

**М.К. БАЛАБЕКОВА, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, Р.Р. ТУХВАТШИН, Н.Н. РЫСПЕКОВА,  
А.Н. ТОКУШЕВА, В.В. ТРУБАЧЕВ, Ж.Е. АЛЬДЕКЕЕВА**

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,  
кафедра патофизиологии  
Алматы, Казахстан*

### **СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКОЛОГЕННОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ**

*В последние годы наблюдается увеличение экологических рисков для здоровья населения, связанных с загрязнением окружающей среды тяжелыми металлами. Тяжелые металлы встречаются в природе как элементы, которые находятся на всей территории земной коры. Однако загрязнение этими металлами является результатом антропогенной деятельности человека. Тяжелые металлы как микроэлементы являются важными компонентами нескольких ключевых ферментов и играют неоценимую роль в различных окислительно-восстановительных реакциях. Однако, избыточное количество таких металлов приводит к повреждению тканей и ряду неблагоприятных последствий и заболеваний человека. Металлы способны модулировать деятельность иммунокомпетентных клеток с помощью различных механизмов. В зависимости от конкретного металла, его концентрации и биологической доступности, чистым результатом может быть иммуностимуляция или иммуносупрессия. Суть общей обеспокоенности заключается в том, что металлы могут нарушить иммунный гомеостаз посредством модуляции иммунорегуляторной деятельности, что может привести либо к иммунодефициту, либо к аутоиммунным заболеваниям.*

**Ключевые слова:** *тяжелые металлы, загрязнение окружающей среды, иммунодепрессия, ванадий, хром*

#### **Введение.**

В последние годы наблюдается увеличение экологических рисков для здоровья населения, связанных с загрязнением окружающей среды тяжелыми металлами. Кроме того, резко возросло воздействие на человека в результате экспоненциального роста их использования в промышленных, сельскохозяйственных, бытовых и технологических областях. Загрязнение окружающей среды является очень заметным в районах горнодобывающих предприятий, литейных заводов и других промышленных операций [1].

Тяжелые металлы встречаются в природе как элементы, которые находятся на всей территории земной коры. Однако загрязнение этими металлами является результатом антропогенной деятельности человека [2].

К загрязнению окружающей среды также могут приводить коррозия металла, атмосферные осаднения, эрозия почвы ионами металлов и выщелачивание тяжелых металлов, испарение металла из водных ресурсов почвы и грунтовых вод [3]. Такие природные явления, как выветривание и вулканические извержения также могут вносить значительный вклад в загрязнение тяжелыми металлами [1,2]. К промышленным источникам загрязнения окружающей среды относят обработку металла на нефтеперерабатывающих заводах, сжигание угля на электростанциях, нефтяные сгорания, ядерные электростанции и линии высокого напряжения, пластмассы, текстиль, микроэлектроника, защита древесины и обработки бумаги [4].

#### **Актуальность.**

Известно, что такие металлы как кобальт (Co), медь (Cu), хром (Cr), железо (Fe), Магний (Mg), марганец (Mn), молибден (Mo), никель (Ni), селен (Se) и цинк (Zn), содержащиеся в питательных веществах, необходимы для различных биохимических и физиологических функций. Недостаточное поступление этих питательных микроэлементов приводит к различным дефицитным заболеваниям или синдромам. Тяжелые металлы как микроэлементы являются важными компонентами нескольких ключевых ферментов и играют неоценимую роль в различных окислительно-восстановительных реакциях. Однако, избыточное количество таких металлов приводит к повреждению тканей и ряду неблагоприятных последствий и заболеваний человека. Существует очень узкий диапазон концентраций между полезными и токсическими эффектами хрома и меди [5].

Биологические функции других металлов, как алюминий (Al), мышьяк (As), барий (Ba), бериллий (Be), висмут (Bi), кадмий (Cd), галлий (Ga), германий (Ge), золото (Au), индий (In), свинец (Pb), литий (Li), ртути (Hg), никель (Ni), платина (Pt), серебро (Ag), стронций (Sr), теллур (Te), таллий (Tl), олово (Sn), титан (Ti) и уран (U) не установлены и рассматриваются как несущественные металлы [5].

В биологических системах тяжелые металлы, как сообщает [6], влияют на клеточные органеллы и их компоненты, такие как клеточная мембрана митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума, ядра и некоторые ферменты, участвующие в метаболизме, детоксикации и репарации повреждений. Ионы металлов взаимодействуют с компонентами клеток, такими как ДНК и ядерные белки, вызывают повреждение ДНК и конформационные изменения, которые могут привести к модуляции клеточного цикла, канцерогенезу или апоптозу [7]. Некоторые исследователи показали, что активные формы кислорода (АФК) играют ключевую роль в токсичности и канцерогенности металлов, таких как мышьяк, кадмий, хром, свинец, и ртуть. Из-за высокой степени их токсичности, эти пять элементов занимают особое место среди приоритетных металлов. Все они являются системными токсикантами, которые известны как вызывающие полиорганное повреждение, даже при более низких уровнях воздействия. Согласно данным Агентства по охране окружающей среды США (US EPA), и Международному агентству по изучению рака (МАИР), эти металлы также классифицируются как "известные" или "вероятные канцерогены для человека"

Хром (Cr), седьмой самый распространенный элемент в земной коре, является одним из наиболее распространенных загрязнителей окружающей среды, выбрасываемых в атмосферу, главным образом, из-за его промышленного использования [8]. В последние годы загрязнение окружающей среды хромом стала главным предметом озабоченности, особенно шестивалентный Cr (Cr<sup>6+</sup>), который является чрезвычайно токсичным канцерогеном [9]. Хром (Cr) является естественным элементом, присутствующим в земной коре, начиная от хрома

(II) до хрома (VI) [10]. Соединения хрома в трехвалентной [Cr (III)] форме встречаются в природе в рудах, таких как феррохром. Содержание шестивалентной [Cr (VI)] формы хрома является второй наиболее стабильной. Хром накапливается в воздухе, воде, почве из широкого спектра природных и др. антропогенных источников, с наибольшей долей участия промышленных предприятий. Так, к источникам хрома относят предприятия, занимающиеся обработкой металла, кожевенные и хромовые производства, сварка нержавеющей стали и феррохрома, огнеупорную и химическую промышленность. Соединения хрома используются в промышленной сварке, хромировании, в качестве антикоррозионных сварочных систем и котлов [11]. Предполагается, что около 33 тонн Cr освобождается ежегодно в окружающую среду. Считается, что более чем 300000 работников ежегодно подвергаются воздействию хрома и хром-содержащих соединений на рабочем месте.

В результате антропогенной деятельности человека хром выделяется в окружающую среду в виде шестивалентного [Cr (VI)]. Шестивалентный хром [Cr (VI)] является токсичным загрязнителем и классифицируется как канцероген. Опасность для здоровья, связанная с воздействием хрома, зависит от степени его окисления и колеблется в пределах от низкой токсичности металла до высокой.

В организме человека и животных трехвалентный хром представляет собой питательное вещество, которое играет важную роль в метаболизме глюкозы, жиров и белков, усилении действия инсулина. Тем не менее, профессиональное воздействие хрома является одной из основных проблем из-за высокого риска Cr-индуцированных заболеваний [12].

По данным [13] хром способен проходить через кожу. Например, широкое распространение дерматита наблюдается среди рабочих-строителей, что объясняется воздействием хрома, присутствующего в цементе [13]. Воздействие Cr (VI) -содержащих соединений вызывает повреждение почек, аллергию и астму, рак дыхательных путей у человека [14]. Вдыхание большого количества хрома (VI) может вызвать раздражение слизистой носа и язвы. После интоксикации хромом (VI) у животных развились язвы в желудке и тонком кишечнике, анемия, нарушения репродуктивной системы. Чрезвычайно высокие дозы хрома (VI) приводят к серьезным нарушениям дыхательной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек.

Соединения ванадия известны как перспективные препараты для снижения уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом из-за их инсулинмиметических свойств и способности противодействовать резистентности к инсулину [15]. Они также могут защитить от канцерогенов [16]. В опухолевых клетках они вызывают G2 / M остановку клеточного цикла и апоптоз. Тем не менее, исследования с использованием соединений ванадия для лечения опухолей все еще менее развиты, чем в лечении сахарного диабета [16].

В биологических системах ванадий присутствует в +4 +5 и +3 окисленном состоянии. В физиологических условиях, ванадий в состоянии окисления +4 присутствует в форме ванадила VO<sup>2+</sup> катионов (+). В состоянии +5 окисления может быть найден как ортованадат (H<sub>2</sub>VO<sub>4</sub><sup>-</sup>). В крови ванадий в состоянии окисления +5 проникает в клетку через анионные каналы, в то время как ванадий в степени окисления +4 достигает клетки путем пассивной диффузии. В цитоплазме, из-за снижения внутриклеточных антиоксидантов, ванадий присутствует в состоянии окисления +4 Эта реакция приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), которые при высокой концентрации вызывают окислительный стресс. В цитоплазме катионы ванадия впоследствии подлежат реакции Фентона с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с образованием ванадат-ионов и гидроксильных радикалов HO [17]. В результате этой реакции ванадат попадает в клетку и не появляется в цитоплазме, но вместо этого связывается остатками белка цистеина. Этот процесс имеет важное значение в случае одновременного воздействия соединений ванадия и веществ, вызывающих окислительный стресс [18]. Ванадат связывается с остатками цистеина в сочетании с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, что приводит к окислению остатков цистеина [18]. Во многих ферментах остатки цистеина, расположенные в активных центрах, играют важные функции в катализе. Таким образом, окисление этих остатков до перванадата и ванадат-иона приводит к инактивации ферментов, например белка тирозинфосфатазы, чувствительного к ванадату в концентрациях ниже 1 мкМ [18].

Ванадий может быть использован для противоопухолевой терапии. Хотя в микромолярных концентрациях ванадий увеличивает синтез ПГЕ<sub>2</sub>, действующего как проканцероген, однако при концентрации 2-5 мкМ ванадиевые соединения ингибируют рост некоторых опухолевых клеток [19]. С другой стороны, соединения ванадия способны также генерировать АФК, который может способствовать развитию заболеваний, связанных с производством свободных радикалов и воспалительных реакций, например, нейродегенеративных заболеваний.

Ванадий присутствует в сырой нефти в качестве органического металлического комплекса. Мазут содержит высокую концентрацию ванадия (от 0,2 до 0,160 мкг / г). Уголь также богат ванадием (от 14 до 56 мг / кг). Загрязнение ванадием происходит также в результате сжигания нефтепродуктов. Природные источники также могут способствовать концентрации твердых частиц ванадия в атмосфере. Континентальная пыль, извержения вулканов, морская соль и лесные пожары являются одними из наиболее продуктивных источников ванадия [20].

Литературные источники показали, что одним из основных механизмов действия ванадия является генерация активных форм кислорода (АФК), путем активации митоген активированной протеин киназы (МАРК), что приводит к фосфорилированию последующих ферментов, таких как ERK1 / 2, в результате чего нарушаются различные сигнальные пути. Ванадий также может привести к повреждению генетического материала и вызывать гематотоксические, иммунотоксические, гепатотоксические, нейротоксические и гонадотоксические эффекты.

Повреждение ДНК могут быть индуцированы как экзогенными агентами, такими как загрязнители окружающей среды, так и эндогенными (свободные радикалы). В механизмах генетических повреждений большое значение отводится окислению азотистых оснований и разрывам ДНК [21]. Любое повреждение ДНК без включения механизмов репарации может закончиться нарушением митоза, индукцией транскрипции генов, тиражированием ошибки и генетической нестабильности, что может привести к раку [22].

Неблагоприятные эффекты ванадия на генетический материал являются спорными, противоречивыми и недостаточно изученными [23] из-за скудной информации, имеющейся в литературе. МАИР классифицирует ванадий в категории 2В (возможный канцероген человека).

Некоторые авторы к гематотоксическим эффектам ванадия относят развитие анемии, изменения содержания гемоглобина и гематокрита, изменения лейкоцитов, что иногда противоречит с мнением других исследователей [24].

#### **Нарушение функции иммунной системы при действии различных экотоксикантов.**

Иммунная система состоит из комплекса взаимодействующих и регулируемых клеток и растворимых медиаторов, индуцирующих иммунный ответ должной величины и продолжительности. Т-лимфоциты развиваются из стволовых клеток костного мозга и мигрируют в тимус, где они созревают. Тимус обеспечивает специализированную среду для созревания Т-клеток. Незрелые Т-клетки, называемые наивными клетками, лишены экспрессии CD3, CD4, и CD8 рецепторов. Эти клетки дают начало либо CD3 + / CD4- / CD8- клеткам или CD3 + / CD4 + / CD8 + клеткам. Большой процент этих клеток умирает от апоптоза (запрограммированной смерти клеток), и менее 5% из них созревают в CD4 + / CD8- и CD4- / CD8 + клетки. Затем клетки переходят к патрулированию тканей для устранения болезнетворных микроорганизмов.

Есть два основных класса Т-лимфоцитов. При активации одного класса дифференциатами цитотоксических Т-клеток, образуются CD8+ клетки, способные убивать клетки, зараженные вирусами. Другой класс Т-клеток отличается поверхностной экспрессией молекулы CD4, которые также несут весьма разнообразные рецепторы на их поверхности, что позволяет им распознавать антиген. Человеческие лимфоциты оснащены рецепторами, которые распознают только один специфический антиген: Т-клетки признают только антиген, связанный с молекулами МНС [25].

На основе профилей цитокинов Т-клетки подразделяются на Т-хелперы с подтипами (Th) 1, Th2 и Th3.

В-клетки происходят в костном мозге из лимфоидной клетки-предшественника. Самая ранняя В-линия клетки известна как "про-В" клетки, потому что они являются клетками-предшественниками с ограниченной способностью к самообновлению. Про-В клетки получают из плюрипотентных кроветворных стволовых клеток, в которых присутствуют характеристики белков клеточной поверхности, или антитела [26]. Эти антитела антиген-специфических молекул получают В-клетки. Производство антител в ответ на инфекцию является основным вкладом В-клеток в адаптивный иммунитет.

Дифференцированные В-клетки производят различные типы антител. Клетки либо выделяют эти антитела на их поверхности или выделяют их в окрестности. Гены иммуноглобулинов (Ig) подвергаются перегруппировке и кодируют антитела. Есть пять основных типов антител: IgG, IgM, IgE, IgD, и IgA. IgG является наиболее распространенным типом молекулы Ig в человеческом организме. Молекула IgG является большой, состоит из двух различных полипептидных цепей; каждый из которых содержит тяжелую цепь весом примерно 50 кДа и легкую цепь с приблизительным весом 25 кД. Две цепи связаны друг с другом дисульфидными связями, и каждая тяжелая цепь связана с легкой цепью дисульфидной связью.

У антител есть две основные функции: (1) признать, специфический антиген и специфически связываться с молекулой патогена, что выявила иммунная реакция; и (2), запустить механизм рекрутинга различных клеток и молекул, чтобы уничтожить болезнетворные микроорганизмы. Таким образом, молекулы антител антиген-специфичны, но могут коллективно признать огромное количество антигенов. Регион антитела, участвующего в эффекторной функции называется постоянной или С-область. Антитела играют важную роль в ликвидации бактерий и других патогенов путем комплемент опосредованного уничтожения клетки. Ячейки, зараженные вирусом, могут также представлять антигены на своей клеточной поверхности, которые распознаются антителами. NK-клетки могут убивать клетки, связанные такими антителами. Это разрушение покрытых антителами клеток-мишеней с помощью NK-клеток называется антителозависимой клеточной цитотоксичностью.

Цитокины являются важными модуляторами иммунной реакции и играют центральную роль в монтаже иммунного ответа. Селективная продукция цитокинов может определить исход иммунного ответа, стимулируя защитный иммунный механизм. Но с другой стороны, цитокины могут также быть патогенными, когда производятся в избытке, вызывая перепроизводство воспалительных клеток, лихорадка, сосудистую проницаемость, повреждения тканей и смертельный шок. Поэтому, существует несколько уровней генетической регуляции цитокинов для того, чтобы в большинстве случаев ограничивать синтез цитокинов во времени и пространстве [27].

Металлы способны модулировать деятельность иммунокомпетентных клеток с помощью различных механизмов. В зависимости от конкретного металла, его концентрации и биологической доступности, чистым результатом может быть иммуностимуляция или иммуносупрессия. Суть общей обеспокоенности заключается в том, что металлы могут нарушить иммунный гомеостаз посредством модуляции иммунорегуляторной деятельности, что может привести либо к иммунодефициту, либо к аутоиммунным заболеваниям [28].

Неблагоприятные иммунные эффекты химических веществ, определяемые как иммунотоксичность, используются в качестве чувствительного биомаркера для оценки последствий присутствия в окружающей среде химических веществ на здоровье населения [29]. Иммунотоксическое воздействие тяжелых металлов, как типичных агентов окружающей среды, и их механизмы многими учеными рассматриваются на примере иммунодепрессии, индуцированной воздействием кадмия (Cd) в CdCl<sub>2</sub>. Так, по данным Anunciación Lafuente et al., 2004 при экспонировании в течение одного месяца до 0, 5, 10, 25, 50 или 100 частей на миллион хлорида кадмия (CdCl<sub>2</sub>) в питьевой воде в периферической крови крыс уменьшалось относительное и абсолютное количество лимфоцитов. Уже на малой дозе кадмия уменьшалось содержание CD4 + и CD8 + лимфоцитов. Из чего сделан вывод о том, что кадмий ингибирует гуморальный и клеточный иммунный ответ с более низкими дозами [30].

Кадмий аналогично влияет на распределение В-лимфоцитов в лимфоидных органах [31]. Результаты этих исследований показывают, что селезенка является более чувствительной на воздействие кадмия, чем тимус. Несмотря на это, накопление металла оказалось выше в тимусе, чем в селезенке.

Исследованиями Brahmankar MG et al., 2011, Kim MG et al., 2015, установлено, что свинец ингибирует гуморальный иммунный ответ, что приводит к образованию более низкого уровня антител [32]. По данным других источников, при добавлении в питьевую воду ацетата свинца в различных дозировках у мышей достоверно снижалось общее количество лейкоцитов и лимфоцитов [33]. Авторы предполагают, что снижение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов напрямую связано либо с уменьшением их производства из зародышевого центра лимфоидных

органов, либо с увеличением лизиса из-за наличия свинца в организме. Между тем, ацетату свинца в установленной исследователями дозировке и продолжительности воздействия не удалось значительно подавить гуморальный иммунный ответ.

В отличие от этого вывода, некоторые исследователи показали значительное снижение гуморального ответа под влиянием свинца [34].

По данным Dangleben NL, Skibola CF, Smith MT., 2013, мышьяк существенно влияет как врожденный и адаптивный иммунитет. По мнению авторов, возможные механизмы иммунотоксического влияния мышьяка включают изменение экспрессии ключевых иммунных регуляторов, индуцирование апоптоза, окислительный стресс и воспаление, нарушение активации лимфоцитов и функции макрофагов и изменения клеточного и гуморального иммунитета [35].

#### **Выводы.**

Сложность и отсутствие четкого понимания ряда иммунологических функций, особенностей их регулирования и механизмов усиления, затрудняет понимание того, как различные токсичные металлы влияют на некоторые иммунные изменения. В то же время, использование экзогенных тяжелых металлов в качестве инструментов в биологических исследованиях открывает новые возможности для осмысления механизмов их повреждающих проявлений. Иммунотоксические эффекты тяжелых металлов в литературе недостаточно освещены, а имеющиеся данные не соответствуют современным требованиям и методам исследований. Поэтому патентно-информационный поиск по этой проблеме нами будет продолжен и представлен в следующем обзоре.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Clement G Yedjou, Anita K Patlolla, and Dwayne J Sutton. Heavy Metals Toxicity and the Environment Paul B Tchounwou // Published in final edited form as: EXS. – 2012. - №3. - P.133–164.
- 2 Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD, editor. Cassarett and Doull's Toxicology // The Basic Science of Poisons. - New York: McGraw-Hill Publisher, 2001. - №2. - P. 811–867.
- 3 Herawati N, Suzuki S, Hayashi K, Rivai IF, Koyoma H. Cadmium, copper and zinc levels in rice and soil of Japan, Indonesia and China by soil type // Bull Env Contam Toxicol. – 2000. - №1. - P. 33–39.
- 4 Arruti A, Fernández-Olmo I, Irabien A. Evaluation of the contribution of local sources to trace metals levels in urban PM2.5 and PM10 in the Cantabria region (Northern Spain) // J Environ Monit. – 2010. - №1. - P.1451–1458.
- 5 Tchounwou P, Newsome C, Williams J, Glass K. Copper-induced cytotoxicity and transcriptional activation of stress genes in human liver carcinoma cells // Metal Ions Biol Med. – 2008. - №3. - P. 285–290.
- 6 Wang S, Shi X. Molecular mechanisms of metal toxicity and carcinogenesis // Mol Cell Biochem. – 2001. - №1. – P. 3–9.
- 7 Beyersmann D, Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms // Arch Toxicol. – 2008. - №2. – P. 493–512.
- 8 Mohan D., Rajput S., Singh V. K., Steele P. H. & Pittman C. U. Modeling and evaluation of chromium remediation from water using low cost bio-char, a green adsorbent // J. Hazard. Mater. – 2011. - №18. – P. 319–333.
- 9 Shanker A. K., Djanaguiraman M. & Venkateswarlu B. Chromium interactions in plants: current status and future strategies // Metallomics. – 2009. - №1. - P. 375–383.
- 10 Jacobs JA, Testa SM. Overview of chromium(VI) in the environment: background and history // Chromium (VI) Handbook. - Boca Raton, FL: CRC Press, 2005. - P. 8–22.
- 11 Wang XF, Xing ML, Shen Y, Zhu X, Xu LH. Oral administration of Cr (VI) induced oxidative stress, DNA damage and apoptotic cell death in mice // Toxicology. - 2006. - №2. - P.16–23.
- 12 Guertin J. Toxicity and health effects of chromium (all oxidation states) // Chromium (VI) Handbook. - Boca Raton, FL: CRC Press, 2005. - P. 216–234.
- 13 Shelnutt SR, Goad P, Belsito DV. Dermatological toxicity of hexavalent chromium // Crit. Rev Toxicol. - 2007. - P. 375–387.
- 14 Chen TL, Wise SS, Kraus S, Shaffiey F, Levine K, Thompson DW, Romano T, O'Hara T, Wise JP. Particulate hexavalent chromium is cytotoxic and genotoxic to the North Atlantic right whale (*Eubalaena glacialis*) lung and skin fibroblasts // Environ Mol Mutagenesis. - 2009. - №1. - P. 387–393.
- 15 Thompson K.H., Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. J. Inorg.Biochem.2006.pp.1925–1935.
- 16 Bishayee A., Waghay A., Patel M.A., Chatterjee M. Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: the in vivo evidence // Cancer Lett. - 2010. - №1. – P. 4–12.
- 17 Capella L.S., Gefé M.R., Silva E.F., Affonso-Mitidieri O., Lopes A.G., Rumjanek V.M., Capella M.A. Mechanisms of vanadate-induced cellular toxicity: Role of cellular glutathione and NADPH // Arch. Biochem. Biophys. - 2002. - P. 65–72.
- 18 Meng F.G., Zhang Z.Y. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase activity by hydroxyl radical // Biochim. Biophys. Acta. - 2013. - P. 464–469.
- 19 Ostman A., Frijhoff J., Sandin A., Böhmer F.D. Regulation of protein tyrosine phosphatases by reversible oxidation // J. Biochem. - 2011. - P. 345–356.
- 20 Englert N. Fine particles and human health—a review of epidemiological studies // Toxicology Letters. – 2004. - 149(1). - P. 235–242.
- 21 Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage // Mutation Research. - 2003. - P. 231–251.
- 22 Møller P. Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay // Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. - 2005. - P. 21–42.
- 23 SCF. Opinion of the scientific panel of dietetic products, nutrition and allergies on a request from the comission related to the tolerable upper intake level of vanadium // The EFSA Journal. - 2004. - №2. – P. 15–22.

- 24 National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of vanadium pentoxide (CAS No. 1314-62-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation) // National Toxicology Program Technical Report Series. - 2002. - P. 331–343.
- 25 Kyewski B., Derbinski J. Self-representation in the thymus: an extended view // Nature Reviews Immunology. - 2004. - P. 688–698.
- 26 Zumer K., Saksela K., Peterlin B. M. The mechanism of tissue-restricted antigen gene expression by AIRE // Journal of Immunology. - 2013. - P. 2479–2482.
- 27 Reikvam H, Brenner AK, Hagen KM, Liseth K, Skrede S, Hatfield KJ, Bruserud. The cytokine-mediated crosstalk between primary human acute myeloid cells and mesenchymal stem cells alters the local cytokine network and the global gene expression profile of the mesenchymal cells // Stem Cell Res. - 2015. - P. 491–500.
- 28 Pillet S, D'Elia M, Bernier J, Bouquegneau JM, Fournier M, Cyr DG. Immunomodulatory effects of estradiol and cadmium in adult female rats // Toxicol Sci. - 2006. - P. 423-432.
- 29 Ohsawa M<sup>1</sup>. [Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms]. [Article in Japanese] // Yakugaku Zasshi. - 2009. - P. 305-319.
- 30 A. Lafuente, A. Gonzalez-Carracedo, A. Romero and A. I. Esquifino. Effect of cadmium on lymphocyte subsets distribution in thymus and spleen // J. Physio. Biochem. - 2003. - P.43-48.
- 31 Fujimaki H, Ishido M, Nohara K. Induction of apoptosis in mouse thymocytes by cadmium. Toxicol Lett. 2000.pp.99–105.
- 32 Brahmankar MG, Kale DB, Joshi MV, Kapurkar UM. Effects of Lead acetate toxicity on blood indices in male Wistar Rat // Indian J Environ Toxicol. - 2011. - P. 35–37.
- 33 Sinha S<sup>1</sup>, Thaker AM<sup>1</sup>. Study on the impact of lead acetate pollutant on immunotoxicity produced by thiamethoxam pesticide // Indian J Pharmacol. - 2014. - P. 596-600.
- 34 Brahmankar MG, Kale DB, Joshi MV, Kapurkar UM. Effects of Lead acetate toxicity on blood indices in male Wistar Rat // Indian J Environ Toxicol. - 2011. - P. 35–37.
- 35 Dangleben NL<sup>1</sup>, Skibola CF, Smith MT. Arsenic immunotoxicity: a review // Environ Health. - 2013. - P. 313–322.

**М.К. БАЛАБЕКОВА, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, Р.Р. ТУХВАТШИН, Н.Н. РЫСПЕКОВА,  
А.Н. ТОКУШЕВА, В.В. ТРУБАЧЕВ, Ж.Е. АЛЬДЕКЕЕВА**  
*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті  
Алматы, Қазақстан.*

#### **ЭКОЛОГЕНДІ ИММУНОДЕПРЕССИЯНЫ ҚАЛЫПТАСТЫРУ МЕХАНИЗМІНЕ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС**

**Түйін:** Сонғы жылдары айналаның ауыр металдармен ластануына байланысты, халықтың денсаулығына зиян тигізетін экологиялық қауіптің жоғарылауы байқалады. Ауыр металдар табиғатта элемент ретінде кездеседі, ол бүкіл жер шарын алып жатыр. Бірақ бұл металдардың көптеп ластауында адамзаттың антропогенді қызметі байланысты. Ауыр металдар басқа да микроэлементтер сияқты, кейбір ферменттердің негізгі компоненті болып, қышқылды-реконструктивті реакцияларда басты рөл атқарады. Бірақ, мұндай металдардың шамадан тыс бөлінуі, тіндердің зақымдануына және басқа да аурулардың дамуына ықпал тигізеді. Металдар иммунокомпетентті жасушалардың жұмысын әр түрлі механизмдердің көмегімен өзгертуі мүмкін. Қандай да бір нақты металдың концентрациясы және биологиялық жеткіліктілігіне байланысты, иммуностимуляция немесе иммуносупрессияның таза нәтижесі көрінеді.

**Түйінді сөздер:** Ауыр металдар, қоршаған ортаның ластану, иммунодепрессия, ванадий, хром.

**M.K. BALABEKOVA, A.N. NURMUKHAMBETOV, R.R. TUKHVATSHIN, N.N. RYSPEKOVA, A.N. TOKUSHEVA,  
V.V. TRUBACHEV, Z.E. ALDEKEYEVA**  
*Asfendiyarov Kazakh National medical university,  
Almaty, Kazakhstan*

#### **MODERN VIEW ON THE MECHANISMS OF FORMATION OF ECOLOGENIC IMMUNOSUPPRESSION**

**Resume:** In recent years there has been an increase in environmental risks for public health associated with environmental contamination by heavy metals. Heavy metals are found in nature as components that are on the whole territory of the crust. However, contamination of these metals is a result of anthropogenic activity. Heavy metals as trace elements are essential components of several key enzymes and play an invaluable role in various redox reactions. However, an excessive amount of such metals leads to tissue damage and a number of adverse effects and human diseases. Metals capable to modulate the activity of immune cells by different mechanisms. Depending on the type of metal, its concentration and bioavailability the net result may be immunostimulation or immunosuppression. The essence of common concern is that metals can disrupt immune homeostasis by modulating immunoregulatory activity, which may lead either to immunodeficiency or autoimmune diseases.

**Keywords:** heavy metals, environmental pollution, immunosuppression, vanadium, chromium