

## РЕАКЦИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК НА ПОСТУПЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

Гордова В.С., Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Ефейкина Н.Б., Московская О.И.

*ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия (428015, г. Чебоксары, Московский проспект, 45), e-mail: crataegi@rambler.ru*

Рассмотрены эффекты дозозависимого влияния питьевого потребления  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mo^{2+}$ ,  $Si^{4+}$  на популяцию тучных клеток (ТК) тимуса, почки и почечной капсулы. Сделан вывод, что ТК являются чувствительными маркерами, реагирующими на поступление с питьевой водой макро- и микроэлементов как изменением степени «зрелости» содержащихся в них мукополисахаридов, так и изменением численности, в том числе и разрушающихся клеток. Характер изменений, происходящих в популяциях тучных клеток изучаемых органов, позволяет утверждать, что необоснованный прием рассмотренных макро- и микроэлементов может усиливать тканевый метаболизм биологически активных веществ и тем самым влиять на пролиферативную активность клеток.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, тучные клетки, тимус, почка, почечная капсула.

## THE MAST CELLS REACTION ON THE DRINKING WATER CHEMICAL ELEMENTS FLOW

Gordova V.S., Diachkova I.M., Sergeeva V.E., Efeikina N.B., Moskovskaia O.I.

*Chuvash state University by I.N. Ulyanov named, Cheboksary (Russia, 428015, Moskovsky prospect, 45, e-mail: crataegi@rambler.ru*

There are  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mo^{2+}$ ,  $Si^{4+}$  to dose-dependent effects of drinking water consumption is considered on the thymus, kidney and the renal capsule a mast cells (MC) population. It is concluded that MC are sensitive markers responsive to the flow of drinking water macro- and microelements, as the change in the degree of "maturity" that they contain mucopolysaccharides, and changes in the number, including the collapsing cells. The nature of changes occurring in the studied organs MC populations, suggests that the unjustified taking of the considered macro- and microelements may enhance tissue metabolism of biologically active substances and thus affect the cells proliferative activity.

Keywords: macro- and microelements, mast cells, thymus, kidney, renal capsule.

Тучные клетки (ТК) – высокоспециализированные иммунные клетки внеклеточного матрикса, содержащие в цитоплазме многослойные гранулы гепарина, связанного с биологически активными веществами, химазы и матриксные металлопротеиназы (MMPs), активируемые химазами [28; 29; 44]. Семейство тканевых MMPs состоит из двадцати  $Zn^{2+}$ - и  $Ca^{2+}$ -зависимых эндопептидаз, расщепляющих компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. Каталитический домен включает два иона  $Zn^{2+}$  и три иона  $Ca^{2+}$  [24]. Как клетки, содержащие MMPs и активаторы MMPs тканей, ТК свободно перемещаются в тканях, участвуя в воспалительных реакциях как немедленного типа, так и хронических. Считается, что перемещение базофилов из сосудов в ткани с последующим превращением в ТК необходимо для того, чтобы любой орган мог ответить воспалительной реакцией на повреждающее действие [23]. Поскольку воспалительные реакции с участием ТК реализуются через активацию  $Zn^{2+}$ - и  $Ca^{2+}$ -зависимых MMPs, изменение микроэлементного статуса организма должно неминуемо влиять на функциональность этих

клеток. С другой стороны, цинк участвует в синтезе гистамина из гистидина, и его дефицит приводит у крыс к уменьшению гистаминовых уровней без изменения содержания гистидина [33]. Как известно, цинк играет важную роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот, присутствует во всех изученных на данное время нуклеотидилтрансферазах, а также в обратной транскриптазе. Он необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК, рибосом, стабилизирует микротрубочки цитоскелета и играет важную роль в процессе трансляции, и поэтому незаменим на многих этапах экспрессии генов. То есть этот микроэлемент необходим для роста, деления и дифференцировки клеток [1; 21; 22]. Доказано, что ионы меди являются физиологическими антагонистами ионов цинка [1] и молибдена [4; 30]. Поэтому не только изменение содержания цинка в организме, но и значительные колебания количества меди, молибдена, кальция или кремния в организме должны сопровождаться изменением статуса тучных клеток.

Между тем систематизированных сведений о влиянии микро- и макроэлементов на качественно-количественные показатели статуса ТК в доступной литературе нет. В связи с этим целью данной публикации является обобщение известных нам сведений о влиянии химических элементов на ТК.

***Краткая характеристика тучных клеток как объекта исследования.*** ТК считаются неудобным объектом исследования, поскольку сложилось мнение, что изменение числа тучных клеток, например почки, не постоянно и не закономерно, и поэтому не может быть использовано для целей научного или клинического исследования [40]. Видимо, по этой причине популяция тучных клеток некоторых органов до сих пор практически не изучена, так, ТК почечной капсулы называют забытыми клетками [43], несмотря на то что ТК капсулы почки участвуют в развитии почечного фиброза [34]. Поскольку ТК быстро реагируют на любое изменение внешней среды [5], даже на введение физиологического раствора [19], большое значение имеют сроки взятия гистологического материала для исследования. А это значит, что автор, исследующий реакции ТК на какие-либо воздействия, должен четко представлять, что он изучает: быстрые эффекты или долгосрочные последствия. Кроме того, поскольку существует как минимум две субпопуляции тучных клеток: 1) ТК слизистых оболочек (содержат триптазы, а химазы не обнаруживаются), 2) ТК соединительной ткани (содержат и химазу, и триптазу) [19], – результат исследования будет сильно зависеть от того какой орган и какая его часть исследовались. Так, например, у интактных крыс в почечной капсуле, развернутой на стекле, тучных клеток в поле зрения наблюдается примерно в 8 раз больше, чем на сагиттальных срезах в кортикальной области интактной почки, взятой вместе с капсулой. Тогда как в мозговом слое почки ТК встречаются как единичные находки. В связи с обнаруженным фактом авторами был сделан

вывод, что ТК кортикальных отделов почки, возможно, мигрируют сюда из почечной капсулы [17; 18]. Соответственно, исследовать реакцию только какого-то одного органа, считая, что в остальных органах клеточный ответ будет таким же, является общепринятым заблуждением, поскольку тип клеточного ответа зависит от клеточной потребности в данное конкретное время в данном конкретном месте. Известны два принципиально разных типа реакции ТК на внешнее воздействие: 1) экзоцитоз (анафилактическая дегрануляция) – быстрое высвобождение ТК гранул с развитием аллергической реакции немедленного типа; 2) поэтапная дегрануляция – медленное высвобождение, являющееся причиной хронического воспаления или онкогенеза [42]. По этой причине, если не исследуются механизмы анафилаксии, то во всех остальных случаях при изучении реакций ТК на какое-либо воздействие животные в эксперименте для получения воспроизводимого результата должны находиться долго.

**Реакция тучных клеток на поступление в организм ионов цинка.** Как и другие клетки эукариот, ТК содержат микрофиламенты и тубулиновые трубочки, в том числе непосредственно рядом с цитолеммой [31]. В гранулах ТК найдено высокое содержание цинка, образующего комплекс гепарин-цинк-гистамин [3].

В хроническом эксперименте на крысах питьевое потребление  $Zn^{2+}$  5 мг/л в режиме свободного доступа в почечной капсуле крысы вызывало снижение количества гистамина, но в кортикальных отделах почки – увеличение. Все ТК были  $\beta$ -метахроматичными [13; 14]. Но питьевое потребление цинка не меняло общее число и количественный состав отдельных форм тучных клеток в почечной капсуле и субкапсулярной области коркового вещества по сравнению с интактными животными, причем 70-80% клеток в обоих случаях находилось в состоянии дегрануляции, 20-30% было представлено целыми формами, все клетки являлись  $\beta$ -метахроматичными [2; 12]. Таким образом, несмотря на то что длительное (6 мес.) питьевое потребление цинка меняет тканевое содержание гистамина в различных отделах почки, это не сказывается на качественно-количественном составе популяций тучных клеток в этом органе.

В тех же экспериментах шестимесячное потребление цинка вызывало снижение в 3,2 раза общего числа ТК ( $p < 0,0001$ ) и в 5,5 раз целых форм ( $p < 0,0001$ ) в септах тимуса по сравнению с интактным органом. Наблюдавшиеся изменения объясняют, почему в больших дозах цинк тормозит гуморальные и клеточные иммунные реакции [11].

Питьевое потребление  $Zn^{2+}$  50 мг/л как в почках, так и тимусе резко уменьшало количество ТК, вплоть до полного исчезновения в тимусе [37; 38]. Вероятно, такая реакция сопоставима с тем фактом, что увеличение цинка в диете (2 г/сут в виде глюконата) вызывает медь-дефицитную анемию и клинически значимый нефроз [32]. В тимусе цинк вызывал

появление  $T_0$  форм ТК (клетки с четко дифференцируемым ядром и малым количеством гранул) в ответ на дополнительную нагрузку водой в объеме 6% от массы тела, то есть «омолаживал» популяцию ТК [2; 12].

Таким образом, реакция тучных клеток почек и тимуса на цинк дозозависима, но популяция ТК тимуса к содержанию цинка в организме более чувствительна, чем почек и почечной капсулы.

**Реакция тучных клеток на поступление в организм ионов меди.** Питательное потребление  $Cu^{2+}$  1 мг/л в режиме свободного доступа в течение шести месяцев было причиной снижения содержания гистамина в строме тимуса [35]. Уменьшение гистамина в тканях тимуса, индуцированное потреблением меди, может быть вызвано увеличением активности гистаминазы, являющейся медьзависимым ферментом [26].

Питательное потребление  $Cu^{2+}$  10 мг/л с водой снижало число ТК в капсуле почки на 65%, в основном за счет целых клеток. Тогда как в септах тимуса наблюдалось **увеличение** целых и дегранулирующих ТК на 50% ( $p < 0,05$ ), а субсептальных отделах – в три раза ( $p < 0,01$ ) [36].

Питательное потребление  $Cu^{2+}$  1 мг/л в режиме свободного доступа не меняло количество ТК в почках крыс, однако в тимусе наблюдался пролиферирующий эффект в септах и субсептальной зоне. При этом увеличивалась и степень зрелости мукополисахаридов ТК (увеличивается доля  $\gamma$ -метахроматичных клеток). В субсептальной зоне тимуса питательное потребление  $Cu^{2+}$  увеличило число всех форм ТК в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а целых – в 3,6 раза ( $p < 0,0001$ ) и инициировало появление тотально распавшихся ТК, которые отсутствовали в интактном органе [35; 36].

Представленные результаты наглядно демонстрируют наличие дозозависимого эффекта на прием соединения меди с водой со стороны популяции тучных клеток почки и тимуса. Тучные клетки тимуса на повышение концентрации в воде меди отреагировали однонаправленно увеличением их численности, в том числе и разрушенных ускорением созревания мукополисахаридов.

**Реакция тучных клеток на поступление в организм ионов молибдена.** Питательное потребление в течение 24 недель  $Mo^{2+}$  2,5 мг/л в режиме свободного доступа увеличило число ТК в почке и ее капсуле, в 4 и 3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом вся популяция была представлена  $\gamma$ -метахроматичными формами, что свидетельствует о высокой степени зрелости ТК [15; 16; 39]. Различие реакций на питательное потребление меди и молибдена, видимо, обусловлено тем, что между медью и молибденом, как микроэлементами, наблюдается физиологический антагонизм [4; 30].

Возможно, что ТК активно реагируют на  $Mo^{2+}$ , потому, что они экспрессируют синтазу оксида азота (iNOS) [10; 20]. Молибдензависимый фермент iNOS [27; 41] является цитоплазматической частью NADPH-дегидрогеназы [25].

**Реакция тучных клеток на поступление в организм ионов кремния и кальция.** При водном поступлении кремния и кальция увеличивается площадь долек тимуса преимущественно за счет коркового вещества, в котором возрастает число тимоцитов на единицу площади. Употребление лабораторными животными в течение двух месяцев воды с концентрацией 235 мг/л кальция привело к увеличению в 1,25 раза по сравнению с контрольными животными в ТК серотонина и незначительному катехоламинов. Кремний в концентрации 10 мг/л в два раза увеличил интенсивность люминесценции в ТК и серотонина и катехоламинов [7; 9]. При окраске срезов тимуса по методу Гимза было установлено, что общее количество ТК при употреблении крысами указанных выше концентраций кальция и кремния не меняется, но изменяется в сравнении с контрольными животными количество метакроматических ТК, что особенно выражено в паренхиме тимуса животных, употреблявших кремний. В группе с кальцием увеличилось число ТК, у которых обнаружен выход гранул за пределы цитоплазматической мембраны, сопровождаемый ее разрушением [8]. Поступление с питьевой водой кремния в концентрации 10 мг/л также отражается и на тинкториальных свойствах тучных клеток селезенки [6].

Таким образом, результаты представленного обзора демонстрируют, что тучные клетки являются чувствительными маркерами, реагирующими на поступление с питьевой водой макро- и микроэлементов как изменением степени «зрелости» содержащихся в них мукополисахаридов, так и изменением численности, в том числе и разрушающихся клеток. Характер изменений, происходящих в популяциях тучных клеток изучаемых органов, позволяет утверждать, что необоснованный прием рассмотренных макро- и микроэлементов может усиливать тканевый метаболизм биологически активных веществ и тем самым влиять на пролиферативную активность клеток.

### Список литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
2. Бусова О.С., Козлов В.А. Может ли цинк профилактировать почечный фиброз? // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. – 2010. – № 1 (65). – С. 16-20.

3. Виноградов В.В., Воробьева Н.Ф. Тучные клетки (генез, структура, функции). – Новосибирск : Наука, 1973. – 126 с.
4. Гиреев Г.И., Луганова С.Г. Роль соотношения меди к молибдену в метаболизме нуклеиновых кислот в организме животных // Геохимическая экология и биогеохимическое изучение таксонов биосферы : материалы Четвертой российской биогеохимической школы / отв. редактор В.В. Ермаков. – М. : Наука, 2003. – С. 283-285.
5. Гордова В.С., Шатских О.А., Смирнова Т.Л., Лузикова Е.М. и др. К вопросу о характеристике тучноклеточной популяции при перераспределении гистамина в лимфоидных органах лабораторных животных // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 191.
6. Гордова В.С. Характеристика тучных клеток селезенки лабораторных крыс при поступлении кремния с питьевой водой // Сборник научных трудов молодых ученых и специалистов. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2013. – С. 7-11.
7. Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Адаптация тучных клеток тимуса к кальцию и кремнию // Наука и инновации – 2010. ISS, «SI - 2010» : мат. V Междунар. науч. школы. – Йошкар-Ола, 2010. – С. 256-258.
8. Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Исследование популяции тучных клеток тимуса при длительном воздействии кремния и кальция // Вестник ЧГПУ им. И.Я. Яковлева. – 2010. – № 4 (68). – С. 50-56.
9. Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Структурно-функциональное состояние тимуса лабораторных крыс, употреблявших питьевую воду с добавлением соединений кальция и кремния // Здоровоохранение Чувашии. – 2011. – № 3. – С. 48-52.
10. Едранов С.С. Нитроксидсинтаза тучных клеток слизистой оболочки максиллярной пазухи крыс при травме верхнечелюстного нерва // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. - № 4. – С. 53-56.
11. Забродский П.Ф. Механизмы токсического действия металлов и их влияние на иммунную систему // Токсикол. вестн. – 1998. – № 6. – С. 9-15.
12. Козлов В.А., Глазырина О.С. Влияние длительного водного потребления  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  в концентрации 10 ПДК на популяцию тучных клеток почки и тимуса крыс // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения Ф.В. Овсяникова. – СПб. : Россия, 2003. – С. 69-70.
13. Козлов В.А., Глазырина О.С. Реакция на водную нагрузку экстранейрональных медиаторов и тучно-клеточной популяции почек в условиях хронического потребления меди 1 и 10 ПДК // Здоровьесберегающие технологии в образовании : материалы I Всероссийской научн.-практ. конф. – Оренбург : РИК ГОУ ОГУ, 2003. – С. 216-219.

14. Козлов В.А., Глазырина О.С. Влияние водной нагрузки и хронического избытка меди и цинка на транскрипционный статус и популяцию тучных клеток капсулы // *Здравоохранение Чувашии*. – 2008. – № 1. – С. 36-45.
15. Козлов В.А., Глазырина О.С. Влияние водной нагрузки на популяцию тучных клеток и транскрипционный статус почки крыс на фоне длительного потребления  $Mo^{2+}$  // *Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы XIV Международного симпозиума / под ред. Н.А. Агаджаняна*. – М. : РУДН, 2009. – С. 117-119.
16. Козлов В.А., Глазырина О.С. Влияние водной нагрузки на популяцию тучных клеток и транскрипционный статус почечной капсулы крыс на фоне длительного потребления  $Mo^{2+}$  // *Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы XIV Международного симпозиума / под ред. Н.А. Агаджаняна*. – М. : РУДН, 2009. – С. 119-121.
17. Козлов В.А., Глазырина О.С. Популяция тучных клеток почки и почечной капсулы. - М. : ОАО «Щербинская типография», 2009. – 104 с.
18. Козлов В.А., Глазырина О.С. Миграция тучных клеток в почке // *Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева*. – 2010. – № 1 (65). – С. 40-46 .
19. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин - ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // *Вестник РАМН*. – 2010. – № 6. – С. 49-54.
20. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // *Нефрология и диализ*. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 69-75.
21. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. – М. : Наука, 1977. – 184 с.
22. Ноздрюхина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджура И.П. Микроэлементы и атеросклероз. – М. : Наука, 1985. – 220 с.
23. Песнякевич А.Г. Основы иммунологии : курс лекций. – Минск : БГУ, 2008. – 201 с.
24. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) // *Медицина и образование в Сибири*. – 2010. – № 5. – С. 7-17.
25. Bascal Z.A., Montgomery A., Holden-Dye L., Williams R.G., Walker R.J. Histochemical mapping of NADPH diaphorase in the nervous system of the parasitic nematode // *Ascaris suum*. *Parasitology*. – 1996. – V. 110, N5. – P. 625-637.
26. Buffoni F., Blaschko H. Benzylamine oxidase and histaminase: purification and crystallization of an enzyme from pig plasma // *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 1964-65. – V. 161. – P. 153-167.

27. Cantu-Medellin N., Kelley E.E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: insights regarding where, when and how // *Nitric Oxide*. – 2013. – V. 34. – P. 19–26.
28. Caughey G.H. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense // *Immunol Rev.* – 2007. – Vol. 217. – P. 141-154.
29. Ch'ng S., Wallis R., Yuan L., Davis P., Tan S.T. Mast cells and cutaneous malignancies // *Mod. Pathol.* – 2006. – Vol. 19, N 1. – P. 149-159.
30. Dick A.T. The control of copper storage in the liver of sheep by inorganic sulfate and molybdenum // *Aust. Vet. J.* – 1953. – V. 29. – P. 233.
31. Dráber P., Dráber P. Membrane-cytoskeleton dynamics in the course of mast cell activation // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – N 1220. – P. 219-237. doi: 10.1007/978-1-4939-1568-2\_14.
32. Hein M.S. Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: a case report // *S. D. J. Med.* – 2003. – V. 56, N4. – P. 143-147.
33. Hsu J.M., Rubenstein B. Effect of zinc deficiency on histidine metabolism in rats // *J. Nutr.* – 1982. – Vol. 112, N 3. – P. 461-467.
34. Kondo S., Kagami S., Kido H., Strutz F., Muller G. A., Kuroda Y. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. Vol. 8. – P. 1668-1676.
35. Kozlov V.A., Glazirina O.S. Influence of chronic consumption Cu 10 maximum concentrations limits on rats kidney mast cells population // 4 th International symposium on trace elements in human : new perspective. Greece. Athens. 9-11 October. – 2003. – P. 674-679.
36. Kozlov V.A., Glazirina O.S. Influence of chronic consumption Cu 10 maximum concentrations limits on rats thymus mast cells population // 4 th International symposium on trace elements in human : new perspective. Greece. Athens. 9-11 October. – 2003. – P. 782-788.
37. Kozlov V.A., Glazirina O.S. Influence of chronic consumption Zn 10 maximum concentrations limits on rats kidney mast cells population // 4 th International symposium on trace elements in human : new perspective. Greece. Athens. 9-11 October. – 2003. – P. 716-720.
38. Kozlov V.A., Glazirina O.S. Influence of chronic consumption Zn 10 maximum concentrations limits on rats thymus mast cells population // 4 th International symposium on trace elements in human : new perspective. Greece. Athens. 9-11 October. – 2003. – P. 735-741.
39. Kozlov V.A., Glazirina O.S. Influence of copper and molybdenum on kidney capsules mast cells a population // 22<sup>th</sup> Workshop The biological essentiality of macro and trace elements, Germany, Jena, 9-10 September. – 2004. – P. 1128-1133.
40. Majored S.K. Mast cell distribution in rats // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44. – № 3. – P. 370-374.
41. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* – 1987. – V. 327. – P. 534-526.

42. Peggy A.W. Mast cells // Mikro-graf (Official Publication of the Michigan Society of Histotechnologists). – 2012. – Vol. 41, Issue 2. – P. 4-6.
43. Roberts I.S.D., Brenchley P.E.C. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis // J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 53. – P. 858-862.
44. Urata H., Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 22348-22357.

**Рецензенты:**

Герасимова Л.И., д.м.н., профессор, ректор АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики, г. Чебоксары;

Долгов И.Ю., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургии БУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Чебоксары.