

УДК 612.017:616-006

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЕ, ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ 3D-МЕТАЛЛОВ

Князева О.А., Абдуллина А.Д., Султанов Р.А., Абдуллин Д.Д.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,

Уфа, e-mail: alinaabdullina@mail.ru

3d- металлы представляют собой уникальную группу микроэлементов, имеющих тесное взаимодействие с процессами онкогенеза, апоптоза, иммуногенеза и иммунопатологических процессов. Обширный круг патологических состояний связан с дисбалансом или дефицитом 3d-элементов в организме человека. В данной работе рассматриваются роль и механизмы действия 3d-металлов в противоопухолевой коррекции иммунной системы. Также приведены некоторые результаты исследования влияния соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой на гуморальное и клеточное звено иммунной системы белых лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом. Делается вывод о том, что иммунная система, как многокомпонентная многоуровневая структура с динамичной популяцией клеток, наиболее подвержена воздействию 3d-металлов, которые выполняют важную роль в регуляции активности метаболических систем и геномного аппарата клетки, оказывают иммуномодулирующее и противоопухолевое действие, представляя интерес как корректоры иммунитета.

Ключевые слова: мыши, 3d-металлы, иммунная система, противоопухолевая защита

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN TUMOR PROTECTION, THE POSSIBILITY OF CORRECTION BY MEANS OF 3D-METALS

Knyazeva O.A., Abdullina A.D., Sultanov R.A., Abdullin D.D.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: alinaabdullina@mail.ru

3d-metals represent a unique group of microelements that have close interaction with the processes of oncogenesis, apoptosis, immunogenesis and immunopathological processes. An extensive range of pathological conditions is associated with imbalance or deficiency of 3d elements in the human body. In this paper, we consider the role and mechanisms of 3d-metal action in the antitumor correction of the immune system. Some results of the study of the effect of 3d-metal compounds with gluconic acid on the humoral and cellular links of the immune system of white laboratory mice with induced immunodeficiency are also given. It is concluded that the immune system, as a multicomponent multilevel structure with a dynamic population of cells.

Keywords: mice, 3d-metals, immune system, antitumor protection

В последние два десятилетия громадное количество информации о микроэлементах произвело переворот в нашем понимании молекулярных механизмов обмена микроэлементов и их роли в процессах роста, пролиферации и смерти клеток.

3d- металлы представляют собой уникальную группу микроэлементов, которые имеют тесное взаимодействие с процессами онкогенеза, апоптоза, иммуногенеза и иммунопатологических процессов.

Обширный круг патологических состояний связан с дисбалансом или дефицитом 3d-элементов в организме человека:

Дефицит Mn- способствует развитию аллергии, анемии, явлений авитаминоза B1, блокировке материнского инстинкта.

Дефицит Fe – подавлению синтеза антигенов, снижению уровня гемоглобина.

Дефицит Co – анемии, развитию заболеваний кожи и волос (в том числе их поседение)

Дефицит Cu – не усвоению железа, затяжному течению ЯБЖ, порокам восстановления миелиновой оболочки нервных волокон.

Дефицит Zn – развитию атеросклероза, остеопороза, А-авитаминоза, шизофрении, эпилепсии, простатита, алкоголизма, появлению новообразований.

Канцерогенные свойства Cd^{2+} , Ni^{2+} и других металлов связаны с их способностью замещать ионы цинка в «фингерных белках» клеточных ядер, транскрипционных ядер, транскрипционных факторах и гормон-связывающих белках, что нарушает внутриклеточную трансдукцию сигналов и экспрессию генов. Дисбаланс цинка в составе «фингерных белков» вызывает активацию протоонкогенов.

Цинк – эссенциальный кофактор эндонуклеаз, осуществляющих сайт-специфическую деградацию ДНК, в том числе генов, поврежденных различными мутагенами и канцерогенами. Кроме того, цинк является кофактором процессов репарации и регенерации вследствие своих антиоксидантных свойств в токсикологических моделях и стабилизации проницаемости цитоплазматических мембран, поврежденных продуктами ПОЛ.

Дефицит цинка сам по себе или в сочетании с дефицитом 13-цис-ретиноевой кислоты может приводить к развитию рака пищевода в процессе химической экспозиции различным канцерогенам [9].

Вместе с тем, поступление в клетки цинка в концентрациях значительно превышающих физиологические уровни (более 200 мг/л) способствует усилению роста трансплантированных опухолей и канцерогенеза, а в концентрации ниже 7 мг/л цинк подавляет канцерогенез и рост опухоли. Цинк накапливается в опухолях головного мозга при болезни Альцгеймера. Низкие дозы цинка, напротив, на модели окклюзии средней мозговой артерии у крыс продемонстрировали нейропротективный эффект [7].

Физиологические дозы пищевого цинка (5-15 мг/сут) необходимы растущему мозгу, т.к. его адекватное поступление с пищей – обязательное условие для становления и функционирования всех звеньев иммунитета, формирования когнитивной функции и нормальной работы ЦНС.

Медь (Cu) выступает важнейшим индуктором «экстраклеточной СОД» – церулоплазмينا. Церулоплазмин – гидрофобный белок, хорошо контактирует с жидкокристаллической фазой цитоплазматических мембран и обеспечивает их защиту от свободнорадикальных продуктов ПОЛ. Дефицит меди вызывает усиление ПОЛ, в результате развивается генотоксический синдром (иммунодефицит и возрастание частоты спонтанного опухолеобразования) [8].

Марганец (Mn) является жизненно необходимым МЭ. Способен ускорять процесс транскрипции путем активации РНК-полимеразы, влияет на обмен фосфолипидов клеточных мембран (Mn-СОД) [1].

Микромолярные концентрации марганца значительно повышают активность аденилатциклазы лимфоцитов, а так же усиливают ингибирующее влияние аденозина на аденилатциклазу. Стимуляция аденилатциклазы ведет к повышению внутриклеточного пула цАМФ, что запускает механизм протоонкогенной активации генов *c-jun*, *c-fos*, и *c-junb*, участвующих в экспрессии гена интерлейкина-2 (пептид, медиатор воспаления и иммунитета), что в свою очередь индуцирует естественные киллерные клетки (лимфоциты, обладающие литическими свойствами по отношению к различным клеткам-мишеням) [6]. Эти процессы соответствуют лишь ранним этапам дифференцировки ЕКК, на поздних стадиях – увеличение уровня цАМФ тормозит активность

ЕКК. В больших концентрациях марганец блокирует протеинкиназу А и тормозит внутриклеточную систему мессенджеров.

Железо(Fe) -широко распространенный в организме человека элемент. Низкое содержание железа в организме ведет к ослаблению функций иммунной системы: снижается насыщенность тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетается фагоцитоз, ответ лимфоцитов на стимуляцию антигенами, а также образование антител. Основная причина иммунной недостаточности при дефиците железа заключается в низкой активности ферментов, белков, рецепторного аппарата клеток, в состав которых входит железо.

Снижение уровня железа в организме вызывает резкое угнетение цитотоксической функции клеток-киллеров. Понижается продукция макрофагами интерферона. Так, у крыс, содержащихся на железodefицитной диете, активность киллеров составляла 13,4% ±1,5% (при нормальной диете – 19,0%±1,9%), в то время как у получавших высокое содержание железа в пище 25,5%±1,9% [Hallquist N., Sherman A., 1989].

Соединения железа ингибируют функции аллореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов в широком диапазоне доз (от 1 до 30 ммоль), а при более высоких концентрациях функция ЦТЛ угнетается на 60%. При хронической передозировке препаратов железа ощутимо угнетается популяция Т-хелперов и наблюдается ее дефицит. Т.е. острая цитотоксикация железом подавляет функцию ЦТЛ, а хроническая передозировка его влияет на иммунорегуляцию. Оба эффекта предрасполагают их носителя к опухолеобразованию и инфекциям.

Fe-зависимый цитохром P-450 является одним из микросомальных элементов, участвующих при гидроксилировании различных ксенобиотиков (канцерогенных веществ, органических соединений тяжелых металлов и т.п.).

Нами получены результаты положительного влияния глюконатов 3d-металлов (Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II), Zn(II)) на показатели гуморального звена иммунной системы белых мышей. Так показано, что двухнедельное пероральное введение глюконатов 3d-металлов (Mn, Co, Cu, Zn) в дозе 1/10 LD50 иммунодефицитным мышам вызывает значительное повышение уровня IgG и комплексов C1q-IgG. Наибольшее повышение концентрации IgG и C1q-IgG наблюдалось при введении глюконата цинка [4]. Известно, что цинк обладает двойственным

влиянием на канцерогенез. Так, поступление в клетки цинка в концентрациях превышающих физиологические уровни (более 200 мг/л) способствует усилению роста опухолей и канцерогенеза, а в концентрациях ниже 7 мг/л цинк подавляет канцерогенез и рост опухоли [2].

Также в литературе есть данные о том, что соединения марганца, введенные экспериментальным мышам, стимулируют синтез α - и β -интерферонов, активируя естественную киллерную активность против опухолевых клеток [10].

Нами получены также убедительные результаты по стимулированию глюконатами 3d-металлов фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов крови лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом [5].

Таким образом, иммунная система, как многокомпонентная многоуровневая структура с динамичной популяцией клеток наиболее подвержена воздействию 3d-металлов, которые выполняют важную роль в регуляции активности метаболических систем и геномного аппарата клетки, оказывают иммуномодулирующее и противоопухолевое действие, представляя интерес как корректоры иммунитета.

Список литературы

1. Авцын А.П. и др. «Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология» 1991.
2. Кудрин А.В. «Микроэлементы в иммунологии и онкологии» 2007.
3. Князева О.А., Абдуллина А.Д., Султанов Р.А. [и др.] «Влияние глюконатов металлов переменной валентности на продукцию антител у мышей на фоне иммунодефицита» // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LI-LIII междунар. науч.-практ. конф. № 2-3(47). – Новосибирск: СибАК, 2016. – С. 148-154.
4. 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;
5. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А. К вопросу о биохимических механизмах противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов. В книге: Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. 2016. С. 171
6. Новикова В.М. «Растворимые формы дифференцированных антигено гемопозитических клеток» 1996.
7. Kitamura Y. «Protective effect of zinc against ischemic neuronal injury in a middle cerebral artery occlusion model.» 2006
8. Massie H.R. et al «Effect of dietary boron on the again process» 1995
9. Newberne P.M., Schragger Th., 1983
10. Smialowicz R. J., Rogers R. R., Riddle M. M. Stott G., A. Immunologic effects of nickel. I. Suppression of cellular and humoral immunity // Environ. Res. – 1984. – Vol.33, No 2. – P.413-427.