

*Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей заболеваемости простым зобом и аутоиммунным тироидитом детского населения (на 100 тыс. чел.) в г. Островце и Республике Беларусь в периоды 2010–2014 гг. и в 2015–2020 гг.*

№	район	Простой зоб M±m, 2010-2014 гг.	Простой зоб M±m, 2015-2020 гг	Уровень достоверности, n = 6	АИТ M±m, 2010-2014 гг.	АИТ M±m, 2015-2020 гг	Уровень достоверности, n = 6
1.	г. Островец	216,32±9,43	121,72±2,01	P= 0,05;* ↓	46,31±3,31	40,25±2,42	P= 0,64
2.	Беларусь	239,32±13,37	190,6±9,28	P= 0,015;*↓	47,6±2,03	45,26±0,62	P = 0,717

\*P ≤ 0,05.

*Таблица 4 – Показатели селеновой, йодной и цинковой обеспеченности детского населения и беременных женщин в г. Островец*

Категория населения	Содержание селена в волосах (мкг/г)	Содержание цинка в волосах (мкг/г)	Ме йода Мкг/л	Ме объем щж, мл	Употребление йодир. соли %
Дети (30 чел)	0,58±0,15	156,7±3,76	197,8	7,8	89,0
Беременные женщины (30 чел)	0,23±0,13* P≤0,05	98,9±4,56** P≤0,01	136,7	9,6	64,0

Результаты по содержанию микроэлементов в организме детей школьного возраста и беременных женщин, проживающих в зоне нахождения Белорусской АЭС (г. Островец), показали достоверное снижение содержания, как селена, цинка, так и йода в организме беременных женщин по сравнению с республиканскими показателями, в то время как у детей достоверных изменений в обеспеченности этими микроэлементами установлено не было. Частота употребления йодированной соли у беременных женщин меньше, чем в группе детей.

При сравнении объемов щитовидной железы с обеспеченностью организма микроэлементами цинка и селена получена отрицательная корреляционная зависимость между объемом железы и содержанием цинка и селена в организме с коэффициентами «-» 0,075 (селен) и «-» 0,056 (цинк) у беременных женщин и с коэффициентом «-» 0,250 (цинк) у детей по Спирману. Коэффициент корреляции между объемом щитовидной железы и уровнем йода у беременных женщин, также имеет отрицательное значение и равен «-» 0,160 по Спирману. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что дефицит селена и цинка потенцируют развитие зоба.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Zimmermann M.B. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health /M.B.Zimmermann, J.Kohrl // Thyroid. – 2002. – Oct. 12 (10). P. 867–878.*
2. Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 484 от 6 апреля 2001 г. «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода», Мн., 2001.
3. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease/Q.Wu [и др.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100. – P. 4037–4047.
4. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in area with iodine deficiency/ L.B. Rasmussen [и др.] // European Journal of Endocrinology. – 2011. – Vol. 164(4). – P. 585–590.
5. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses/ O. Turker [и др.] // J Endocrinol. – 2006. – Jul. – 190(1). – P. 151–156.
6. *Мойсеенок Е.А. Гигиеническая оценка обеспеченности организма человека микроэлементом селена//Гигиенические проблемы профилактики и радиационной безопасности. Гродно, ГрГМУ, 2011, с.187–194.*

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК МЕХАНИЗМ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ

### EXTRACELLULAR VESICLES AS A MECHANISM OF INTERCELLULAR COMMUNICATION IN TUMOR PATHOPHYSIOLOGY

**E. С. Жартун<sup>1,2</sup>, Д. Б. Нижегородова<sup>1,2</sup>**

**E. Zhartun<sup>1,2</sup>, D. Nizhegorodova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь  
kaf\_immunal@iseu.by*

<sup>1</sup>*Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

В нормальных клетках функционируют механизмы, препятствующие развитию рака, в то время как в опухолевых клетках имеются дефекты в регуляторной цепи, контролирующей пролиферацию клетки и ее гомеостаз. Межклеточная коммуникация – это обмен информацией с помощью различных сигнальных механизмов, затрагивающий множество аспектов жизнедеятельности клетки и имеющий решающее значение для морфогенеза, дифференцировки, взаимодействия, гомеостаза и роста клеток. Исследование механизмов межклеточной коммуникации, опосредованных внеклеточными везикулами, важно для понимания последовательных событий в клетке, которые приводят к развитию рака. Ключевое значение межклеточной коммуникации опухолевых клеток проявляется в аутокринной стимуляции (увеличение пролиферации и ингибирование сигналов апоптоза), подавлении иммунитета (опухолевые внеклеточные везикулы создают иммунодепрессивную среду), подготовке метастатической ниши.

In normal cells, mechanisms that prevent the development of cancer function, while in tumor cells there are defects in the regulatory chain that controls cell proliferation and its homeostasis. Intercellular communication is the exchange of information through various signaling mechanisms affecting many aspects of cell life and is crucial for morphogenesis, differentiation, interaction, homeostasis and cell growth. The study of the mechanisms of intercellular communication mediated by extracellular vesicles is important for understanding the sequential events in the cell that lead to the development of cancer. The key importance of intercellular communication of tumor cells is manifested in autocrine stimulation (increased proliferation and inhibition of apoptosis signals), suppression of immunity (tumor extracellular vesicles create an immunosuppressive environment), preparation of a metastatic niche.

*Ключевые слова:* рак, межклеточная коммуникация, внеклеточные везикулы.

*Keywords:* cancer, intercellular communication, extracellular vesicles.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-2-125-128>

Опухоли выделяют факторы в циркуляторное русло (цитокины, факторы роста, экзосомы), которые способны не только влиять на выживаемость опухолевых клеток в крови, но и в состоянии обеспечивать подготовку условий для метастазирования еще до диссеминации клеток опухоли, а также вызывают изменения клеточного состава в органах вторичного опухолевого роста и поддерживают разрастание внедрившихся опухолевых клеток. Экологическая обстановка в мире в целом и в Республике Беларусь в частности оказывает негативное воздействие на здоровье человека и способствует росту числа онкологических заболеваний, в связи с чем актуальны исследования механизмов малигнизации клеток, в том числе с вовлечением внеклеточных везикул, как важнейшего механизма межклеточной коммуникации.

Внеклеточные везикулы в целом можно классифицировать в зависимости от их размера и происхождения: экзосомы (50–200 нм), микровезикулы (100–1000 нм), апоптотические тельца (50–4000 нм) и простасомы (40–500 нм). Экзосомы содержат несколько типов специфических поверхностных маркеров, таких как тетраспанины (CD9, CD63 и CD81), белки теплового шока (Hsp70 и Hsp90), белки синтеза MVB [ALG-2-взаимодействующий белок X (Alix) и ген 101 восприимчивости к опухолям (Tsg101)] и мембранные транспортеры и слитые белки (аннексины и флотиллин). Для микровезикул были идентифицированы такие белки как CD40, фактор 6 АДФ-рибозилирования (ARF6), селектины, фосфатидилсерин и члены семейства Rho., Аннексин V и гистоны являются специфическими белками апоптотических телец, а простасомы характеризуются присутствием повсеместного маркера внеклеточных везикул, CD9, и маркеров-кандидатов на рак предстательной железы, таких как простат-специфический антиген (PSA), трансмембранный сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2), антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA) и простатспецифический мембранный антиген (PSMA). [1]

Хотя в течение многих лет основными посредниками межклеточной коммуникации опухолей считались секретируемые белки, такие как факторы роста, цитокины и хемокины, последние достижения в области биологии рака показывают, что внеклеточные везикулы играют ключевую роль в этом процессе коммуникации. Поэтому прогressия опухолевого роста зависит от согласованности процессов передачи сигналов между разными типами клеток и реализации программ внутриклеточных процессов [2].

Внеклеточные везикулы являются средством межклеточной коммуникации между соседними и удаленными клетками. Установлено, что внеклеточные везикулы содержат нуклеиновые кислоты, белки и липиды и играют роль как в физиологических, так и в патологических состояниях, а также могут модулировать ряд клеточных процессов, таких как репродукция пролиферации, миграции, инвазивности и внеклеточного матрикса, что вызывает большой интерес во многих различных биологических контекстах.

Бенито-Мартин и другими показано, что внеклеточные везикулы участвуют в регуляции иммунного ответа, в связи с чем большое внимание привлечено к взаимодействию между внеклеточными везикулами опухолей и регуляцией иммунной системы. Важно отметить, что первоначальное локальное взаимодействие между опухолевыми клетками и врожденным иммунным ответом может иметь решающее влияние на судьбу опухоли [3].

Опухолевые внеклеточные везикулы являются отражением белкового состава родительской клетки. Поэтому внеклеточные везикулы могут содержать опухолеспецифические антигены, такие как карциноэмбриональный антиген (CEA) и мезотелин. Как следствие, опухолеспецифические антигены могут индуцировать созревание антигеннапредставляющих клеток (АРС), стимулируя цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK), в конечном итоге способствуя устраниению раковых клеток [4].

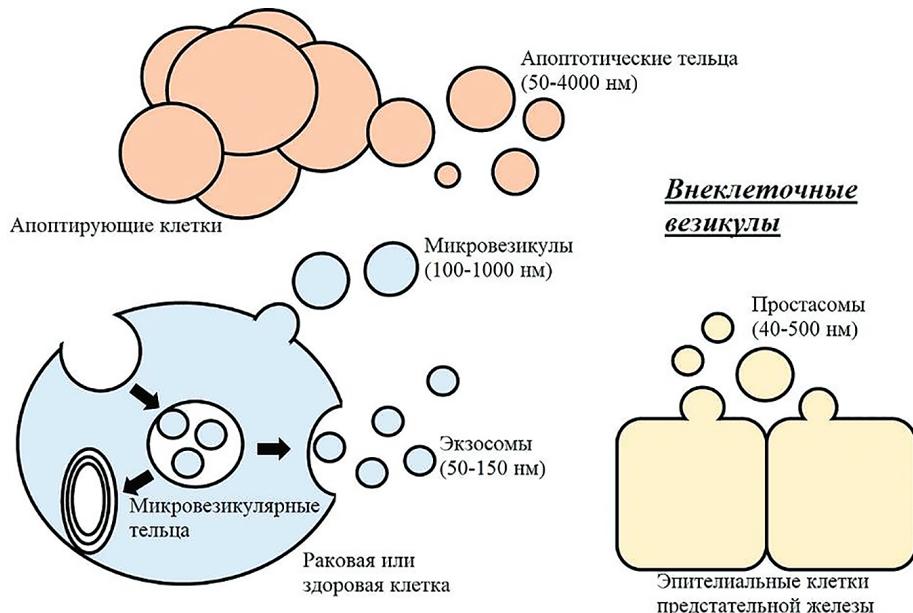


Рисунок 1 – Типы внеклеточных везикул

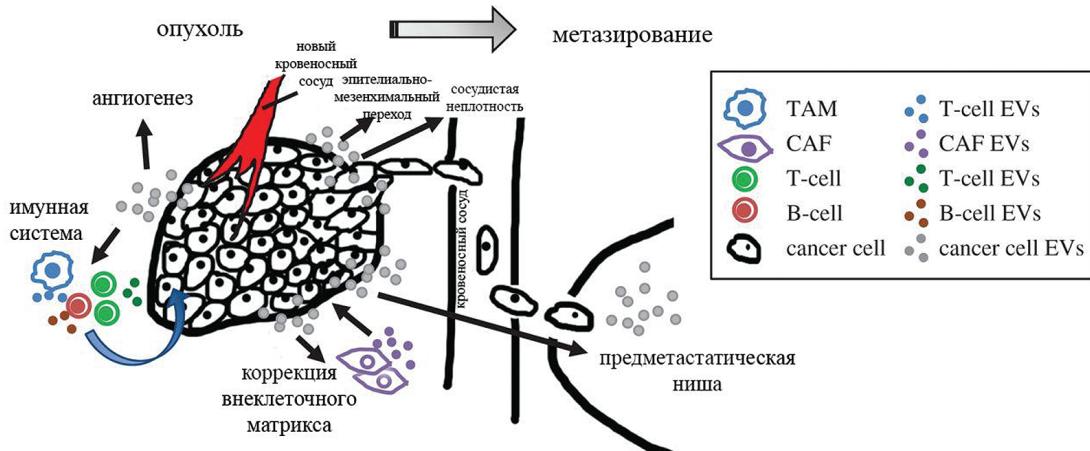
Хотя активация иммунной системы может первоначально снизить рост опухоли, раковые клетки обычно имеют защитные механизмы для уклонения от иммунного наблюдения. Обнаружено, что полученные из опухоли внеклеточные везикулы преимущественно связывают субкапсулярный синус лимфатических узлов, где специализированная популяция макрофагов (CD169<sup>+</sup>) блокирует распространение опухолевых внеклеточных везикул. При этом барьер изменяется во время рака, позволяя внеклеточным везикулам опухоли, проходящим через лимфатические узлы, активировать В-лимфоциты, способствующие росту самой опухоли.

Фактически, полученные из опухоли внеклеточные везикулы создают иммунодепрессивную среду, которая защищает опухоль от иммунной системы. Внеклеточные везикулы, полученные из клеток рака молочной железы, запускают активирующие опухоль макрофаги (TAM), индуцируя секрецию IL-6, фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), гранулоцитарно-колоноцитостимулирующего фактора (G-CSF) и CCL2 посредством NK-кВ активации и стимулирования васкуляризации и ангиогенеза. Кроме того, обнаружено, что TGF $\beta$  является существенным для рекрутирования опухолесодержащих нейтрофилов к опухоли, и внеклеточные везикулы, полученные из рака молочной железы, могут обездвижить нейтрофилы в опухоли, способствующей прогрессированию рака. Показано, что внеклеточные везикулы, полученные из сыворотки пациентов с раком, экспрессируют FasL и TRAIL в виде трансмембранных белков, активируя апоптоз в цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах. FasL также обнаруживается в опухолевых внеклеточных везикулах и, вызывая апоптоз клеток иммунитета, подавляет иммунный ответ на опухоль. Присутствие CD11b в опухолевых внеклеточных везикулах подавляет антигенспецифические ответы через МНС-II-зависимый механизм [4]. Все эти исследования показывают, что внеклеточные везикулы, полученные из опухолевых клеток, представляют широкий спектр антигенов, способных уклониться от контроля иммунитетом.

Помимо уклонения от контроля со стороны иммунитета, раковые клетки вынуждены искать альтернативные пути, чтобы успешно размножаться и колонизировать чужеродные ткани. Внеклеточные везикулы, полученные из опухоли, способствуют переходу к метастазированию, такому как индуцирование изменений стромы опухоли, способствующему ангиогенезу и благоприятствующему эпителиально-мезенхимальному переходу.

Чтобы опухоль продолжала прогрессировать, необходима комплексная стромальная поддержка [5]. Раковая строма в основном состоит из опухоль-ассоциированных фибробластов (CAF) подтипов миофибробластов, которые высвобождают фермент-деградирующие протеазы или металлопротеазы (ММР), способствующие образованию десмопластической стромы, признака современных карцином. Показано, что внеклеточные везикулы, содержащие TGF $\beta$ , трансформируют фибробlastы в миофибробlastы. На рисунке 2 представлена связь между опухоль-ассоциированными фибробластами и раковыми клетками через внеклеточные везикулы, что является важным механизмом межклеточной коммуникации, который индуцирует изменения в микроокружении опухоли.

Использование внеклеточных везикул в качестве средств доставки или противоопухолевых вакцин также является привлекательной стратегией лечения рака. Благодаря их стабильности, тропности к определенным органам и минимальным побочным эффектам, внеклеточные везикулы могут успешно переносить противоопухолевые препараты, нацеленные на раковые клетки. Сообщалось об эффективности внеклеточных везикул в качестве средств доставки для транспортировки терапевтических siRNA и антисмыловых miRNA с помощью моделей *in vivo*. Кроме того, внеклеточные везикулы, полученные из антигенпрезентирующих клеток (APC), таких как дендритные клетки, транспортируют комплексы опухолевых антигенов, нагруженные основными молекулами комплекса гистосовместимости, которые могут инициировать наивные Т-клетки и активировать естественные клетки-киллеры для уменьшения опухоли. [1]



Примечание: ТАМ – активирующие опухоль макрофаги; САФ – опухоль-ассоциированные фибробласты.

*Рисунок 2 – Опухолевые внеклеточные везикулы влияют на микроокружение, способствуя прогрессированию опухоли [2]*

**Заключение.** Внеклеточные везикулы являются важными биоактивными транспортными средствами, которые используют опухолевые клетки для превращения их среды в микроокружение, поддерживающее их рост и выживание, одновременно ингибируя иммунную систему и нормальный гемопоэз. Опухолевые внеклеточные везикулы и их биологический смысл предоставляют уникальную информацию о патологическом заболевании, которое может быть использовано не только для диагностических или прогностических целей, но также для разработки новых методов лечения. Использование внеклеточных везикул в терапии хорошо переносится и дает существенные результаты. Дальнейшие исследования внеклеточных везикул в качестве биомаркеров и терапевтических моделей могут способствовать развитию более эффективных параметров таргетной терапии и лучшему пониманию того, как развивается резистентность к химиотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer / F. Urabe [и др.] // Am. J. Physiol.-Cell Physiol. – 2020. – Т. 318, № 1. – С. C29–C39.
2. O’Loghlen, A. Role for extracellular vesicles in the tumour microenvironment / A. O’Loghlen // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2018. – Vol. 373, № 1737 – P. 20160488.
3. The new deal: a potential role for secreted vesicles in innate immunity and tumor progression / A. Benito-Martin [и др.] // Front. Immunol. – 2015. – Т. 6 – С. 66.
4. Robbins, P.D. Regulation of Immune Responses by Extracellular Vesicles / P.D. Robbins, A.E. Morelli // Nat Rev Immunol. – 2014. – Vol. 14, № 3 – P. 195–208.
5. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: The Next Generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5 – P. 646–674

## ИММУНОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕПОЛНОРАЗМЕРНЫХ АНТИЛЕКТРОННЫХ ФРАГМЕНТОВ К ФЕРРИТИНУ IMMUNOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF FRAGMENTS OF ANTIBODIES TO FERRITIN

**Б. А. Музыченко<sup>1,2</sup>, Я. И. Мельникова<sup>1,2</sup>**

**B. Muzychko<sup>1,2</sup>, Ya. Melnikova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

*kaf\_immunal@iseu.by, Bogdanich1313@gmail.com*

*<sup>1</sup>Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*