

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТОВ МАРГАНЦА, МЕДИ И ЦИНКА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ BALB/c С ИНДУЦИРОВАННОЙ МИЕЛОМОЙ Sp 2/0 Ag 14

Князева О.А.¹, Киреева Е.А.², Мусина Л.Р.¹, Газдалиева Л.М.², Конкина И.Г.³

¹Башкирский государственный университет, Уфа, e-mail: olga_knyazeva@list.ru;

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: kireevarabota@mail.ru;

³Уфимский институт химии УФИЦ РАН, Уфа, e-mail: irkonk@anrb.ru

Проведено исследование влияния координационных соединений марганца, меди и цинка (II) (Mn, Cu, Zn) с глюконовой кислотой, синтезированных и охарактеризованных в Уфимском институте химии УФИЦ РАН. Моделирование индуцированной миеломы у мышей BALB/c (25–28 г, n=120) проводили путем однократного внутрибрюшинного введения клеток миеломы Sp 2/0 Ag14 в количестве 10^6 клеток на мышь. Соединения металлов в концентрации 10^{-2} моль/л вводили с помощью желудочного зонда в течение 3 недель. Животные были распределены в 6 групп (n=20): 1 – интактные, 2–6 – с индуцированной миеломой; 2 – без лечения, 3 – введение циклофосамида (препарата сравнения), 4 – введение глюконата марганца, 5 – введение глюконата меди, 6 – введение глюконата цинка. Через 3 недели мышей (по 10 из каждой группы) выводили из эксперимента в соответствии с Положением о гуманном отношении к животным (МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267) и определяли в крови показатели поглотительной и метаболической активности нейтрофилов. Показатели прогрессирования миеломы определяли по приросту массы тела, увеличению объема асцита и медиане продолжительности жизни в течение 3 месяцев. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10,0». Взаимосвязь между показателями фагоцитарной активности нейтрофилов и прогрессирования миеломы выявляли с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Показано, что после курса терапии глюконатами биометаллов поглотительная активность нейтрофилов увеличивалась, а показатели метаболической активности достигали уровня контрольной группы интактных животных. Наибольшая эффективность выявлена для глюконата марганца, затем цинка и меди. Увеличение метаболической активности нейтрофилов, сопровождающееся повышенным образованием активных форм кислорода, коррелирует со снижением показателей прогрессирования индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c, что указывает на возможный механизм противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов путем инициации апоптоза.

Ключевые слова: глюконаты биометаллов, мыши BALB/c, индуцированная миелома Sp 2/0 Ag14, нейтрофилы, фагоцитарная активность, прогрессирование опухоли, корреляция.

EFFECT OF MANGANESE, COPPER AND ZINC GLUCONATES ON PHAGOCYtic ACTIVITY PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHIL OF BALB/c MICE WITH MYELOMA-INDUCED Sp 2/0 Ag 14

Knyazeva O.A.¹, Kireeva E.A.², Musina L.R.¹, Gazdaliyeva L.M.², Konkina I.G.³

¹Bashkir State University, Ufa, e-mail: olga_knyazeva@list.ru;

²Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: kireevarabota@mail.ru

³Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, e-mail: irkonk@anrb.ru

The influence of coordination compounds of manganese, copper and zinc (II) (Mn, Cu, Zn) with gluconic acid synthesized and characterized at the Ufa Institute of Chemistry of the UFRC RAS. Simulations of induced myeloma in BALB/c mice (25–28 g, n = 120) were performed by single intraperitoneal administration of Sp 2/0 Ag14 myeloma cells in an amount of 10^6 cells per mouse. Metal compounds at a concentration of 10^{-2} M/l were administered by gavage for 3 weeks. Animals were distributed in 6 groups (n = 20): 1 – intact, 2–6 – with induced myeloma; 2 – without treatment, 3 – introduction of cyclophosphamide (medication compare) 4 – introduction of manganese gluconate, 5 – introduction of copper gluconate, 6 - introduction of zinc gluconate. After 3 weeks, mice (10 from each group) were withdrawn from the experiment in accordance with the Regulation on Humane Treatment of Animals (Ministry of Health of the Russian Federation No. 267 of June 19, 2003) and were determined in blood absorption and metabolic activity of neutrophils. Myeloma progression was determined by weight gain, ascites volume gain, and median life expectancy of 3 months. Statistical processing of the results was performed using the «Statistica 10.0» program. The relationship between neutrophil phagocytic activity and myeloma progression was identified by Spearman correlation analysis. It was shown that after the course of therapy with biometallic gluconates, neutrophil absorption activity increased, and metabolic activity indicators reached the level of the control group of intact animals. The greatest efficiency was revealed for manganese

gluconate, then zinc and copper. Increased neutrophil metabolic activity, accompanied by increased reactive oxygen species formation, correlates with decreased progression rates of induced myeloma Sp2/0 Ag14 in BALB/c mice, suggesting a possible mechanism of antitumor action of 3d metal gluconates by initiation of apoptosis.

Keywords: biometallic gluconate, BALB/c mice, induced myeloma Sp 2/0 Ag14, neutrophils, phagocytic activity, tumor progression, correlation.

В последние годы внимание исследователей привлекает терапия злокачественных опухолей путем воздействия на иммунную систему организма [1-3]. В этом плане некоторые координационные соединения 3d-металлов рассматриваются в качестве перспективных кандидатов для коррекции показателей иммунной системы [4-6]. Предыдущие исследования показали, что соединения 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu и Zn) с глюконовой кислотой (MGI) оказывают корректирующее действие на окислительный и иммунный гомеостаз [7, 8], а композиция глюконатов 3d-металлов ингибирует развитие индуцированной миеломы [9]. Предположительно противоопухолевое действие MGI связано с их иммуотропными свойствами, однако механизм действия не изучен и связь между изменениями показателей иммунной системы и прогрессирования опухоли не исследована.

Известно, что важным показателем естественного иммунитета является функциональное состояние фагоцитирующих клеток [10]. Поскольку в элиминации неопластических клеток значительная роль отводится нейтрофилам, исследование их поглотительной и метаболической активности на фоне опухолевого процесса с помощью реакции с нитросиним тетразолием (НСТ-тест), отражающей функциональную активность фагоцитов [11], является важной задачей для решения вопроса о связи показателей иммунной системы и прогрессирования опухоли.

Цель исследования: оценить влияние глюконатов марганца, меди и цинка на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag14 и взаимосвязь с прогрессированием опухоли.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводили на линейных белых мышах BALB/c, самцах массой 25–28 г. (n=120), полученных из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО Микроген МЗ РФ (Республика Башкортостан, Чишминский район, село Горный). Животных содержали в условиях вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96). Моделирование индуцированной миеломы проводили путем однократного внутрибрюшинного введения клеток мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 в количестве 10^6 клеток на мышь.

Глюконаты марганца (MnGl), меди (CuGl) и цинка (ZnGl) были синтезированы и охарактеризованы в лаборатории физико-химических методов анализа ОСП ФГБНУ Уфимского института химии УФИЦ РАН по описанным методикам [5]. Соединения металлов вводили в концентрации 10^{-2} моль/л с помощью желудочного зонда по 0,18–0,2 мл раствора на мышь, в зависимости от веса животного. Мыши контрольных групп получали дистиллированную воду в том же объеме. Курс терапии составлял 3 недели, забор крови осуществляли на 23-й день после начала эксперимента в пробирки, обработанные антикоагулянтом ЭДТА. Мышей, по 10 особей из каждой группы, декапитировали под эфирным наркозом в соответствии с Положением о гуманном отношении к животным (МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267). Остальных животных наблюдали в течение 3 месяцев. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по показателям поглотительной активности: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ) – и показателям метаболической активности, которую оценивали по НСТ-тесту: спонтанному (сп НСТ) и стимулированному латексом (ст НСТ), а также по спонтанному и стимулированному среднему цитохимическому коэффициенту (сп СЦК, ст СЦК) и индексу стимуляции (ИС). ФЧ определяли с помощью иммерсионной микроскопии по среднему числу частиц латекса в клетке в мазках крови, приготовленных путем смешивания в соотношении 3:1 с латексом (ПанЭко, РФ), фиксирования смесью Никифорова и окрашивания 1%-ным метиленовым синим, ФИ – по проценту нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, ИФИ – по формуле: $ИФИ = (ФИ \times ФЧ) / 100$ (%). НСТ определяли по восстановлению поглощенного нейтрофилами растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимые глыбки диформазана, которые визуальнo учитывали также путем микроскопирования. СЦК вычисляли по формуле: $СЦК = (3С + 2В + А) / 100$, где А – процент клеток с интенсивностью 1, В – с интенсивностью 2, умноженный на коэффициент 2, С – с интенсивностью 3, умноженный на 3 [12]. ИС рассчитывали по формуле: ст СЦК / сп СЦК.

Прогрессирование миеломы оценивали по приросту массы тела в граммах и объему асцита в миллилитрах. Медиану продолжительности жизни в сутках определяли по средней величине, полученной по наблюдениям за 3 месяца.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10,0». Определяли следующие статистические показатели: среднее значение (M); стандартное отклонение (σ); медиану (Me), квартили 25%–75% (Q_1 – Q_3), критерий Манна–Уитни (p). Взаимосвязь между показателями фагоцитарной активности нейтрофилов и прогрессирования индуцированной миеломы выявляли с помощью расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r_s). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нейтрофилы являются ключевыми иммунными клетками при воспалительных процессах. Они одни из первых привлекаются к поврежденной ткани для устранения патогена и модулирования воспаления с помощью фагоцитоза и секреции ферментов [13]. При онкопатологии могут наблюдаться высокие уровни нейтрофилов крови и/или высокое соотношение между нейтрофилами и лимфоцитами, что является неблагоприятным прогнозом [14]. В то же время при неопластических процессах функциональная активность нейтрофилов может быть снижена [15]. В согласии с этими данными результаты наших исследований (табл. 1) показали, что в крови мышей с индуцированной миеломой без лечения (группа № 2) наблюдалось снижение поглотительной активности нейтрофилов по сравнению с контрольной группой интактных животных (группа № 1). Показатели поглотительной активности снижались следующим образом: ФЧ – на 51,2%, ФИ – на 51,5%, ИФИ – на 63,2%. Показатели метаболической активности снижались также значительно: сп НСТ и ст НСТ – на 41,7% и 61,6%; сп СЦК и ст СЦК – на 42,9% и 66,7%; ИС – на 28% ($p < 0,05$).

В группе сравнения, в которой мыши получали циклофосфамид (группа № 3), относительно группы № 1 происходило снижение показателей как поглотительной активности нейтрофилов: ФЧ – на 43,9%, ФИ – на 57,6%, ИФИ – на 73,7%, так и метаболической активности: сп НСТ и ст НСТ – на 38,9% и 45,1%; сп СЦК и ст СЦК – на 28,6% и 52,4%; ИС – на 24% ($p < 0,05$). По сравнению с группой № 2 поглотительная активность тоже несколько снижалась, особенно ИФИ – на 10,5%, а метаболическая активность, напротив, повышалась: ст НСТ – на 16,5%, сп СЦК и ст СЦК – на 14,3% ($p < 0,05$).

После применения глюконатов 3d-металлов наблюдалось увеличение показателей поглотительной активности. Так, после терапии глюконатом цинка по сравнению с группой № 2 ФЧ увеличивался на 34,1%, ИФИ – на 15,8% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние глюконатов 3d-металлов на поглотительную и метаболическую активность нейтрофилов периферической крови мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag14 (ИМ) в сравнении с цитостатиком циклофосфамидом (ЦФ)

Статистический показатель	Группы мышей					
	1 (n=10)	2 (n=10)	3 (n=10)	4 (n=10)	5 (n=10)	6 (n=10)
	Интактные-контроль	ИМ без лечения	ИМ+ ЦФ	ИМ+ MnGl	ИМ+ CuGl	ИМ+ ZnGl
Фагоцитарное число (ФЧ)						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач.	4,1 (3,5-4,3)	2,0 (1,7-2,2) p ₁₋₂ <0,001	2,3 (1,9-2,4) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,06 p ₃₋₄ =0,03 p ₃₋₅ =0,01 p ₃₋₆ <0,001	2,6 (2,4-2,9) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,03 p ₄₋₅ =0,44 p ₄₋₆ <0,001	2,6 (2,4-2,9) p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ =0,001 p ₃₋₅ =0,01 p ₄₋₅ =0,44 p ₅₋₆ <0,001	3,4 (3,2-3,6) p ₁₋₆ =0,08 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
Фагоцитарный индекс (ФИ), %						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	49,5 (43,8-54,0)	24,0 (22,1-27,7) p ₁₋₂ <0,001	21,0 (19,0-23,2) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,11 p ₃₋₄ =0,002 p ₃₋₅ =0,005 p ₃₋₆ =0,007	27,2 (25,8-31,3) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,08 p ₃₋₄ =0,002 p ₄₋₅ =0,36 p ₄₋₆ =0,45	26,7 (24,1-29,5) p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ =0,11 p ₃₋₅ =0,005 p ₄₋₅ =0,36 p ₅₋₆ =0,47	26,5 (23,3-30,3) p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ =0,10 p ₃₋₆ =0,007 p ₄₋₆ =0,45 p ₅₋₆ =0,47
Интегральный фагоцитирующий индекс (ИФИ), %						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	1,9 (1,75-2,12)	0,7 (0,62-0,75) p ₁₋₂ <0,001	0,5 (0,40-0,54) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ =0,001 p ₃₋₆ <0,001	0,7 (0,67-0,82) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,26 p ₃₋₄ <0,001 p ₄₋₅ =0,34 p ₄₋₆ =0,002	0,7 (0,63-0,76) p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ =0,27 p ₃₋₅ =0,001 p ₄₋₅ =0,34 p ₅₋₆ =0,002	0,97 (0,88-1,03) p ₁₋₆ =<0,001 p ₂₋₆ =0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ =0,002 p ₅₋₆ =0,002

Спонтанный НСТ-тест (сп НСТ), %						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	7,2 (6,4-8)	4,2 (3,3-4,4) p ₁₋₂ <0,001	4,4 (4,1-5,1) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,11 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ =0,26 p ₃₋₆ =0,008	7,2 (6,52-7,56) p ₁₋₄ =0,41 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₄₋₅ =0,002 p ₄₋₆ =0,03	5,0 (4,5-5,6) p ₁₋₅ =0,001 p ₂₋₅ =0,005 p ₃₋₅ =0,26 p ₄₋₅ =0,002 p ₅₋₆ =0,02	6,0 (5,52-6,74) p ₁₋₆ =0,05 p ₂₋₆ =0,002 p ₃₋₆ =0,008 p ₄₋₆ =0,03 p ₅₋₆ =0,02
Стимулированный НСТ-тест (ст НСТ), %						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	52,1 (48,4-56)	20,0 (18,4-22,04) p ₁₋₂ <0,001	28,6 (22,8-30) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ <0,001	48,1 (42,6-52) p ₁₋₄ =0,11 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₄₋₅ =0,004 p ₄₋₆ =0,13	36,6 (32,03-40) p ₁₋₅ =0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ =0,004 p ₅₋₆ =0,06	42,6 (37,2-47) p ₁₋₆ =0,03 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ =0,13 p ₅₋₆ =0,06
Средний цитохимический коэффициент в спонтанном тесте (сп СЦК), у.е.						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	0,07 (0,07-0,09)	0,04 (0,04-0,04) p ₁₋₂ <0,001	0,05 (0,04-0,05) p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,05 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ =0,02 p ₃₋₆ =0,001	0,08 (0,08-0,09) p ₁₋₄ =0,24 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₄₋₅ =0,006 p ₄₋₆ =0,01	0,06 (0,05-0,08) p ₁₋₅ =0,12 p ₂₋₅ =0,002 p ₃₋₅ =0,02 p ₄₋₅ =0,006 p ₅₋₆ =0,15	0,07 (0,06-0,07) p ₁₋₆ =0,36 p ₂₋₆ =0,001 p ₃₋₆ =0,001 p ₄₋₆ =0,01 p ₅₋₆ =0,15
Средний цитохимический коэффициент в стимулированном тесте (ст СЦК), у.е.						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	0,21 (0,20-0,22)	0,07 (0,05-0,08) p ₁₋₂ <0,001	0,10 (0,08-0,10) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,01 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,001	0,20 (0,17-0,22) p ₁₋₄ =0,32 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₄₋₅ =0,006	0,15 (0,12-0,17) p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ =0,006	0,17 (0,16-0,18) p ₁₋₆ =0,009 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ =0,21

			$p_{3-6} < 0,001$	$p_{4-6} = 0,21$	$p_{5-6} = 0,34$	$p_{5-6} = 0,34$
Индекс стимуляции (ИС), у.е.						
Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач	2,5 (2,3-2,7)	1,8 (1,6-1,8) $p_{1-2} = 0,001$	1,9 (1,7-2,2) $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,08$ $p_{3-4} = 0,03$ $p_{3-5} = 0,07$ $p_{3-6} = 0,02$	2,4 (2,2-2,7) $p_{1-4} = 0,58$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,03$ $p_{4-5} = 0,59$ $p_{4-6} = 0,84$	2,3 (2,0-2,5) $p_{1-5} = 0,24$ $p_{2-5} = 0,002$ $p_{3-5} = 0,07$ $p_{4-5} = 0,59$ $p_{5-6} = 0,58$	2,5 (2,2-2,6) $p_{1-6} = 0,70$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} = 0,02$ $p_{4-6} = 0,84$ $p_{5-6} = 0,58$

По сравнению с группой № 3 показатель ФЧ возростал на 26,8%, ФИ – на 11,1%, ИФИ – на 26,3% ($p < 0,05$). Метаболическая активность возростала после применения всех глюконатов, особенно после терапии глюконатом марганца, достигая уровня интактных животных: по сравнению с группой № 2 на 41,7% (сп НСТ), 53,9% (ст НСТ), 57,2% (сп СЦК), 61,9% (ст СЦК), 24% (ИС) ($p < 0,05$); по сравнению с группой № 3 – 38,9% (сп НСТ), 37,4% (ст НСТ), 42,9% (сп СЦК), 47,6% (ст СЦК) и 20% (ИС) ($p < 0,05$).

Показатели прогрессирования миеломы по группам составили по приросту массы тела (г): № 2 – $(13,2 \pm 2,2)$; № 3 – $(9,4 \pm 1,6)^{2,4,6}$; № 4 – $(6,5 \pm 1,0)^{2,3,5,6}$; № 5 – $(9,3 \pm 1,4)^{2,4}$; № 6 – $(8,4 \pm 1,4)^{2,3,4}$. По объему асцита (мл): № 2 – $(6,8 \pm 1,0)$; № 3 – $(4,8 \pm 0,8)^{2,4,6}$; № 4 – $(3,4 \pm 0,6)^{2,3,5,6}$; № 5 – $(4,7 \pm 0,8)^{2,4}$; № 6 – $(4,3 \pm 0,6)^{2,3,4}$.

Примечание. ²⁻⁶ означает достоверность различий между группами № 2–6 ($p < 0,05$).

Значения медианы продолжительности жизни по группам имели следующий вид: № 2 – 24,3; № 3 – 61,6; № 4 – 72,4; № 5 – 56,1; № 6 – 68,6.

Для предположения возможного механизма действия глюконатов 3d-металлов на индуцированную мышиную миелому Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c был проведен корреляционный анализ Спирмена между показателями фагоцитарной активности нейтрофилов и прогрессирования опухоли. Корреляционная зависимость выявлена между снижением показателя стимулированного НСТ-теста и объемом асцита ($r_s = 0,64$, $p = 0,05$) в группе мышей с индуцированной миеломой без лечения, что свидетельствует об усилении злокачественного роста клеток при снижении активации НАДФН-оксидазных реакций, сопровождающихся образованием активных форм кислорода. Проведение курса терапии с применением препарата сравнения циклофосфида выявило также корреляционную связь между снижением показателей ИФИ и приростом массы тела ($r_s = 0,68$, $p = 0,03$), что указывает на зависимость роста индуцированной миеломы от поглотительной активности нейтрофилов.

После курса терапии глюконатом марганца тесная корреляционная связь обнаружена между увеличением показателя стимулированного НСТ-теста и снижением обоих показателей прогрессирования индуцированной миеломы ($r_s = 0,65$, $p = 0,04$; $r_s = 0,61$, $p = 0,05$). После терапии глюконатами меди и цинка корреляционная связь обнаружена между увеличением ФЧ и снижением объема асцита ($r_s = 0,67$, $p = 0,03$ и $r_s = 0,68$, $p = 0,03$ соответственно), а после введения глюконата меди – между увеличением ФИ и снижением прироста массы тела ($r_s = 0,67$, $p = 0,03$), что доказывает наличие зависимости между этими факторами. Также умеренная корреляционная связь выявлена между увеличением показателя ст СЦК, отображающего активность энергетических ресурсов ферментных систем нейтрофилов, и снижением прироста массы тела после терапии глюконатом цинка ($r_s = 0,64$; $p = 0,05$).

В качестве одного из возможных механизмов противоопухолевого действия соединений 3d-металлов рассматривается их способность инициировать апоптоз [2, 16, 17]. Полученные нами результаты показали, что под действием глюконатов марганца, меди и цинка происходит увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов. Корреляция между этим фактором и снижением прогрессирования индуцированной миеломы позволяет сделать предположение о механизме противоопухолевого действия исследуемых соединений металлов путем инициации апоптоза.

Заключение

По результатам оценки воздействия глюконатов 3d-металлов на поглотительную и метаболическую активность нейтрофилов у мышей с индуцированной миеломой наибольшая эффективность обнаружена для глюконата марганца, далее следуют глюконат цинка и глюконат меди.

Увеличение метаболической активности нейтрофилов, сопровождающееся повышенным образованием активных форм кислорода, коррелирует со снижением показателей прогрессирования индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c, что указывает на возможный механизм противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов путем инициации апоптоза.

Синтез и физико-химическое исследование глюконатов 3d-металлов выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122031400246-1.

Список литературы

1. Galluzzi L., Buquй A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. Nat Rev Immunol. 2017. vol. 17. no. 2. P. 97-111. DOI: 10.1038/nri.2016.107.
2. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. Genes Dev. 2018, vol. 32. P. 1267–1284. DOI: 10.1101/gad.314617.118.
3. Efimova I., Catanzaro E., Van der Meeren L., Turubanova V.D., Hammad H., Mishchenko T.A., Vedunova M.V., Fimognari C., Bachert C., Coppieters F., Lefever S., Skirtach A.G., Krysko

- O., Krysko D.V. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity. *Immunother Cancer*. 2020. 8:e001369. DOI: 10.1136/jitc-2020-001369.
4. Toren A., Yalon M., Dafni A., Mehrian-Shai R. Hgg-04. Zinc enhances temozolomide cytotoxicity in pediatric glioblastoma multiforme model system. *Neuro-Oncol*. 2020. vol. 22. Suppl 3. P. iii344–iii345. DOI: 10.1093/neuonc/noaa222.295.
 5. Wang C., Zhang, R., Wei X., Lv M., Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv. Immunol*. 2020. vol. 145. P. 187–241.
 6. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е.В., Карачурина Л.М., Зарудий Ф.А., Ионова И.А., Гайфутдинова Р.К., Муринов Ю.И. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II) // *Химико-фармацевтический журнал*. 2002. № 1. С. 18-25.
 7. Князева О.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на активность антиоксидантных ферментов и окислительные процессы *in vivo* при экспериментальном иммунодефиците // *Медицинский Вестник Башкортостана*. 2018. Т. 13. № 4 (76). С. 48-52.
 8. Князева О.А., Киреева Е.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Газдалиева Л.М., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации // *Казанский медицинский журнал*. 2022. Т. 103. № 3. С. 427-433.
 9. Князева О.А., Камиллов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. 284 с.
 10. Мавзютов А.Р., Князева О.А., Гарафутдинов Р.Р., Габдрахманова А.Р. Влияние липополисахарида *Escherichia coli* на фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов крови мышей с индуцированным иммунодефицитом // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017. № 3. С. 84-90.
 11. Маркина А.А. Комплексное экспериментальное моделирование шоковых состояний // *Иммунология*. 2012. № 5. С. 250-254.
 12. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 319 с.
 13. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2013. vol. 13. no. 3. P. 159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
 14. Keizman D., Ish-Shalom M., Huang P., Eisenberger M.A., Pili R., Hammers H., Carducci M.A. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2012. vol. 48. P. 202–208.
 15. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных

нарушений нейтрофилов. СПб.:Фолиант, 2002. 416 с.

16. Гук Д.А., Красновская О.О., Белоглазкина Е.К. Координационные соединения биогенных металлов как цитотоксические агенты для терапии злокачественных новообразований // Успехи химии. 2021. Т. 90. № 12. С. 1566–1623.

17. Rozenberg J.M., Kamynina M., Sorokin M., Zolotovskaia M., Koroleva E., Kremenchutckaya K., Gudkov A., Buzdin A., Borisov N. The Role of the Metabolism of Zinc and Manganese Ions in Human Cancerogenesis. *Biomedicines*. 2022. vol.10. iss. 5. 1072. DOI: 10.3390/biomedicines10051072.