повышать продукцию клетками селезенки γ -интерферона, стимулирующего ЕК. Показано, что ионы цинка (II) индуцируют экспрессию белков-металлопротеинов и белков-иммуофилинов, которые реализуют защиту лимфоцитов от разнообразных токсических воздействий, а также являются сильнейшими иммуногенами для Т-лимфоцитов, участвуя в стимуляции экспрессии поверхностных антигенов карциномы, что увеличивает подверженность опухолевых клеток-мишеней ЕК-лизису.

Ключевые слова: цинк, раковые клетки, естественные киллерные клетки (ЕК)

MECHANISM OF ANTITUMOR ACTION OF ZINC COMPOUNDS

Bikanasov S.I., Safiullina I.R., Gazdalieva L.M.

Scientific adviser: Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: luiza_doc@mail.ru

Zinc is part of the vital microelements of the subgroup, which have a pronounced effect on natural killer cells (EC), which is related to their ability to activate cAMP-dependent and calmodulin-dependent protooncogenic genome depression. The mechanism of the effect of zinc on tumor cells is that it is able to directly change the structure of Ja-antigens on the surface of the cells of the BW-5147 line, stimulate the EK activity against the target cells of the YAC-1 tumor line, and also increase the production of spleen γ -interferon, stimulating the EC. It has been shown that zinc (II) ions induce the expression of metallothionein proteins and immunophyllin proteins that protect lymphocytes from various toxic effects and are the strongest immunogens for T lymphocytes by participating in stimulating the expression of surface carcinoma antigens, which increases the susceptibility of tumor cells targets of EC lysis.

Keywords: zinc, cancer cells, natural killer cells (EC)

В организме человека функционируют две системы иммунного надзора: клеточный иммунитет, обусловленный тимусзависимыми лимфоцитами (Т-лимфоциты), макрофагами и др. клетками, а также гуморальный иммунитет, ключевыми молекулами которого являются иммуноглобулины, продуцируемые В-клетками.

К иммуномодулирующим средствам, являющимся в определенной степени онкопротекторами, относятся некоторые микроэлементы (селен, цинк, йод и другие). В укреплении защитных функций организма активно участвуют ионы цинка (II), поддерживая функцию центрального звена иммунитета – вилочковой железы, обеспечивая сохранение активности защитных функций клеточного иммунитета, так как отвечает за процесс созревания лимфоцитов. Соединение цинка с глюконовой кислотой стимулирует продукцию антител и комплексов Cq-IgG [1].

Показано, что при развитии онкологических заболеваний в крови больных снижается содержание цинка, что дает основание использовать его введения в терапии рака для повышения уровня цинка в злокачественных клетках. Т.е. ионы цинка участвуют в качестве важного агента цитотоксического / опухолевого супрессора при онкологических заболеваниях. Например, уровень клеточного цинка заметно снижается при раке предстательной железы, т.к. нормальная концентрация цинка в эпителиальных клетках предстательной железы является цитотоксичной в злокачественных клетках. Данный феномен наблюдается и при других формах рака, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, рак яичников и т.д. Поэтому введение цинка в качестве потенциального химиотерапевтического агента дает возможность эффективного лечения [6].

В Техасском университете показано, что добавки цинка могут значительно ингибировать пролиферацию раковых клеток пищевода. Однако до сих пор не было полностью понято, почему цинк обладает способностью предотвращать рак в пищеводе. В этом исследовании группа во главе с Зуи Пан, адъюнкт-профессором сестринского дела в Колледже медсестер и медицинских инноваций UTA и известным исследователем рака пищевода, обнаружила, что цинк селективно останавливает рост раковых клеток, но не нормальные эпителиальные клетки пищевода. Результаты этого исследования были опубликованы в *FASEB Journal*, официальном журнале Федерации американских обществ по экспериментальной биологии.

По словам Национального института рака, рак пищевода является шестым из ведущих причин смертности от рака человека во всем мире. В 2016 году в Соединенных Штатах было зарегистрировано почти 16 000 случаев смерти от рака пищевода. Средняя пятилетняя выживаемость составляет менее 20 процентов.

«Дефицит цинка был обнаружен у многих больных раком», – сказал Пан, чье исследование финансировалось частично за счет гранта исследований Национального института здоровья – Национального института рака. Как клинические данные, так и исследования на животных показали, что этот микроэлемент очень важен для профилактики рака. Цинк является важным элементом многих белков и ферментов, и его отсутствие делает невозможным функционирование клеток, добавил он. Но ранее было не известно, почему одни и те же физиологические концентрации цинка ингибируют рост раковых клеток, и не действуют на нормальные клетки. Впервые было показано, что цинк препятствует проникновению ионов кальция в раковые клетки, и, таким образом, избирательно ингибирует рост раковых клеток [5]. По словам Пана, использование цинка поможет разработать более эффективную стратегию профилактики и лечения рака.

Как известно, цинк входит в состав жизненно необходимых микроэлементов II подгруппы. Именно эта подгруппа элементов оказывает более выраженное действие на естественные киллерные клетки (ЕК), что связано со способностью катионов этих элементов активировать цАМФ-зависимую и кальмодулин-зависимую протоонкогенную депрессию генома. Механизм влияния

цинка на опухолевые клетки состоит в том, что он способен непосредственно изменять структуру Яа-антигенов на поверхности клеток линии BW-5147. Также цинк стимулирует ЕК-активность в отношении клеток-мишеней опухолевой линии YAC-1, а также повышает продукцию клетками селезенки γ -интерферона, стимулирующего ЕК.

Показано, что ионы цинка (II) индуцируют экспрессию в клетках белков-металлотионеинов и белков-иммуофиллинов. Последние реализуют защиту лимфоцитов от разнообразных токсических воздействий, а также являются сильнейшими иммуногенами для Т-лимфоцитов, участвуя в стимуляции экспрессии поверхностных антигенов карциномы, что увеличивает подверженность опухолевых клеток-мишеней ЕК-лизису [4].

Цинк значительно усиливает активность ЕК, особенно при низких соотношениях ЕК:клетки-мишени. Цинк стимулирует высвобождение ИЛ-2, ФНО- α , которые повышают активность противоопухолевых киллеров [4].

Известны также антагонистические взаимодействия между катионами (II) цинка и кадмия в плане влияния на ЕК. В частности, ионы цинка предотвращали снижение ЕК-активности, развивавшееся под влиянием кадмия [4]. Механизм этого процесса следующий:

1. Цинк выполняет мессенджерные функции и способен активировать протеинкиназу С и снимать эффекты блокаторов этого фермента.

2. Цинк, являясь конкурентным антагонистом ионов кальция и магния, блокирует транскрипционные факторы Fas, с-мус и стимулирует ген bcl-2, что способствует торможению эндонуклеаз и предупреждает апоптоз ЕК.

3. Цинк стимулирует экспрессию в ЕК высокоаффинных рецепторов к ИЛ-2 и трансферрину, лиганды которых являются дифференцировочными сигналами.

Обнаружена способность соединения цинка (II) с глюконовой кислотой оказывать индуцирующее действие на продукцию цитокинов II-1 β , II-6, IFN- γ , α -TNF. Так показано, что уровень цитокинов в сыворотке крови иммунодефицитных мышей после двухнедельного введения глюконата цинка увеличивался относительно контроля без лечения: II-1 β на 15,4%, II-6 – на 68,8%, IFN- γ – на 66,2%, α -TNF – на 81,4% [2].

Выявлено, что введение ионов цинка потенцирует резистентность к опухолям,

т.к. цинк поддерживает экспрессию тех рецепторных детерминант, которые участвуют в оптимизации ЕК-лизиса, т.е. делают опухолевые клетки подверженным к лизису [4].

Цинк является кофактором металлопротеазы, участвующей в ферментативном превращении рецепторов на ЕК и других лимфоцитах, участвующих в кооперативных межклеточных взаимодействиях и взаимоотношениях с внеклеточным матриксом. Данная металлопротеаза ингибируется хелатором цинка – 1,10-фенантролином.

Кроме того, цинк является важнейшим кофактором тимулина, стимулирующего ЕК, а также регулирует активность суперантигенов [3]. Суперантигены обеспечивают поликлональную активацию лимфоцитов и также повышают противоопухолевую резистентность.

В то же время, избыток цинка может привести к лизису мишеневых клеток, поэтому именно оптимум содержания цинка обеспечивает поддержание активного ЕК-опосредованного иммунного ответа. Соединения цинка подавляет рост ВL-6 клеток меланомы за счет повышения синтеза ВL-6-ω-6-ненасыщенных жирных кислот активации ПОЛ. Механизм противоопухолевого действия цинка является дозозависимым и полимодальным, т.е. опосредованным через различные эффекторные пути [3].

Также возможны механизмы иммуномодулирующего действия глюконата цинка через активацию NF-κB нуклеарного фактора транскрипции [2].

Поскольку проблема дефицита цинка в рационе и в организме людей является общественной, обнаружена причинная связь акцидентальной инволюции тимуса, снижения концентрации тимулина и ИФНа с одной стороны и нарастания дефицита цинка с возрастом

с другой, то коррекция возрастного дефицита цинка имеет громадное значение в свете вторичной профилактики злокачественных новообразований. Снижение ЕК-активности, обусловленное дефицитом цинка, обнаружено также у больных синдромом Дауна и муковисцидозом. Вышесказанное позволяет констатировать необходимость целенаправленной коррекции баланса цинка в организме при самых разнообразных состояниях для оптимизации противоопухолевой резистентности организма [3].

Таким образом, катионы цинка (II) могут оказывать модулирующее действие как на ЕК, так и на опухолевые клетки, что показывает необходимость адекватного применения микроэлементной терапии с использованием ионов цинка в лечении больных со злокачественными новообразованиями, а также в профилактике возникновения неоплазий.

Список литературы

1. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 88-93.
2. Князева О.А., Уразаева С.И., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М. Иммуномодулирующее действие глюконата цинка // Научный взгляд в будущее. – 2017. – Т. 6, вып. 5. – С. 24-26.
3. Кудрин А.В., Скальный А.В. С. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. 2001. – С.34-35
4. Жаворонков А.А., Кудрин А.В. Микроэлементы и естественная киллерная активность // Арх.патол.- 2008. №6. С.62-67.
5. Селективные ингибирующие эффекты цинка на клеточную пролиферацию в карциноме плоскоклеточного рака пищевода через Orai1 / С. Чой, Ч. Цуй, Я. Ло [и др.] // Журнал FASEB (Federetion of American Societies For Experimental Biology), 2017; fj.201700227RRR DOI: 10.1096/fj.201700227RRR.
6. Leslie C Costello, Renty B Franklin. Cytotoxic/tumor suppressor role of zinc for the treatment of cancer: an enigma and an opportunity. Журнал Expert Review of Anticancer Therapy, 2012 г.