

СЕКЦИЯ

«ХИМИОТЕРАПИЯ И АНТИБИОТИКИ»

**ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТОВ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ
ВАЛЕНТНОСТИ НА ПРОДУКЦИЮ АНТИТЕЛ
У МЫШЕЙ НА ФОНЕ ИММУНОДЕФИЦИТА**

*Князева Ольга Александровна
д-р биол. наук, проф. кафедры биологической химии,
Башкирский государственный медицинский университет,
РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа*

*Абдуллина Алина Динаровна
студент 3 курса лечебного факультета,
Башкирский государственный медицинский университет,
РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа
E-mail: Alinaabdullina@cb.mai.ru*

*Султанов Руслан Айратович
студент 4 курса лечебного факультета,
Башкирский государственный медицинский университет,
РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа
E-mail: rus4455@vandex.ru*

*Иткинин Руслан Эдуардович
студент 5 курса лечебного факультета,
Башкирский государственный медицинский университет,
РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа*

*Насрtdинов Ильмир Галинурович
студент 5 курса лечебного факультета,
Башкирский государственный медицинский университет,
РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа*

**THE INFLUENCE OF GLUCONATE OF METALS
OF VARIABLE VALENCE ON THE PRODUCTION
OF ANTIBODIES IN MICE ON THE BACKGROUND
OF IMMUNODEFICIENCY**

Olga Knyazeva
doctor of Science., Professor of biological chemistry,
Bashkir state medical University.
Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa

Alina Abdullina
student of 3 course of medical faculty, Bashkir state medical University.
Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa

Ruslan Sultanov
students 4 courses of medical faculty. Bashkir state medical University,
Russia. Republic of Bashkortostan. Ufa

Ruslan Ishkinin
student of the 5 th course of medical faculty,
Bashkir state medical University.
Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa

Ilmir Nasrtdinov
student of the 5th course of medical faculty,
Bashkir state medical University,
Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa

АННОТАЦИЯ

В данной статье рассматривается влияние глюконатов d-металлов (Mn, Fe, Co, Си и Zn) на изменение концентрации иммуноглобулинов G в плазме крови лабораторных мышей с искусственно созданным путем внутрибрюшинного введения циклофосфана, иммунодефицитом, и рассматриваются возможные механизмы данного эффекта. Определено, что металлы переменной валентности обладают иммуномодулирующими свойствами, самыми выраженными выявляются у марганца.

ABSTRACT

This article examines the impact of gluconates d-metals (Mn, Fe, Co, Cu, and Zn) on the change in the concentration of immunoglobulin G in the

blood plasma of laboratory mice with artificially created by intraperitoneal injection of cyclophosphamide, immunodeficiency, and discusses the possible mechanisms of this effect. It was determined that the metals of variable valence have immunomodulatory properties, the most pronounced are found in manganese.

Ключевые слова: глюконаты Mn, Fe, Co, Си и Zn, лабораторные мыши, иммунодефицит, циклофосфан, иммуноглобулины G.

Keywords: gluconates Mn, Fe, Co, Cu and Zn, laboratory mice, immunodeficiency, cyclophosphamide, immunoglobulins G.

Актуальность. В настоящее время общепризнано, что биогенные металлы принимают широкое участие во всех важнейших метаболических реакциях, в том числе в реакциях формирования иммунитета [3, с. 97]. Цинк потенцирует клеточно-опосредованные иммунные реакции, направленные против бактерий, вирусов и опухолевых клеток. Медь играет важную роль в активности макрофагов и лимфоцитов. Марганец ведет к росту активности естественных киллеров. Исследования последних лет показали непосредственное влияние ионов железа на неспецифические реакции иммунной системы [9, с. 920-932]. Влияние кобальта и хрома на механизмы иммунной защиты практически не изучено. Установлено, что положительный эффект биokoординационных соединений на обменные процессы значительно выше минеральных веществ [7]. Например, на основе дипептида Н-С1у-Тгр-ОН и его координационных соединений с ионом цинка разработаны иммуномодулирующие препараты тимогар и тимоцин. Отмечено сокращение срока и увеличение эффективности лечения заболеваний человека и животных, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний при совместном применении разработанных препаратов с химиотерапевтическими лекарственными средствами. Показано значительное повышение уровня гуморального иммунного ответа у иммунизированных животных и птиц при совместном применении вакцин и иммуномодулирующих препаратов на основе триптофансодержащих дипептидов и их координационных соединений с ионом цинка [2].

На состояние иммунной системы положительное влияние оказывают переходные металлы, так называемые, биометаллы, особенно, когда они связаны с биологически активным лигандом — глюконовой кислотой [4, с. 316; 5].

Повышение концентрации IgG свидетельствует о вторичном иммунном ответе, который обеспечивает защиту организма

от бактерий, вирусов и токсинов. Известно, что комплексы «IgG - антиген» Fc - фрагментами взаимодействуют с рецепторами мембраны нейтрофилов и макрофагов, повышая, таким образом, эффективность фагоцитоза антигенов [1, с. 9-11; 6; 8, с. 24].

Цель работы — определить изменение уровня иммуноглобулинов G в плазме крови мышей при введении металлов переменной валентности (Mn, Fe, Co, Si и Zn) в соединении с глюконовой кислотой на модели иммунодефицита.

Для достижения поставленной цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Создать модель индуцированного вторичного иммунодефицита на мышах путем однократного внутрибрюшинного введения цитостатика «Циклофосфан» в дозе 50 мг/кг. Разбить мышей по группам: контроль-интактные, контроль без лечения, группы сравнения и опытные группы (введение глюконатов металлов).

2. В течение 14 дней наряду с обычным кормлением вводить опытным мышам растворы глюконатов металлов (GluMe) переменной валентности.

3. Определить концентрации IgG методом ИФА в сыворотке крови мышей по истечении эксперимента и провести сравнительный анализ.

Материалы и методы. Исследование глюконатов 3el-металлов (Mn, Fe, Co, Si, Zn) проводили на белых лабораторных мышах - самцах массой 20-30 г после предварительной однократной инъекции цитостатика «Циклофосфан» (50 мг/кг). Сравнивали с группами «введение препарата «Ликопид», «введение ""глюконата Са» и контрольными группами: «интактные» и «без лечения». Введение глюконатов и веществ сравнения начинали через 24 часа после моделирования иммунодефицита и далее ежедневно перорально в течение 14 дней в дозе 1/10 LD50. На 16-е сутки проводили забор крови и определяли концентрацию IgG методом ИФА. Для этого в каждую лунку 96-ти луночного планшета вносили антигены (IgG) в исследуемых сыворотках по 50 мкл (разведенные в 50 раз в бикарбонатном буфере, pH=9,2). После инкубации, блокирования 2 % бычьим сывороточным альбумином в бикарбонатном буфере и промывки в каждую лунку планшета вносили по 50 мкл конъюгата моноклональных антител к IgG мыши, меченных пероксидазой в рабочем разведении. После часовой инкубации в каждую лунку вносили по 100 мкл раствора субстрата ортофенилендиамина с добавлением перекиси водорода. Останавливали реакцию с помощью стоп-реагента (0,5 % серной кислоты). Измерение оптической

плотности (экстинкции), которая прямо пропорциональна концентрации IgG в образце, проводили на планшетном спектрофотометре при длине волны 492 нм (значение референтной длины волны между 620 нм и 650 нм).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение. Из каждой группы животных были взяты по 6 мышей, у которых проводили забор крови, выделение из неё сыворотки и дальнейшие исследования.

Забор крови проводился в микропробирки типа эппендорф, обработанные гепарином (3 ЕД на 1.5 мл крови).

После определения оптической плотности и отделения от контрольных лунок микропланшета по показаниям концентраций IgG построили диаграмму (рис. 1). Из полученных результатов концентраций IgG видно, что наибольшая концентрация иммуноглобулинов определена в плазме тех мышей, которым вводили глюконат марганца (по сравнению с контролем больше на 7 %). Также в литературе есть данные о том, что соединения марганца, введенные экспериментальным мышам, стимулируют синтез α - и β -интерферонов и через повышение продукции этих цитокинов, активирует естественную киллерную активность (обладают цитотоксичностью против опухолевых клеток). Наряду с марганцем стимулирующим эффектом к синтезу иммуноглобулинов обладает глюконат железа. Снижения уровня железа в организме ведет к резкому угнетению цитотоксической функции клеток-киллеров. По сравнению с глюконатами металлов препарат «Ликопид», обладает менее выраженным иммуносм.му__пирующим__действием. При наблюдаемом повышении уровня иммуноглобулинов в плазме крови после введения глюконатов Mn, Fe, Si, Ca, повышение уровня IgG, в случае глюконатов Zn и Co, не произошло. 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 концентрации ниже 7 мг/д цинк подавляет канцерогенез и рост опухоли.

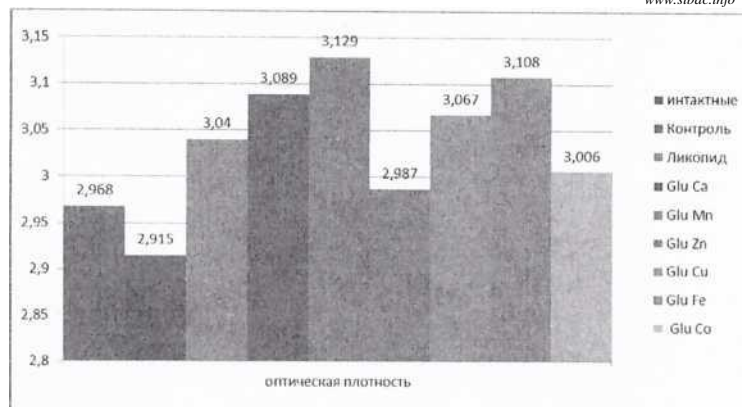


Рисунок 1. Среднее значение концентрации IgG в группах при введении глюконатов металлов в течении 14 дней

Вывод: Иммунная система, как многокомпонентная многоуровневая структура с динамичной популяцией клеток наиболее подвержена воздействию микроэлементов. Проведенное исследование подтверждает способность глюконатов металлов переменной валентности стимулировать выработку иммуноглобулинов - оказывать иммуномодулирующее действие. Также возможно рассмотрение их как противоопухолевые факторы воздействия на иммунную систему при процессах канцерогенеза.

Список литературы:

1. Агауллаханов Р.И. Усиление образования антител под влиянием иммуномодулятора гепона / Р.И. Атауллаханов, А.В. Катлинский, Р.Д. Холмс // Иммунология. - 2003. - 24. - № 1. - С. 9-11.
2. Бобиев Г.М. Препараты на основе иммуноактивного дипептида и его координационных соединений с ионом цинка // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / - М., 2012.
3. Дорожкин В.И. Биokoординационные соединения перспективная группа препаратов при гипомикроэлементозах / Материалы 12 Международной межвузовской научно-практической конференции. «Новые фармакологические средства в ветеринарии». С-Петербург, 2000. С. 97.

4. Князева О.А., И.Г. Конкина, А.В. Князев, О.Н. Целебровская, Муринов Ю.И. Иммуномодулирующее и противоопухолевое действие глюконатов Зс1-металлов // Медицинская биохимия и клиническая лабораторная диагностика в аспекте модернизации системы научных исследований; материалы Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной медицине / Под ред. проф. В.Е. Высокогорского - Омск: Изд-во ОмГМА. 2011. - 316 с.
5. Кизева О.А., Конкина И.Г., Уразаева А.И., Князев А.В. Влияние глюконатов переходных металлов на опухолевый рост клеток у мышей BALB/c при стрессорной нагрузке // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2008.
6. Кызина Н.В. Иммуноаллергологическое исследование комбинированных препаратов на основе иммуноглобулина: Автореф. дис. канд. биол. наук / Н.В. Кызина. Челябинск, 1995.
7. Логинов Г.Л., Влияние хелатов металлов с аминокислотами и гидролизатами белков на продуктивные функции и обменные процессы организма животных. Автореф. на соиск. Уч. степени д.б.н., Казань, 2005.
8. Немов В.В. Физико-химические, биологические свойства и методы контроля препаратов иммуноглобулина: Автореф. дис. канд. биол. наук / В.В. Немов. - Л. 1989. - 24 с.
9. Dongiovanni P. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target / P. Dongiovanni, A.L. Fracanzani, S. Fargion, L. Valenti // Journal of Hepatology. - 2011. - Vol. 55. - P. 920-932.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

СЕКЦИЯ

«МЕДИЦИНА ТРУДА»

НАДЛЕЖАЩИЕ ОБРАЩЕНИЕ С ОТХОДАМИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИКАХ (ВИВАРИЯХ) КАК ЗАЛОГ ЗДОРОВЬЯ ПЕРСОНАЛА

Ковалева Мария Александровна
канд. биол. наук, руководитель группы фармакодинамики
Санкт-Петербургский институт фармации.
РФ, г. Санкт-Петербург
E-mail: mashil-da6ddist.ru

Макарова Марина Николаевна
д-р. мед. наук, заместитель генерального директора по науке
Санкт-Петербургский институт фармации,
РФ, г. Санкт-Петербург
E-mail: mmn2410@yandex.ru

Логина Мария Васильевна
главный специалист-эксперт отдела санитарного надзора
Межрегиональное управление № 122
Федерального -медико-биологического агентства России,
РФ, г. Санкт-Петербург
E-mail: Imv76-20@d.mail.ru