**Иммуномоделирующие микроэлементы**

**в жизнедеятельности человека**

Я.Ф.Комяк

В последние десятилетия все большее внимание привлекает зависимость активности иммунной системы от адекватного снабжения организма микроэлементами.

[*Микроэлементы*](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1089) *(МЭ)*участвуют в регуляции большинства жизненных процессов и биохимических реакций в нашем организме. В этом смысле их роль вполне можно сравнить с регуляторной ролью гормонов, а последствия хронического дефицита - с тяжелыми гормональными нарушениями. Правда, если здоровый организм сам способен синтезировать необходимое количество гормонов, то большинство МЭ он может получить исключительно с пищей или в виде медицинских препаратов. Любой их дефицит рассматривается как общее преболезненное состояние, из которого могут в дальнейшем развиться самые разные заболевания.
 Среди множества МЭ в организме всего девять являются эссенциальными (цинк (Zn), йод (I), хром (Cr), кобальт (Co) (как компонент витамина В 12 ), марганец (Mn), молибден (Mo), магний (Mg), медь (Cu), селен (Se) и железо (Fe), т.е. их дисбаланс приводит к возникновению клинических симптомов. Все остальные являются неэссенциальными бор (B), фосфор (P), никель (Ni), кремний (Si) и ванадий (V))- им характерны определенные биологические функции, но синдромы дефицита неизвестны.
 *С точки зрения биологической функции элементы могут быть разделены на 2 группы*:
**1** - кофакторы ферментов (с активирующей, регуляторной и структурно-стабилизирующей функцией); эссенциальные элементы этой группы: цинк, магний, марганец, молибден, медь и железо.
**2** - компоненты молекул (могут быть найдены в костях скелета, системе метаболизма и др.); эссенциальные элементы этой группы: йод, хром, кобальт и селен.
 Для реализации большинства процессов в организме необходимы огромные затраты энергии и времени. Чтобы сократить эти затраты, в организме существуют эндогенные катализаторы - ферменты. Большинство процессов протекают с их участием. Но для активации ферментов необходимы активаторы - кофакторы, коферменты. Для более чем 300 из ферментов коферментами выступают макро- и микроэлементы. А некоторые ферменты содержат МЭ как неотъемлемый компонент своей структуры. Схематически реакции организма можно представить следующим образом: субстрат + фермент + микроэлемент-активатор (кофермент) = реакция. Т.е. при отсутствии микроэлемента реакция либо невозможна, либо она будет протекать, но с огромными затратами энергии и времени.
*Дефицит микроэлементов может быть обусловлен в основном тремя факторами*:
**1** - недостаточным их усвоением (чаще всего обусловлено снижением концентрации микроэлементов в продуктах питания, сниженным всасыванием в ЖКТ - различные заболевания и возрастные изменения в ЖКТ);
**2** - повышенным потреблением в физиологических и патологических реакциях организма (характерно для спортсменов в период интенсивных физических нагрузок, детей в период интенсивного роста и пубертатного периода, людей пожилого возраста, беременных женщин, при любых заболеваниях в связи с активацией иммунологических реакций и реакций, направленных на сохранение гомеостаза);
**3** - повышенными потерями (возникают у спортсменов (с потом), при заболеваниях, сопровождающихся эксикозом, лихорадкой (потери с потом) и т.д..
 При недостаточном поступлении минеральных компонентов организм может в течение некоторого времени восполнять создавшийся дефицит путем мобилизации их из тканевых депо, а при избыточном поступлении - повышением выведения. Тканевые депо организма обладают мощными резервами макроэлементов (кальций, магний - костная ткань, калий - мышцы, натрий - кожа и подкожная клетчатка), тогда как резервы МЭ в тканях незначительны. Этим и объясняются низкие адаптационные возможности организма к дефициту МЭ в пище.

Фундаментом иммунитета являются макро- и микроэлементы. По причине того, что иммунная система должна мгновенно реагировать на изменения внутренней среды организма и постоянно поддерживать свой потенциал, она является самой требовательной к скорости протекания своих реакций, а значит, и к балансу МЭ. Поскольку большинство процессов иммунной системы также ферментативно зависимы (синтез иммуноглобулинов, цитокинов, процессы фагоцитоза), то отсутствие либо недостаток макро- и микроэлементов может привести к тому, что патологические процессы будут протекать быстрее, чем реакции иммунной системы, т.е. она не сможет оперативно реагировать на проникновение антигена в организм. Кроме того, процессы детоксикации и связывания свободных радикалов также невозможны без наличия достаточного уровня МЭ.
*По современной классификации минералы по действию на иммунную систему делятся на*:
1 - иммуномоделирующие: Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li;
2 - иммунотоксичные: Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au, Sn и др.
*Результаты нутрициологических и иммунологических исследований позволили сформулировать общие положения о взаимосвязи между обеспеченностью микроэлементами и уровнем противоинфекционной защиты человеческого организма:***1** - неадекватное обеспечение макро- и микроэлементами обусловливает подавление активности различных клеток макроорганизма, в том числе участвующих в неспецифических и специфических механизмах противоинфекционной защиты;
**2** - нарушения в иммунной системе, вызванные дефицитом макро- или микроэлементов, достаточны для достоверного увеличения риска как осложненного течения, так и летального исхода вирусных, микробных и паразитарных инфекций;
**3** - коррекция дефицита макро- и микроэлементов в организме человека обусловливает восстановление уровня иммунокомпетентности.
 Таким образом, непременным условием нормального функционирования как отдельных иммунокомпетентных клеток, так и иммунной системы в целом является достаточное обеспечение макро- и микроэлементами.

 Участие МЭ в воспалительных и регенераторных реакциях, как правило, неспецифично и весьма многообразно. Например, они могут действовать через самые разные рецепторы (к цитокинам – цинк, к ионам кальция и магния – цинк, марганец, кадмий и др., к иммуноглобулинам – цинк). Многие МЭ являются кофакторами целого ряда ферментов. Так, марганец – эссенциальная часть супероксиддисмутазы иммуноцитов, селен – входит в каталитический центр глутатионпероксидазы (изофермент VI), цинк – важнейшая часть многочисленных фингерных белков, регулирующих транскрипцию. МЭ могут также изменять активность ферментов путем конкурентного ингибирования или аллостерической активации. Например, цинк – конкурентный ингибитор Ca2+,Mg2+-зависимой эндонуклеазы, отсюда – его ведущая роль как антиапоптотического фактора (Кудрин А.В. с соавт., 2010).

Как известно, металлы (цинк, марганец, кобальт, железо) входят в состав активных центров металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы, катепсина G), а также эндогенных ингибиторов протеиназ (цистатина, α1-антитрипсина, α 2-макроглобулина). В то же время, избыток железа, марганца способен блокировать деградацию в лизосомах макрофагов, что сопровождается персистенцией вирусов и микробов, повышенной продукцией цитокинов и факторов роста (Кудрин А.В. с соавт., 2010).

МЭ влияют также на процессы адгезии лейкоцитов, хемотаксис и фагоцитоз. Так, в макрофагах обнаружены высокие концентрации цинка, нужные для синтеза металлотионеинов, обеспечивающих депонирование внутриклеточных металлов. Таким образом, цинк потенцирует клеточно-опосредованные реакции по отношению к вирусам, бактериям, паразитам (Seguredo M., 1999; Takahashi K, 2001; Tsukamoto H., 2008). Цинку вообще принадлежит важная роль в иммунном ответе.

P.I. Aggett et al. (1997) отмечали, что врожденный дефицит цинка, меди, марганца, железа, йода и селена вызывает различ­ные формы иммунологической недостаточности у плода (Т и В-клеточного ответа).

Для функции Т- и В-лимфоцитов важное значение имеет цинксодержащий фермент нуклеозидфосфорилаза, участвующий в катаболизме пуринов. Недостаточность этого фермента отмечена в лимфоцитах пожилых людей, а прием препаратов цинка усиливает у них иммунный ответ.

Всасывание цинка значительно снижается при воспалительных процессах под влиянием лейкоцитарного ИЛ-1, вызывающего одновременно снижение уровня цинка в плазме крови и накопление его в печени. Дефицит Zn ведет к необратимой атрофии тимуса, расстройству фагоцитоза,Т-опосредованных клеточных реакций, полноценного антителообразования, происходит необратимая атрофия тимуса (вилочковой железы). Zn стимулирует секрецию тимолина, который, активирует созревание Т-лимфоцитов и регулирует защитные функции зрелых Т-клеток. Кроме того, этот МЭ участвует в метаболических процессах органа зрения и выработке инсулина поджелудочной железой. Также он оказывает антибактериальное и ранозаживляющее действие. Как правило, простудные заболевания провоцируют недостаток цинка. Особенно это характерно для детей.
 Считают, что механизм действия Zn заключается в его способности индуцировать синтез металлопротеинов в антиген-презентирующих клетках (Кудрин А.В. с соавт., 2010).

Одним из важнейших биометаллов, принимающих участие в иммунных реакциях является также Cu. Дефицит Cu ведет к снижению антимикробной активности макрофагов. С дефицитом Cu связывают также явления гуморального иммунодефицита. Медь обладает выраженным противовоспалительным действием и смягчает проявления аутоиммунных заболеваний, таких, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Прямое отношение к иммунной системе и защите клеточных мембран имеет супероксиддисмутаза, содержащая Mn. Этот металлофермент катализирует дисмутацию супероксидного анион-радикала, превращая его в перекись водорода. Дисмутация, происходящая с участием фермента, в отличие от неферметативной дисмутации, не производит таких высоко агрессивных радикалов, как гидроксильный радикал ОН. и, благодаря этому, является реакцией, останавливающей инициацию перекисного окисления липидов и белков.

В адекватном иммунном ответе организма принимает участие также Fe. Установлено, что низкое содержание Fe в организме ведет к ослаблению функции иммунной системы: снижается насыщенность тканей гранулоцитами и макрофагами, уменьшается общее количество Т-лимфоцитов, угнетается фагоцитоз, ответ лимфоцитов на стимуляцию антигенами, а также образование антител. Основная причина иммунной недостаточности при дефиците Fe заключается в низкой активности ферментов, белков, рецепторного аппарата клеток, в состав которых входит железо.

С другой стороны, перегрузка организма Fe также ингибирует многие функции иммунитета: угнетается популяция Т-хелперов, нарушаются фагоцитарные функции макрофагов.

Поскольку металлы переменной валентности усиливают образование высокореакционных гидроксильного и алкоксильного радикалов, инициирующих процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), весьма полезными в предупреждении развития ПОЛ являются так называемые хелатные соединения. Последние связывают ионы металлов переменной валентности и тем самым препятствуют их вовлечению в реакции инициации перекисных процессов. К хелатным соединениям относятся ферритин, гемосидерин, трансферрины, лактоферрин, церулоплазмин, некоторые пептиды, являющиеся важными компонентами антиоксидантной защиты организма.

Маркерным белком специфических (миелоцитарных) гранул Нb человека и животных считается катионный белок лактоферрин (Baynes R.D., et al.,2004.). Лактоферрины (ЛФ) являются железо связывающими гликопротеидами. Функционально они представляют собой естественные комплексы клеток и жидкостей организма, активно связывающие и транспортирующие катионы металлов переменной валентности (железо, хром, медь, марганец, кобальт, кадмий, цинк, никель).

ЛФ является важным компонентом поддержания гомеос­таза систем организма, участвуя в процессах транспорта железа, обладая антимикробной, антитоксической и противовоспалительной активностью (Sallmann R.F. et al., 1999). Ряд исследователей отмечает иммуномодулирующие свойства ЛФ (Baynes R.D. et al., 2004; Adamik B. et al., 2006). Бактерицидные свойства ЛФ определяются его способностью к конку­рентному связыванию железа, необходимого для жизнедеятельности бактерий. Противовоспалительные свойства ЛФ обусловлены возможностью блокировать образование С3-конвертазы, что приво­дит к ингибированию классического пути активации системы компли­мента и снижению способности С3 и С5 компонентов комплимента ре­агировать с иммунными комплексами в степени, обратно пропорцио­нальной насыщенности железом.

Антимикробные эффекты ЛФ в значительной степени зависят от его насыщенности Fe. Так, было показано, что нейтрофилы кролика значительно теряли способность умерщвлять фагоцитированные клетки P. aeruginosa, если фаголизосомы содержали в своем составе большое количество Fe (Bullen J. e. Armstrong J., 1999). Авторы связывали падение степени завершенности фагоцитоза с насыщением ЛФ Fe и инактивацией белка как антимикробного агента. ЛФ, выступающий хелатором ионов Fe, предотвращает синтез белков теплового шока, индуцируемого бактериальными антигенами (Кудрин А.В. с соавт., 2010),

В работе В.Н. Кокрякова (1998) было выявлено, что при совместном действии миелопероксидазы и ЛФ синергический бактерицидный эффект на три порядка превышал их раздельное влияние на отмирание стафилококков.

Ряд авторов выявили наличие рецепторов к ЛФ на иммунокомпе­тентных клетках, что определяет влияние этого железосодержа­щего гликопротеина на Т- и В-лимфоциты. Было показано, что ЛФ стимулирует экспрессию Fc-рецепторов для IgM и IgG, является стимулирующим фактором для аутореактивных Т-клеток (Esaguy N. et al., 1999). Многие авторы отмечают корреля­тивные взаимосвязи между уровнями ЛФ и провоспалительными цито­кинами, а также взаимосвязи с клиническим течением (Бородихина С.В. и соавт., 1998). Данные литературы свидетельствуют, что взаимосвязь между уровнями ЛФ и активностью воспалительного процесса, например, при ревматоидном артрите, часто соотно­ся уровни ЛФ с местным воспалением, нейтрофильной активацией и деструкцией синовиальной оболочки (Caccavo D. et al., 1999).

Очень важное действие на иммунитет в целом, и воспалительный процесс, в частности, осуществляет Se с его антиоксидантным эффектом. Se усиливает защиту организма против вирусов и других патогенных факторов, причем эксперименты показывают заметные изменения элементов иммунной системы: лейкоцитов, лимфоцитов, антител, макрофагов и интерферона. Se повышает активность ферментов дейодиназ щитовидной железы и тимуса, глутатионпероксидазы (фермент антиоксидантной системы), что предупреждает накопление в организме свободных радикалов. У многих людей на фоне недостаточного содержания в организме Se наблюдается более тяжелое течение воспалительных заболеваний.

Германий (Ge) относится к довольно малораспространенным элементам земной коры. Известно в тоже время, что соединения Ge проявляют значительную биологическую активность. В частности, определены противоопухолевые свойства германийорганических соединений (ГОС). Практически лишенные токсичности препараты Ge являются мощными индукторами продукции интерферона при пероральном введении экспериментальным мышам (Yershov F.J. et al., 1999). Интерферон стимулирует ЕКК-активность. ГОС являются стимуляторами продукции Т-хелперами ИЛ-4, который повышает активность ЕКК и является фактором дифференцировки прекурсоров Th2, продуцирующих целый спектр цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-13, ГМ-КСФ), в свою очередь стимулирующих естественную киллерную активность. Известно также, что совместное действие гамма-интерферона и ИЛ-4 на опухолевые линии фибробластов cпособствует ингибиции индуцированной ФНО продукции металлопротеиназы-3 (стромелизина) и коллагеназ, нарушающих целостность экстраклеточного матрикса и снимающих контактное торможение в матриксе (Taylor D.I. et al., 1999). Интерфероны участвуют в упорядочении архитектоники экстрацеллюлярного матрикса.

Таким образом, профилактика недостатка вышеуказанных микронутриентов позволяет снизить вероятность заболеваний, что весьма важно для всех групп населения, особенно для детей.

Литература

1. Авцын А.П. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. - М., Медицина, 1991.— 496 с.
2. Бородихина С.В., Решетников С.С., Юркина Э.А. и др. Корреля­ция уровней альфа-фетопротеина и лактоферрина в крови при за­болевании сифилисом // Проблемы инфекционной патологии в реги­онах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: Тез. докл. науч. конф. - Новосибирск, 1998. - С.145-146.
3. Кокряков В.Н., Алешина Г.М., Шамова О.В., Леонова Л.Е., Лодыгин П.А. Антибиотические пептиды животных как молекулярные факторы врожденного иммунитета.// В кн.: Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии. Санкт-Петербург.-1998.-Т.2.- С.311-315.
4. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г, Громова О.А. Иммунофаромакология микроэлементов. М.: Изд-во КМК., 2010.-537 с.
5. Нетребенко О.К. Состояние здоровья и питание детей первых двух лет жизни в отдельных регионах России. Дис.д-ра мед.наук. M., 1997.307с.
6. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. М., 2000; 185с.
7. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А. и др. Селен в организме человека. М.: Из-во РАМН, 2002.
8. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002, 423с.
9. Хотимченко С.А., Алексеева И.А. Гигиена и санитария. 2001. № 5, с. 7-25.
10. Adamik B., Wlaszczyk A. Lactoferrin - its role in defens aganist infection and immunotropic properties // Postepy. Hig. Med. Dosw. - 2006. - Vol.50. - N1. - P.33-41.
11. Aggett P.I. Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline//Clin. Endocrinol. Metab.-1997.-V.14.-N 3.-P.513-543.
12. Baynes R.D., Bezwoda W.R. Lactoferrin and the inflammatory response // Adv. Exp. Med. Biol. - 2004. - V.357. - P.133-141.
13. Bullen J., Armstrong J. // Immunologr.- 1999.-V.36.-P.781-791
14. Caccavo D., Sebastiani GD., Di Monaco C. et al. Increased levels of lactoferrin in synovial fluid but not in serum from patients with rheumatoid arthritis.// Int. J. Clin. Lab. Res. - 1999. N29(1).- P.30-35.
15. Sallmann R.F., Baveye-Descamps S., Pattus F. et. al. OmpS PhoE of Escherichia coli as specific cell-surfase tagets of humanlactoferrin. Binding characteristics and biological ef­fects // J. Biol. Chem.- 1999. - V.274. - N23.-P.16107-16114.
16. Takahashi K. Staphylococcal enterotoxin H displays unique MHS class II-binding properties. // J.Immunol.-2001.- V.163.-N.12.-P.6686-6693.