

Получена: 05.02.2024/Принята: 01.03.2024/Опубликована online: 30.03.2024

УДК 616-021.4:616.94-07:615.777.9

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.89.55.021](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.89.55.021)

А.Н. Токушева<sup>1</sup>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-3021>

М.К. Балабекова<sup>1</sup>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>

Sulev Kōks<sup>2</sup>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6087-6643>

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Институт будущего здоровья Университета Мердока, Перт, Австралия

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ НА АКТИВНОСТЬ В-КЛЕТОК И Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ОПЫТНЫХ КРЫС В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

**Резюме:** работа выполнена с целью изучения влияния метаванадата аммония (ВА) и бихромата калия (БК), а также их сочетанного воздействия в условиях асептического воспаления для оценки влияния патогенетической коррекции полиоксидонием на количество и экспрессию функциональных маркеров Трег- и В-клеток у крыс. В настоящей работе исследована активность CD4+, CD4+CD25+, CD4+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+ с помощью проточной цитофлуориметрии. Эксперименты выполнены на 54 белых крысах-самцах массой 180–220 г, проведены 4 серии экспериментов. У опытных животных интоксикацию солями металлов вызывали введением ВА и БК в дозе по 5 мг/кг м.т. перорально в течение двух недель. По окончании двухнедельной заправки ВА и БК у животных вызывали асептическое воспаление после моделирования асептического воспаления на фоне интоксикации ВА и БК и проводили коррекцию полиоксидонием в дозе 0,008 мг подкожно для крысы весом 100 г. Было установлено, что метаванадат аммония и бихромат калия повышают долю B220+RT1+-спленоцитов. На поздних стадиях воспаления повышается доля Трег-клеток и экспрессия ими супрессорных маркеров. Соли ванадия и хрома, а также сочетанное воздействие металлов и асептического воспаления приводят к хроническому повышению доли Трег -клеток, FoxP3+ и CTLA4+. Полиоксидоний обладает стимулирующим эффектом на В-лимфоциты и ингибирует активность Трег-клеток при асептическом воспалении на фоне действия метаванадата аммония и бихромата калия.

**Ключевые слова:** CD4+, CD4+CD25+, CD4+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+, Трег, асептическое воспаление, ванадий, хром, эксперимент, крысы.

А.Н. Токушева<sup>1</sup>, М.К. Балабекова<sup>1</sup>, Sulev Kōks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Мердок университетінің денсаулық болашағы институты, Перт, Австралия

## ТӘЖІРИБЕЛІК ҚАБЫНУ ДИНАМИКАСЫНДАҒЫ ЭКСПЕРИМЕНТТІК ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ В-ЖАСУШАЛАРЫ МЕН Т-РЕТТЕУШІ ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ БЕЛСЕНДІЛІГІНЕ ПОЛИОКСИДОНИЙДІҢ ӘСЕРІ

**Түйін:** аммоний метаванадатының (АМ) және калий бихроматының (КБ) әсерін, сондай-ақ асептикалық қабыну жағдайында олардың біріктірілген әсерін полиоксидониймен патогенетикалық коррекцияның Трег және В функционалдық маркерлерінің саны мен экспрессиясына егеуқұйрықтардағы жасушалар әсерін бағалау бойынша зерттеулер жұмысы жүргізілді. Бұл жұмыста CD4+, CD4+CD25+, CD4+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+ белсенділігі ағынды цитометрия көмегімен зерттелді. Тәжірибелер салмағы 180-220 г. 54 ақ аталық егеуқұйрықтарға жүргізілді, 4 тәжірибе сериясы жүргізілді. Тәжірибелік жануарларда металл тұздарымен интоксикация ВА және БК 5 мг/кг дозада екі апта бойы пероральді енгізуден туындаған. ВА және БК-мен екі апталық улану соңында АМ және КБ интоксикация фонында асептикалық қабынуды модельдегеннен кейін жануарларда асептикалық қабыну индукцияланды және салмағы 100 г егеуқұйрықтар үшін тері астына 0,008 мг дозада полиоксидониймен емдеу жүргізілді. Аммоний метаванадаты мен калий бихроматының B220+RT1+-спленоциттерінің үлесін арттыратыны анықталды. Қабынудың кейінгі кезеңдерінде Трег жасушаларының үлесі және олардың супрессорлық маркерлер экспрессиясы артады. Ванадий және хром тұздары, сондай-ақ металдар мен асептикалық қабынудың біріккен әсері Трег жасушаларының, FoxP3+ және CTLA4+ үлесінің созылмалы артуына әкеледі. Полиоксидоний В-лимфоциттеріне ынталандырушы әсер етеді және аммоний метаванадатының және калий бихроматының әсер ету фонында асептикалық қабыну кезінде Трег жасушаларының белсенділігін тежейді.

**Түйінді сөздер:** CD4+, CD4+CD25+, CD4+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+, Трег, асептикалық қабыну, ванадий, хром, эксперимент, егеуқұйрықтар.

А.Н. Tokusheva<sup>1</sup>, М.К. Balabekova<sup>1</sup>, Sulev Kōks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Murdoch University Health Futures Institute, Perth, Australia

## INFLUENCE OF POLYOXIDONIUM ON THE ACTIVITY OF B-CELLS AND T-REGULATORY CELLS OF EXPERIMENTAL RATS DURING THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL INFLAMMATION

**Resume:** the work was carried out to study the effect of ammonium metavanadate and potassium dichromate, as well as their combined effects under conditions of aseptic inflammation to assess the effect of pathogenetic correction with

polyoxidonium on the number and expression of functional markers of Treg and B cells in rats. In this work, the activity of CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> was studied using flow cytometry. The experiments were carried out on 54 white male rats weighing 180-220 g, 4 series of experiments were carried out. In experimental animals, intoxication with metal salts was caused by the administration of VA and BC at a dose of 5 mg/kg b.w. orally for two weeks. At the end of a two-week priming, AV and PD induced aseptic inflammation in the animals after modeling aseptic inflammation against the background of VA and BC intoxication, correction was carried out with polyoxidonium at a dose of 0.008 mg subcutaneously for a rat weighing 100 g. It was found that ammonium metavanadate and potassium dichromate increase the proportion of B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>-splenocytes. In the later stages of inflammation, the proportion of Treg cells and their expression of suppressor markers increases. Vanadium and chromium salts, as well as the combined effects of metals and aseptic inflammation lead to a chronic increase in the proportion of Treg cells, FoxP3<sup>+</sup> and CTLA4<sup>+</sup>. Polyoxidonium has a stimulating effect on B lymphocytes and inhibits the activity of Treg cells during aseptic inflammation against the background of the action of ammonium metavanadate and potassium dichromate.

**Key words:** CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>, Treg, aseptic inflammation, vanadium, chromium, experiment, rats.

**Введение:** Тяжелые металлы оказывают прямое и косвенное воздействие на иммунную систему, что увеличивает уязвимость организма к инфекциям, аллергическим реакциям, аутоиммунным и онкологическим процессам [1]. Соли хрома и ванадия являются распространёнными металлами, загрязняющими окружающую среду. Они способны вызывать нарушение функции клеток за счет повреждения тканей, клеточную гибель. Влияние металлов на иммунный ответ опосредуется через иммуностимулирующие или иммуносупрессорные механизмы [2].

Подверженность к продолжительному воздействию хрома и ванадия может привести к хроническим воспалительным реакциям и повысить риск развития опухоли [3-10]. Связь между хроническим воспалением и канцерогенезом и роль при этом хрома и ванадия считается установленной, однако полностью не изучены механизмы этого влияния [11-15]. Ванадий влияет на Т-клеточный иммунитет путем изменения доли зрелых Т-клеток, мигрирующих из тимуса в селезенку [16-18], снижает долю CD11c<sup>+</sup> дендритных клеток в тимусе, которые участвуют в созревании Т-клеток [19,20].

Одним из главных механизмов хронического воспаления является снижение реактивности эффекторных клеток, при одновременном повышении иммуносупрессорной активности регуляторных субпопуляций, что препятствует завершению острой фазы воспаления [21]. Регуляторные Т-клетки (Трег, Treg) относят к ключевым компонентам регуляторного пула иммуноцитов. Контроль иммунного гомеостаза поддерживается Трег за счет подавления иммунного ответа, что происходит посредством ограничения пролиферации, дифференцировки, активации различных эффекторных клеток, в том числе и В-клеток [22].

Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов токсического воздействия различных ксенобиотиков, влияние хрома и ванадия на развитие воспалительного процесса и механизмы регуляции иммунного ответа остается малоизученным. Данных о связи между воздействием хрома и ванадия на активность Трег - и В-клеток также нет.

**Цель исследования:** Изучить влияние метаванадата аммония и дихромата калия, а также их сочетанного действия в условиях асептического воспаления, а также оценить дополнительное воздействие полиоксидония на количество и экспрессию функциональных маркеров Трег и В-клеток у крыс.

**Методы исследования:** Эксперименты выполнены на 54 белых крысах-самцах массой 180-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Проведены 4 серии экспериментов: 1 серия – контрольные животные (К); 2 серия – асептическое воспаление у контрольных животных (АВ). Асептическое воспаление вызывали путем подкожного введения 0,3 мл скипидара на вазелиновом масле в межлопаточную область [23]; 3 серия – группа АВ/Ме: животные с воспалением на фоне интоксикации металлами (Ме): ванадатом аммония (ВА) и бихроматом калия (БК). У опытных животных интоксикацию солями металлов вызывали введением ВА и БК в дозе по 5 мг/кг м.т. перорально в течение двух недель. По окончании двухнедельной затравки ВА и БК у животных вызывали асептическое воспаление [24]. Контрольные животные получали равный объем 0,9% раствора NaCl. 4 серия – группа Ме/АВ/ПО: животным после моделирования асептического воспаления на фоне интоксикации ВА и БК вводили Полиоксидоний в дозе 0,008 мг подкожно для крысы весом 100 г (далее доза рассчитывалась на вес крысы) в течение 10 дней.

Все исследования проводились после процедуры рассмотра и заключения локального этического комитета Казахского Национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова (заявка, регистрационный №166, протокол № 3 от 01.04.2015). Исследования проводили через 7, 14 суток от начала введения скипидара (в каждой серии было не менее 6 крыс). Животных выводили из эксперимента под анестезией Золетил-Ксилазином, производили забор селезенки. Сразу после забора селезенка, помещенная в пластиковую пробирку, транспортировалась в Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина для проведения исследований с помощью проточной цитофлуориметрии FACS Calibur согласно договору по оказанию услуг сторонней организацией.

Получение суспензии клеток из селезенки и их подсчет.

Селезенку крыс гомогенизировали с помощью стеклянного гомогенизатора в PBS. Суспензию спленоцитов отмывали однократно центрифугированием в PBS при 300 градусах в течение 10 мин, эритроциты лизировали в буферном растворе для лизиса эритроцитов в течение 4 мин при комнатной температуре, и далее клетки отмывали в PBS. Полученный осадок ресуспендировали в PBS.

Подсчет клеточности селезенки.

Для вычисления клеточности селезенки, концентрацию клеток, подсчитанную с помощью камеры Горяева в микроскопе, умножали на объем клеточной суспензии и делили на массу лимфооргана, измеренную на электронных весах в мг, получая удельную величину в млн кл/мг.

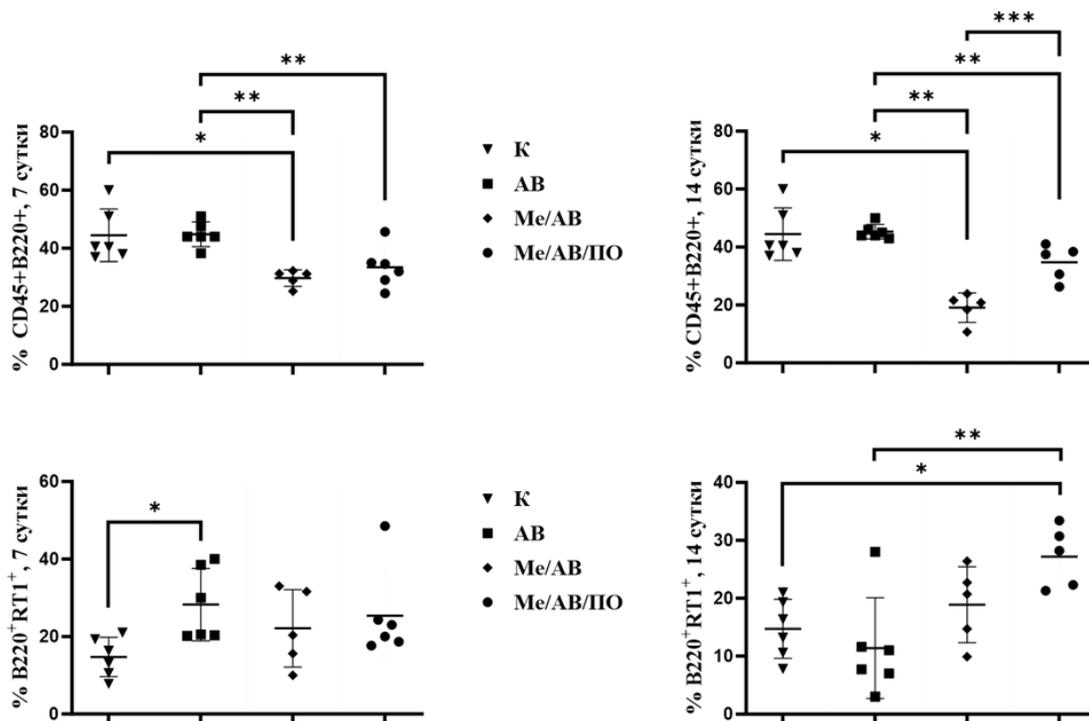
Проточная цитофлуориметрия.

Поверхностные маркеры клеток метили моноклональными антителами CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>. Неспецифическую флуоресценцию контролировали с помощью FMO контролей и оценивали процент меченых клеток с помощью программного обеспечения BD CellQuest Pro.

**Статистический анализ.** Переменные анализировали с помощью одностороннего анализа ANOVA с апостериорным критерием Тьюки-Крамера, значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Значения выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение по крайней мере шести независимых экспериментов. GraphPad Prism 4 использовался для создания и проектирования графики данных.

**Результаты и обсуждение:**

Введение хрома и ванадия и вызванное асептическое воспаление не влияло на количество В-клеток во все сроки наблюдения, тогда как их сочетанное действие значительно снижало долю CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup> спленцитов через 7 и 14 суток после введения скипидара ( $p=0,009$ ,  $p=0,0003$ ), соответственно (рисунок 1).



Показаны результаты исследований CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>, B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>, для групп К – контроль; АВ – асептическое воспаление; Me/AB - ванадат аммония и бихромат калия+асептическое воспаление; Me/AB/ПО- ванадат аммония и бихромат калия+асептическое воспаление+полиоксидоний : 1 – через 7 и 14 суток.

Примечание: показаны средние значения (M) и стандартные отклонения (CO). Значения статистически значимы при  $p \leq 0,05$ : \* - к контролю, \*\* - к АВ, \*\*\* - к Me/AB.

**Рисунок 1** - Доля CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>, B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup> – спленцитов экспериментальных животных после воздействия солей ванадия, хрома и скипидара и коррекции полиоксидонием в динамике наблюдения. При этом, предварительная заправка крыс солями металлов значительно снижала данный показатель по сравнению с группой АВ как через 7, так и через 14 суток ( $p=0,00008$ ,  $p=0,00007$ , соответственно). Через 14 суток эксперимента наблюдалось снижение доли CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>-клеток в группе Me по сравнению с группой АВ ( $p=0,01$ ) и группе Me/SI по сравнению с Me животными ( $p=0,001$ ).

Активность В-клеток в экспериментальных группах устанавливали путем определения доли B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>(MHC-II)<sup>+</sup>-спленцитов в гейте CD45<sup>+</sup> лимфоцитов. 7 суток развития воспаления статистически значимое увеличение B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>-спленцитов по сравнению с контролем ( $p=0,0116$ ), что свидетельствовало о нормальном провоспалительном фоне. Через 14 суток значения вернулись к контрольному уровню. В группе Me/AB количество B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>-спленцитов оставалось без изменений в оба срока исследования.

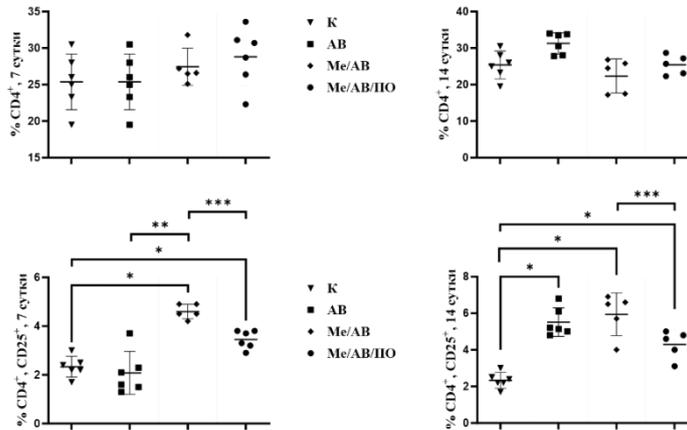
Полиоксидоний не оказывал влияния на количество В-клеток, но значительно повлиял на активность В-клеток. Так, значения B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>-спленцитов в группе Me/AB/ПО оказалось значимо выше на 129,3% ( $p=0,0348$ ) и 37,8% ( $p=0,0586$ ) от контроля и АВ соответственно.

Доля CD4<sup>+</sup>-клеток в группе Me/SI через 14 суток оказалась меньше на 28,6% ( $p=0,0672$ ) по сравнению с АВ и на 12% ( $p=0,0886$ ) по отношению к контролю (рисунок 2). Эти данные подтверждают полученные нами ранее результаты и свидетельствуют о

подавлении пролиферации Т-лимфоцитов и провоспалительных механизмов солями ванадия и хрома.

Доля спленцитов с фенотипом Трег-клеток (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) не изменялась в группе АВ в течение одной недели, но статистически значимо повышалась

в 2,4 раза (p=0,0007) через 14 суток развития воспаления. Однако в группе Me/AB доля Трег-клеток уже через неделю статистически значимо повышалась в 2 раза выше контроля (p<0,0001) и АВ (p=0,0030) соответственно и оставалась на этом уровне и через 14 суток.



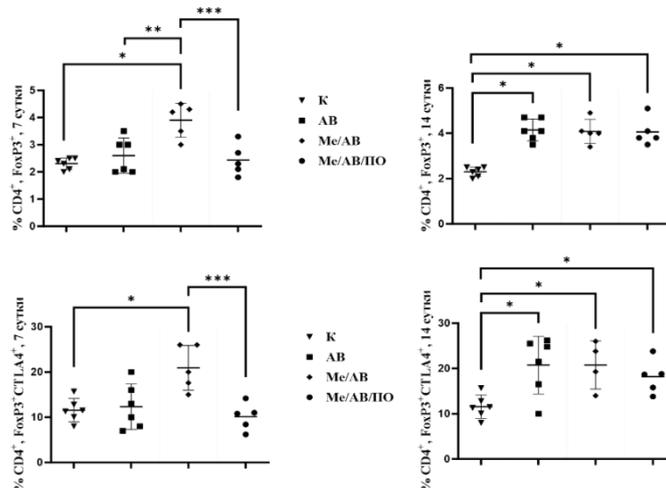
Показаны результаты исследований CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> для групп **К** – контроль; **АВ** – асептическое воспаление; **Me/AB** – ванадат аммония и бихромат калия+асептическое воспаление; **Me/AB/ΠO** – ванадат аммония и бихромат калия+асептическое воспаление+полиоксидоний : 1 – через 7 и 14 суток.

Примечание: показаны средние значения (M) и стандартные отклонения (CO). Значения статистически значимы при p≤0,05: \* - к контролю, \*\* - к АВ, \*\*\* - к Me/AB.

**Рисунок 2** - Доля CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> - спленцитов экспериментальных животных после воздействия солей ванадия, хрома и скипидара и коррекции полиоксидонием в динамике наблюдения

Полиоксидоний не оказывал влияния на пролиферативную активность эффекторных лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>). Однако существенно сдерживал супрессорную активность CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> в оба срока исследования по сравнению с нарастающей активностью этих иммуноцитов в группе Me/AB. Снижение доли Трег-клеток при введении полиоксидония на фоне асептического воспаления, может быть связанным со снижением общего числа CD4<sup>+</sup>-клеток.

Экспрессия транскрипционного фактора FoxP3, играющего основную роль в супрессорной активности Трег-клеток, анализируемого нами в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> гейте (рисунок 3) и супрессорной молекулы CTLA-4<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-спленцитами имела аналогичную динамику в группе АВ, что говорит о позитивной роли расширения пула Трег-клеток в резолюции хронического воспаления. В группе Me/AB также было зафиксировано повышение CD4<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA-4<sup>+</sup>-спленцитов через 7 и 14 суток после введения скипидара по сравнению с контролем.



Показаны результаты исследований CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> для групп **К** – контроль; **АВ** – асептическое воспаление; **Me/AB** – ванадат аммония и бихромат калия+асептическое воспаление; **Me/AB/ΠO** – ванадат аммония и бихромат калия+асептическое воспаление+полиоксидоний : 1 – через 7 и 14 суток.

Примечание: показаны средние значения (M) и стандартные отклонения (CO). Значения статистически значимы при  $p \leq 0,05$ : \* - к контролю, \*\* - к АВ, \*\*\* - к Me/AB.

**Рисунок 3** - Доля CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> - спленцитов экспериментальных животных после воздействия солей ванадия, хрома и скипидара и коррекции полиоксидонием в динамике наблюдения

Недельная коррекция полиоксидонием существенно сдерживала накопление как CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> так и CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>-спленцитов, что статистически значимо отличало их количество от группы Me/AB на 37,4% ( $p=0,0066$ ) и 51,6% ( $p=0,0009$ ) соответственно. Между тем, их уровень достигает значений Me/AB к 14 сроку эксперимента.

Таким образом, мы можем заключить, что полиоксидоний позитивно влияет на В-клеточный иммунный ответ и подавляет иммуносупрессорные свойства Трег-клеток при действии метаванадата аммония и бихромата калия и индуцированном асептическом воспалении и может быть использован при коррекции хронических состояний.

**Выводы:** Метаванадат аммония и дихромат калия повышают долю B220<sup>+</sup>RT1<sup>+</sup>-спленцитов.

1. Асептическое воспаление, индуцированное скипидаром, повышает долю Трег-клеток и экспрессию ими супрессорных маркеров на поздних стадиях.
2. Метаванадат аммония и дихромат калия, а также сочетанное воздействие металлов и асептического воспаления приводит к хроническому повышению доли Трег-клеток и экспрессию ими супрессорных маркеров.
3. Полиоксидоний обладает стимулирующим эффектом на В-лимфоциты и ингибирует активность Трег-клеток при асептическом воспалении на фоне действия метаванадата аммония и дихромата калия.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

- 1 Shrivastava R, Upreti R.K, Seth P.K, Chaturvedi U.C. Effects of chromium on the immune system // FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2002;34(1):1-7. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00596.x.
- 2 Miller AC, Brooks K, Smith J, Page N. Effect of the military-relevant heavy metals, depleted uranium and heavy metal tungsten-alloy on gene expression in human liver carcinoma cells (HepG2). Mol Cell Biochem. 2004;255(1-2):247-56. DOI: 10.1023/b:mcbi.0000007280.72510.96. PMID: 14971665
- 3 Shelnutt S, Goad P, Belsito D. Dermatological Toxicity of Hexavalent Chromium. Critical Reviews in Toxicology. 2007;37:5.375-387, DOI: 10.1080/10408440701266582
- 4 Li Chen T, Wise SS, Kraus S, Shaffiey F, Levine KM, Thompson WD, Romano T, O'Hara T, Wise JP Sr. Particulate hexavalent chromium is cytotoxic and genotoxic to the North Atlantic right whale (*Eubalaena glacialis*) lung and skin fibroblasts. Environ Mol Mutagen. 2009;50(5):387-93. DOI: 10.1002/em.20471.
- 5 Piñón-Zarate G, Rojas-Lemus M, Garcia- Zepeda E, Fortoul T.I. Metals and immune system. Metals and Toxicological Implication in Health, Chapter 5. Research Signpost. 2007;43-64
- 6 Avila-Costa M.R, Fortoul T.I. Vanadium and the liver. Vanadium: Its Impact on Health, Chapter 8. Nova Science, New York. 2007;57-74
- 7 Fortoul T.I, Rodriguez-Lara V, MusSili-Galante P, Diaz-Bech P, Montañó L.F. Vanadium and respiratory system. Vanadium Its Impact on Health, chapter 3. Nova Science, New York. 2007;21-27
- 8 Chandra A.K, Ghosh R, Chatterjee A, Srkar M. Effects of vanadate on male rat reproductive tract histology, oxidative stress markers and androgenic enzyme activities. J. Inorg. Biochem. 2007;101(6):944-956
- 9 Aragón M.A, Ayala M.E, Fortoul T.I, Bizarro P, Altamirano-Lozano M. Vanadium induced ultrastructural changes and apoptosis in male germ cells. Reproductive Toxicol. 2005;20(1):127-134
- 10 Sa I, Semedo M, Cunha M.E. Kidney cancer. Heavy metals as a risk factor. Porto Biomed. J. 2016;1(1):25-28
- 11 Boffetta P. Carcinogenicity of trace elements with reference to evaluations made by the International Agency for Research on Cancer. Scand J Work Environ Health. 1993;19 (1):67-70
- 12 Morinville A, Mayasinger D, Shaver A. From Vanadis to Atropos: vanadium compounds as pharmacological tools in cell death signaling. Trends. Physiol. Sci. 1998;19:452-460
- 13 Kuper H. et al. Infections as a major preventable cause of human cancer. J. Intern. Med. 2000;248:171-183
- 14 Cohen M.D, Sisco M, Prophete C, Yoshida K, Chen L, Zelikoff J.T, Smee J, Holder A.A, Stonehuerner J, Crans D.C, Ghio A.J. Effects of Metal Compounds With Distinct Physicochemical Properties on Iron Homeostasis and Anti-Bacterial Activity in the Lungs: Cr and V. Inhal. Toxicol. 2010;22(2):169-178. doi:10.3109/08958370903161232
- 15 Tlili M, Rouatbi S, Sriha B, Rhouma K.B, Sikly M, Vaudry D, Wurtz O, Pituitary O. Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Reverses Ammonium Metavanadate-Induced Airway Hyperresponsiveness in Rats. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015;2015. -e787561. doi: 10.1155/2015/787561
- 16 Cui W, Cui H, Peng X, et al. Excess dietary vanadium induces the changes of subsets and proliferation of splenic T cells in broilers. Biological Trace Element Research. 2011;143(2):932-938.
- 17 Zeidler-Erdely P.C, Aaron Erdely A, James M. Antonini. Immunotoxicology of arc welding fume: Worker and experimental animal studies. J. Immunotoxicol. 2012; 9(4):411-425. doi: 10.3109/1547691X.2011.652783
- 18 Tsave O, Petanidis S, Kioseoglou E, Yavropoulou M.P, Yovos J.G, Anastakis D, Tsepa A, Salifoglou A. Role of Vanadium in Cellular and Molecular Immunology: Association with Immune-Related Inflammation and Pharmacotoxicology Mechanisms. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016;2016:-e4013639. doi: 10.1155/2016/4013639
- 19 Fortoul T.I, Rodriguez-Lara V, Gonzalez-Villalva A, Rojas-Lemus M, Cano-Gutierrez G, Ustarroz-Cano M, Colin- Barenque L, Montañó L.F, Garcia-Pelaez I, Bizarro-Nevares P et al. Vanadium inhalation in a mouse model for the understanding of air-suspended particle systemic repercussion. J. Biomed. Biotechnol. 2007;2011: -e951043. doi: 10.1155/2011/951043
- 20 Ustarroz-Cano M, Garcia-Pelaez I, Cervantes-Yepes S, Lopez-Valdez N, Fortoul T.I. Thymic cytoarchitecture changes in mice exposed to vanadium. J. Immunotoxicol. 2017;14 (1): 9-14. doi: 10.1080/1547691X.2016.1250848
- 21 Dai J, El Gazzar M, Li G.Y, Moorman J.P, Yao Z.Q. Myeloid-derived Suppressor Cells: Paradoxical Roles in Infection and Immunity. J. Innate Immun. 2015;7(2):116-126
- 22 Shevach E.M. Mechanisms of Foxp3<sup>+</sup> T regulatory cell-mediated suppression. Immunity. 2009;30(5):636-45

23 Sutunkova, M.P, Ryabova, Y.V, Minigalieva, I.A. et al. Features of the response to subchronic low-dose exposure to copper oxide nanoparticles in rats. Sci Rep 13, 11890 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38976-z>

24 Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, Langley RJ, Razani-Boroujerdi S, Sopori ML. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 May;11(3):563-8. doi: 10.1128/CDLI.11.3.563-568.2004. PMID: 15138183; PMCID: PMC404586

**Вклад авторов:** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

**Сведения об авторах:**

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл.почта
1	Токушева Алия Нурлановна	Докторант кафедры патологической физиологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, автор корреспондент	87019829242	aliyatokusheva88@gmail.com
2	Балабекова Марина Казыбаевна	Заведующий кафедрой патологической физиологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	87074402502	<a href="mailto:balabekova.m@kaznmu.kz">balabekova.m@kaznmu.kz</a>
3	Sulev Koks	Профессор центра молекулярной медицины и инновационной терапии Института будущего здоровья Университета Мердок	+61437022212	sulevkoks@me.com