



© О.А. Князева^{1,2}, Е.А. Киреева¹, А.И. Уразаева¹, И.Г. Конкина²

Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

© О.А. Knyazeva^{1,2}, E.A. Kireeva¹, A.I. Urazaeva¹, I.G. Konkina²

Antitumor Effect of Manganese, Copper and Zinc Gluconate on a Model of Myeloma Sp2/0-Ag14 IN BALB/c Mice

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, the Russian Federation

²Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, the Russian Federation

Цель. Оценить противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c.

Материал и методы. Мыши линии BALB/c с трансплантированной миеломой Sp 2/0 Ag14 получали перорально в течение трех недель глюконаты марганца, меди и цинка, синтезированные в Уфимском институте химии УФИЦ РАН, препаратом сравнения служил циклофосфамид. На 22 день проводили гистологические исследования органов и опухолевых образований, а также оценивали противоопухолевый эффект, рассчитывая показатели опухолевой регрессии: торможение прироста массы тела (ТПМ), торможение развития асцита (ТРА) и через 3 месяца — увеличение продолжительности жизни (УПЖ).

Результаты. Гистологические исследования показали отсутствие солидных опухолевых образований в группах мышей после трехнедельной терапии глюконатами металлов. В тканях органов существенных изменений по сравнению с контрольной группой интактных животных выявлено не было. В группе животных без лечения зарегистрировано образование узловатой опухоли с выраженной сетью сосудистых структур, в которых после терапии циклофосфамидом обнаружен венозный застой, приводящий к скоплению лимфоидных клеток в стенках ячеек опухоли. Показатели ТПМ, ТРА и УПЖ в группе с препаратом сравнения циклофосфамид имели значения: 28,8 %, 29,4 % и 153,5 %, которые оказались близкими к показателям в группе с терапией глюконатом меди. Глюконаты марганца и цинка показали более высокую эффективность, превышающую эффективность препарата сравнения на 30–40 %.

Заключение. Введение в течение трех недель глюконатов марганца, меди и цинка замедляет развитие опухолевого процесса у мышей BALB/c с миеломой Sp2/0 Ag14: на этапе забора материала солидных опухолевых образований не обнаружено, рост опухоли отмечен только после отмены препаратов. Результаты эксперимента подкреплены морфологическим контролем и статистическими расчетами с помощью программы «Statistica 10,0». Ингибирование роста

Aim. To evaluate the antitumor effect of manganese, copper, and zinc gluconates in a model of myeloma Sp2/0-Ag14 in BALB/c strain mice.

Materials and methods. BALB/c mice with transplanted Sp2/0-Ag14 myeloma received orally for three weeks manganese, copper and zinc gluconates synthesized at the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Research Center, Russian Academy of Sciences; the reference drug was cyclophosphamide. On day 22, organs and tumor masses were histologically examined, and the antitumor effect was assessed by calculating tumor regression rates: body weight gain inhibition (WGI), ascites growth inhibition (AGI) and after 3 months - an increase in life expectancy (ILE).

Results. Histological tests showed the absence of solid tumor in the groups of mice that underwent three weeks of treatment with metal gluconates. No significant changes were found in organ tissues compared to the control group of intact animals. In the group of untreated animals, the formation of a nodular tumor with a developed vascular network was registered. After cyclophosphamide therapy there was detected venous stasis, leading to the accumulation of lymphoid cells in the walls of the tumor cells. WGI, AGI, and ILE in the group with the reference drug cyclophosphamide were 28.8 %, 29.4 %, and 153.5 % respectively, that was close to the values of the group with copper gluconate therapy. Manganese and zinc gluconates showed higher efficiency, exceeding the effectiveness of the reference drug by 30–40 %.

Conclusion. Administration of manganese, copper and zinc gluconates for three weeks slows down the development of the tumor process in BALB/c mice with Sp2/0-Ag14 myeloma: no solid tumor was detected at sampling; tumor growth was noted only after the drugs were discontinued. To support the results of the experiment morphological control and statistical calculations using the Statistica 10.0 program were applied. Inhibition of tumor growth (30–40 %) was recorded by changes

опухоли (30–40 %) зарегистрировано по изменению массы тела, накопления асцита и продолжительности жизни.

Ключевые слова: глюконаты марганца, меди, цинка; противоопухолевый эффект; миелома Sp 2/0 Ag14; мыши BALB/c; показатели опухолевой регрессии; гистология

Для цитирования: Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г. Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 62–68.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68

in body weight, ascites accumulation and the increase in life expectancy.

Keywords: manganese, copper, zinc gluconates; antitumor effect; Sp 2/0-Ag14 myeloma; BALB/c mice; indicators of tumor regression; histology

For Citation: Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazayeva A.I., Konkina I.G. Antitumor effect of manganese, copper and zinc gluconate on a model of myeloma Sp2/0-Ag14 IN BALB/c mice. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 62–68. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68

✉ Контакты: Князева Ольга Александровна olga_knyazeva@list.ru

Введение

В последние годы убедительно продемонстрировано, что иммунотерапия рака является эффективным, и в то же время падающим способом терапии неопластических образований, который способен резко увеличить выживаемость и качество жизни пациентов [1]. Известно также новое перспективное направление в поиске цитотоксических субстанций — это соединения биогенных металлов, многие из которых обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [2, 3].

Поиск субстанций, обладающих умеренной цитотоксичностью и направленно модулирующих параметры иммунной системы с целью подавления онкологического процесса представляется интересной задачей. Одна из первых работ в этом направлении, в которой изучалась цитотоксическая активность и иммуномодулирующие свойства глюконатов биогенных металлов, была опубликована в 2002 г. [4].

В настоящее время терапия рака, активируемая ионами 3d-металлов, признана перспективным подходом для лечения злокачественных новообразований.

Например, включение соединений цинка в схему лечения глиобластомы как *in vitro*, так и *in vivo*, значительно снижает количество жизнеспособных злокачественных клеток, их способность к пролиферации, и индуцирует апоптоз [5]. В работе [6] показано, что Zn^{2+} -зависимые ферменты, воздействуя на лизосомальный аппарат, активно уничтожают метастатические опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo*. Предполагаемый механизм действия Zn рассмотрен авторами [7]: цинк индуцирует экспрессию Вах и его встраивание в митохондриальную мембрану, за которым следует высвобождение цитохрома С и индукция им апоптогенеза.

Изучение влияния соединений марганца на опухолевые процессы показало, что Mn^{2+} не только способствует созреванию дендритных клеток и макрофагов, но вызывает системный противоопухолевый ответ, причем лечение Mn^{2+} не снижает массу тела и не повреждает основные органы мышей по сравнению с лечением химиотерапевтическими препаратами [8].

Медь и ее комплексы также могут индуцировать аутофагию или апоптоз в опухолевых клетках за счет множества различных механизмов действия (активация путей стресса, остановка клеточного цикла, ингибирование ангиогенеза, купроптоз), которые перспективны в терапии рака [9].

Из опыта наших предыдущих исследований известно, что координационные соединения 3d-металлов с глюконовой кислотой оказывают корректирующее действие на иммунный и окислительный гомеостаз [10–12], Присутствие глюконат-ионов в составе исследуемых комплексов, возможно, тоже играет определенную роль, поскольку известно, что с помощью глюконовой кислоты можно заблокировать переносчик цитрата через плазматическую мембрану раковой клетки, и тем самым затормозить рост опухоли и изменить метаболические характеристики ее ткани [13].

Представляется перспективным дальнейшее изучение иммуностропных и противоопухолевых свойств глюконатов биогенных металлов, поэтому целью данного исследования явилась оценка противоопухолевой активности глюконатов марганца, меди и цинка на модели трансплантированной миеломы Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 120 линейных белых мышках BALB/c, самцах (25–28 г), полученных из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО Микроген МЗ РФ (Республика Башкортостан, Чишминский район, село Горный). Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96). Из этого числа животных 100 особям осуществлялась трансплантация клеток мышинной миеломы.

Глюконаты марганца ($MnGl_2$), меди ($CuGl_2$) и цинка ($ZnGl_2$) были синтезированы в лаборатории физико-химических методов анализа ОСП

ФГБНУ Уфимского института химии УФИЦ РАН по методикам, описанным Конкиной И.Г. и соавт. [4].

Модель миеломы создавалась путем однократной внутрибрюшинной трансплантации клеток мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 в количестве 10^6 клеток на мышь в 0,1 мл физ. раствора за сутки до начала терапии.

Лабораторные животные были разделены на 6 групп (по 20 особей в каждой): 1-я группа — мыши с миеломой без лечения, 2-я группа — терапия циклофосфамидом на фоне миеломы, 3–5-я группы — терапия глюконатами марганца, меди и цинка (соответственно) на фоне миеломы, 6-я группа — интактные животные.

Препарат сравнения циклофосфамид вводили внутрибрюшинно по 0,1 мл (12 мг/10 мл), исходя из рекомендуемой дозы 3–6 мг/кг. Глюконаты марганца, меди и цинка в концентрации 10^{-2} моль/л вводили с помощью желудочного зонда по 0,18–0,2 мл раствора на мышь, в зависимости от веса животного. Мыши контрольной группы получали дистиллированную воду в том же объеме. Все препараты начинали вводить на следующие сутки после трансплантации клеток миеломы. Терапевтический курс составил три недели, после окончания которого 50 % животных умерщвляли под эфирным наркозом методом цервикальной дислокации. После этого у мышей из групп 1–5 определяли прирост массы тела, измеряли объем асцитической жидкости/асцита (ОА) и отбирали опухолевые образования (для получения гистологических срезов), а у мышей всех шести групп — жизненно важные органы (печень, легкие, почки, селезенка и сердце).

Морфологическое исследование проводили по методике Ван-Гизона, по Маллори [14]. Для этого кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине, затем осуществляли стандартную проводку спиртом (70°, 80°, 90° и 100°), спирт — хлороформом, парафин — хлороформом, двумя порциями парафина и все заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–6 микрон с использованием микротомы LEICA 4RM 2145. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [15, 16]. Визуализацию и фотографирование препаратов осуществляли с использованием микроскопа LEICA ДМ-5000 со специализированным обеспечением управления, настройками и захватом изображения (объективы Plan 10 ×, 40 ×; цифровая камера 0,5 ×).

У остальных животных после наблюдения в течение 3-х мес. определяли медиану продолжительности жизни (МПЖ) и рассчитывали по методике Трещалиной и соавт. [17] показатели торможения прироста массы тела (ТПМ), торможения развития асцита (ТРА) и увеличения продолжительности жизни животных (УПЖ). Расчеты проводили относительно контрольной группы «контроль-миелома» по следующим формулам: $ТПМ = [(ПМТ_{(к-м)} - ПМТ_0) / ПМТ_{(к-м)}] \times 100 \%$, где $ПМТ_{(к-м)}$ — прирост массы тела в контрольной группе (г), $ПМТ_0$ — прирост массы тела в опытной группе (г); $ТРА = [(ОА_{(к-м)} - ОА_0) / ОА_{(к-м)}] \times 100 \%$, где $ОА_{(к-м)}$ — объем асцита в контрольной группе (мл), $ОА_0$ — объем асцита в опытной группе (мл); $УПЖ = [(МПЖ_0 - МПЖ_к) / МПЖ_к] \times 100 \%$, где $МПЖ_к$ — медиана продолжительности жизни в контрольной группе, $МПЖ_0$ — медиана продолжительности жизни в опытной группе.

Влияние глюконатов 3d-металлов на показатели прогрессии трансплантированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей линии BALB/c

Статистич. показатель	Экспериментальные группы мышей				
	1 (n = 10) Контроль-миелома	2 (n = 10) Циклофос-фамид + миелома	3 (n = 10) MnGl + миелома	4 (n = 10) CuGl + миелома	5 (n = 10) ZnGl + миелома
Прирост массы тела (ПМТ), г					
М ± σ Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач.	13,2 ± 2,2 12,9 (12,1-14,8)	9,4 ± 1,6 9,8 (8,7-10,2) P ₁₋₂ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,001 P ₂₋₄ = 0,27 P ₂₋₅ = 0,04	6,5 ± 1,0 6,6 (5,7-7,2) P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,001 P ₃₋₄ < 0,001 P ₃₋₅ = 0,003	9,3 ± 1,4 9,3 (8,2-10,0) P ₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₄ = 0,27 P ₃₋₄ < 0,001 P ₄₋₅ = 0,09	8,4 ± 1,4 8,8 (7,6-9,1) P ₁₋₅ < 0,001 P ₂₋₅ = 0,04 P ₃₋₅ = 0,003 P ₄₋₅ = 0,09
Объем асцита (ОА), мл					
М ± σ Me (Q ₁ -Q ₃) p-знач.	6,8 ± 1,0 7,1 (6,3-7,7) P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,001 P ₁₋₅ < 0,001	4,8 ± 0,8 5,0 (4,4-5,4) P ₁₋₂ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,001 P ₂₋₄ = 0,23 P ₂₋₅ = 0,03	3,4 ± 0,6 3,5 (3,1-3,8) P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,001 P ₃₋₄ = 0,001 P ₃₋₅ = 0,004	4,7 ± 0,8 4,8 (4,2-5,0) P ₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₄ = 0,23 P ₃₋₄ = 0,001 P ₄₋₅ = 0,09	4,3 ± 0,6 4,6 (4,0-4,8) P ₁₋₅ < 0,001 P ₂₋₅ = 0,03 P ₃₋₅ = 0,004 P ₄₋₅ = 0,09
Медиана продолжительности жизни (МПЖ), сут					
Me	24,3 [8-38]	61,6 [38-90]	72,4 [45-90]	56,1 [45-90]	68,6 [45-90]

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10,0»: определяли медиану (Me), интерквартильный размах (Q_1-Q_3) и критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние терапии глюконатами марганца, меди и цинка на показатели прогрессирования трансплантированной миеломы представлена в таблице.

Результаты расчетов ТПМ, ТРА и УПЖ продемонстрированы на диаграмме (рис. 1).

В контрольной группе — «миелома без лечения», обнаружено опухолевое образование, которое располагалось в брюшной полости, его размер составлял $1,0 \times 1,5$ см. Опухоль достаточно плотная на ощупь, имела относительно ровную поверхность с нечеткими контурами, на гистологических препаратах определялась дольчатость опухолевой структуры, разделенная соединительной тканью. В соединительнотканной структуре располагались полнокровные кровеносные сосуды различного калибра, чаще всего отмечалась венозная гиперемия (рис. 2).

Скопления лимфоидных клеток, схожих с клетками, инфильтрирующими ячейки опухоли, определялись и вокруг кровеносных сосудов, как правило, увеличенных (рис. 3).

Присутствие иммунных клеток в опухоли указывает на прогрессирование опухолевого процесса, его активную стадию [18].

Лимфоидные клетки имели различный размер, располагались как диффузно, так и в виде крупных скоплений. Лимфоидные клетки плотно прилегали друг к другу, а также к кровеносным сосудам, пронизывающим опухолевое образование в различных направлениях (рис. 4).

Во 2-й группе мышей с миеломой после терапии препаратом сравнения циклофосфамидом также были обнаружены опухолевые образования размером $1,0 \times 1,4$ см, макроскопические размеры которых в среднем были меньше, но не имели значимых отличий от группы животных с миеломой без лечения. Опухоль была менее плотной, имела выраженное ячеистое строение, стенка всех ячеек инфильтрирована лимфоидными клетками, расположенными вплотную друг к другу. Однако среди однообразных ячеистых структур встречались значительного диаметра полости, выстланные клетками призматической формы, расположенными в один слой, которые напоминали выводные протоки желез. Просветы ячеек были заполнены прозрачной жидкостью, стенки резко расширенных ячеек выстланы крупными плазматическими клетками. Опухолевую структуру про-

низывали кровеносные сосуды различного диаметра, в которых, как правило, отмечался застой крови: венозная гиперемия с периваскулярным отеком с последующей миграцией лейкоцитов через стенку кровеносных сосудов, что приводило к накоплению лимфоидных клеток в стенке ячеек опухолевого образования (рис. 5).

В брюшной полости мышей групп 3–5 с миеломой после терапии глюконатами биометаллов («миелома+MnGl», «миелома+CuGl», «миелома+ZnGl») в полости брюшины была обнаружена серозная, изредка слегка мутная выпотная жидкость. В спайках и уплотненных производных брюшины, в области брыжеек, инфильтрированных клеточными элементами крови и соединительной ткани, не выявлено характерных ячеистых структур и скоплений полиморфных и гиперхромных опухолевых клеток. Морфологическое исследование гистологических срезов тканей органов существенных изменений по сравнению с контрольной группой интактных животных (группа № 6) не выявило.

Обсуждение

В результате проведенного исследования было показано, что после курса введения глюконата марганца происходит статистически значимое снижение прироста массы тела и объема асцитической жидкости как по сравнению с группой контроль-миелома, так и по сравнению с другими группами. После терапии глюконатом меди статистически значимое снижение показателей выявлено относительно группы контроль-миелома, а после терапии глюконатом цинка также и по сравнению с группой «миелома + циклофосфамид». Соответственно ТПМ тела и ТРА составили для глюконата марганца — 50,8 % и 50 %, для глюконата меди — 29,5 % и 30,9 %, для глюконата цинка — 36,4 % и 36,8 %. Показатель УПЖ в той же последовательности составил: 197,9 %, 130,9 % и 182,3 %. В группе сравнения «миелома + циклофосфамид» данные показатели оказались несколько ниже, чем после терапии глюконатами марганца и цинка (28,8 %, 29,4 % и 153,5 %).

Проведенные гистологические исследования показали, что клетки миеломы, введенные в брюшную полость, разрастаются путем инфильтрации вокруг кровеносных сосудов брыжейки. Инфильтрация опухолевых клеток может быть диффузной или очаговой.

Миеломные клетки в брюшной полости формируют узловатую опухоль размером $1,0 \times 1,5$ см, связанную с брыжейкой кишечника. В гистологических препаратах определяется дольчатое строение, все перегородки опухоли инфильтрированы лимфоидными клетками различной толщины и

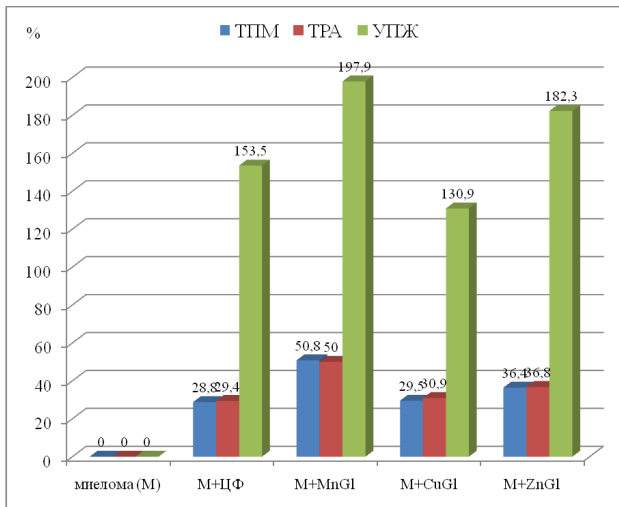


Рис. 1. Эффективность терапии глюконатами марганца, меди и цинка в сравнимых группах через 3 недели (ТПМ, ТРА) и 3 месяца (УПЖ)

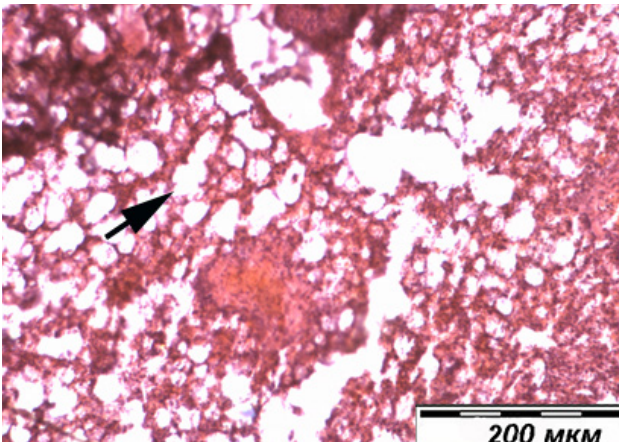


Рис. 2. Один из типичных фрагментов солидного опухолевого образования у мышей из группы «миелома без лечения». Визуализируются ячейки опухоли (стрелка), окруженные плотно расположенными лимфоидными клетками опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 200

конфигурации. Особенно в местах контакта ячеек определяются большого размера и узловатого строения лимфоцитные клетки, проявляющие все признаки митоза. Внутри опухоли видна выраженная сеть сосудистых структур, заполненных кровью, что указывает на циркуляцию крови. Можно допустить, что имеется новая разновидность опухоли миеломной ткани.

Заключение

Терапия путем перорального введения глюконатов марганца, меди и цинка замедляет развитие миеломы Sp 2/0 Ag14 у мышей BALB/c. Ингибирование роста опухоли зарегистрировано по показателям опухолевой регрессии — изменению массы тела, накоплению асцита и продолжительности жизни. Сдерживание роста

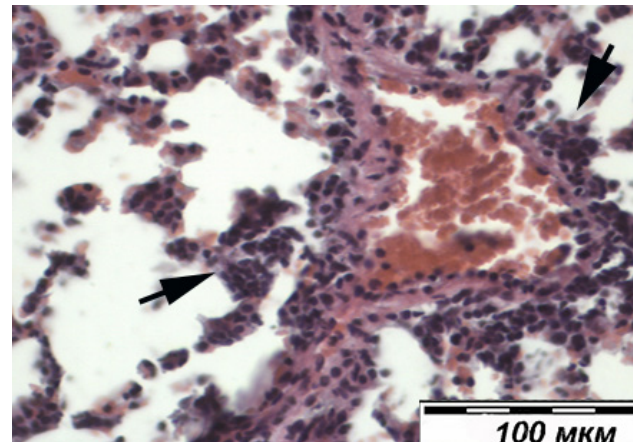


Рис. 3. Фрагмент опухолевого образования мыши из группы «миелома без лечения». Визуализируется выраженная инфильтрация лимфоидных клеток вокруг кровеносного сосуда и в стенке ячеистых структур опухоли (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

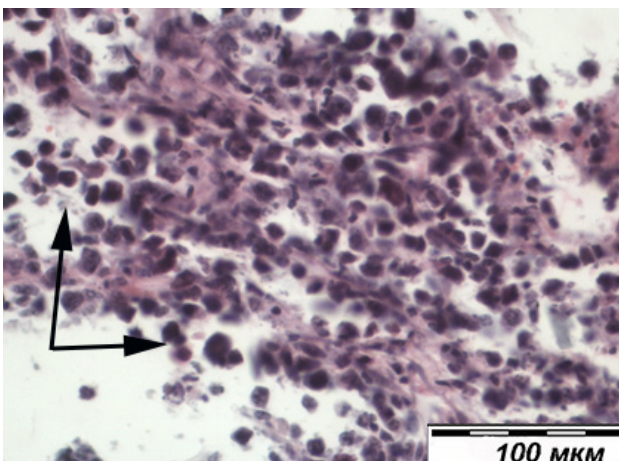


Рис. 4. Фрагмент солидного опухолевого образования мыши из группы «миелома без лечения». Визуализируются лимфоидные клетки опухоли, полиморфные и различного размера, местами плотно прилегающие друг к другу, а также к кровеносным сосудам, пронизывающим опухолевое образование в различных направлениях. Гиперхромные опухолевые клетки (стрелка) перекрывают слабо визуализирующиеся структуры стенки сосудов опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

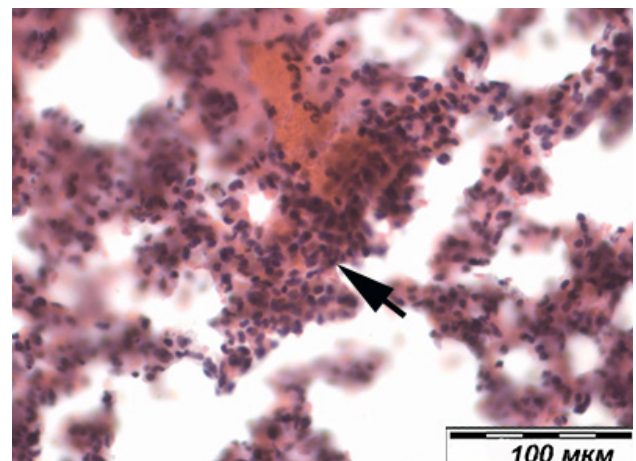


Рис. 5. Фрагмент солидного опухолевого образования мыши из группы с миеломой после терапии циклофосфамидом «миелома + ЦФ». Визуализируется групповое и диффузное расположение лимфоидных клеток (стрелка) опухоли после терапии циклофосфамидом. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

опухоли с помощью лечения глюконатами био-металлов в течение 3-х недель с дальнейшим возобновлением после отмены препаратов подкреплено морфологическим контролем и статистическими расчетами с помощью программы «Statistica 10,0»: определены медиана (Me), интерквартильный размах (Q_1-Q_3) и критерий Манна – Уитни. Наибольшая эффективность выявлена у глюконата марганца, далее следуют глюконат цинка и меди.

Через три недели после трансплантации клеток миеломы солидные опухоли выявлены в группах животных «миелома без лечения» и «миелома + циклофосфамид», тогда как в группах «миелома + глюконат марганца», «миелома + глюконат меди» и «миелома + глюконат цинка» солидные опухолевые образования не обнаружены.

Благодарность

Выражаем благодарность ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН за предоставленное оборудование для исследования синтезированных глюконатов 3d-металлов.

Acknowledgements

We express our gratitude to UIC UFRC RAS and Regional Center for Collective Use of Unique Equipment “Agidel” UFIC RAS for providing equipment for the study of synthesized gluconates of 3d-metals.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Животные содержались в условиях вивария с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ З 51000.3-96 и 51000.4-96).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The animals were kept in vivarium conditions in compliance with the International Recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes and the regulations of laboratory practice for preclinical studies in the Russian Federation (GOST Z 51000.3-96 and 51000.4-96).

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 123011300044-5.

Funding

The study was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education No. 123011300044-5.

Участие авторов

Князева О.А. — разработка дизайна исследования, анализ данных и их интерпретация, написание текста статьи; Киреева Е.А. — постановка эксперимента, статистическая обработка результатов, редактирование статьи;

Уразаева А.И. — участие в постановке эксперимента, сбор материала, получение данных для анализа, перевод статьи;

Конкина И.Г. — синтез глюконатов 3d-металлов, участие в обсуждении результатов исследования и редактировании статьи.

Authors' contributions

Knyazeva O.A. — development of the research design, data analysis and interpretation, manuscript drafting;

Kireeva E.A. — experiment set up, statistical processing of the results, editing the article;

Urazaeva A.I. — experiment set up, materials collection, gathering data for analysis, translation of the article;

Konkina I.G. — synthesis of gluconates of 3d-metals, research results discussion, editing of the article.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N., et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol.* 2020; 27(2): 87-97.-DOI: <https://doi.org/10.3747/co.27.5223>.
2. Гук Д.А., Красновская О.О., Белоглазкина Е.К. Координационные соединения биогенных металлов как цитотоксические агенты для терапии злокачественных новообразований. *Успехи химии.* 2021; 90(12): 1566-1623.-DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR5016>. [Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K. Coordination compounds of biogenic metals as cytotoxic agents for the treatment of malignant neoplasms. *Uspekhi Khimii = Russian Chemical Reviews.* 2021; 90(12): 1566-1623.-DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR5016>. (In Rus)].
3. Wang C., Zhang R., Wei X., et al. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol.* 2020; 145: 187-241.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2019.11.007>.
4. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., и др. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II). *Химико-фармацевтический журнал.* 2002; 1: 18-25.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015792623287>. [Konkina I.G., Ivanov S.P., Knyazeva O.A., et al. Physico-chemical properties and pharmacological activity of gluconates Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) and Zn(II). *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2002; 1: 18-25.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015792623287>. (In Rus)].
5. Toren A., Yalon M., Dafni A., et al. Hgg-04. zinc enhances temozolomide cytotoxicity in pediatric glioblastoma multiforme model system. *Neuro-Oncol.* 2020; 22: 344-345.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa222.295>.
6. Du W., Gu M., Hu M., et al. Lysosomal Zn²⁺ release triggers rapid, mitochondria-mediated, non-apoptotic cell death in metastatic melanoma. *Cell Rep.* 2021; 3: 109848.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellrep.2021.109848>.
7. Costello L.C., Franklin R.B. Zinc: The wonder drug for the treatment of carcinomas. *Acta Sci Cancer Biol.* 2020; 4(5): 33-39.-DOI: <https://doi.org/10.31080/ascb.2020.04.0223>.

8. Lv M., Chen M., Zhang R., et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res.* 2020; 30: 966-979.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00395-4>.
9. Ji P., Wang P., Chen H., et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(2): 234.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16020234>.
10. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., и др. Антииммуносупрессивное действие глюконатов 3d-металлов при экспериментальном иммунодефиците. *Казанский медицинский журнал.* 2018; 2: 255-259.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-255>. [Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G., et al. Antiimmunosuppressive action of 3d-metal gluconates in experimental immunodeficiency. *Kazanskyj medicinskyj zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2018; 2: 255-259.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-255>. (In Rus)].
11. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Глюконаты 3d-металлов: влияние на окислительный иммунный гомеостаз, использование в терапии иммунодефицита. Москва: Издательский дом Академии Естествознания. 2021; 122 с.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.448>, ISBN: 978-5-91327-676-6. [Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G. 3d-metalgluconates: effect on oxidative and immunohomeostasis, use in immunodeficiency therapy. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2021; 122.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.448>, ISBN: 978-5-91327-676-6. (In Rus)].
12. Князева О.А., Киреева Е.А., Конкина И.Г., и др. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации. *Казанский медицинский журнал.* 2022; 103(3): 427-433.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-427>. [Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Konkina I.G., et al. Effect of 3D metal gluconates on leukocyte indices of endogenous intoxication. *Kazanskyj medicinskyj zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2022; 103(3): 427-433.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-427>. (In Rus)].
13. Mycielska M.E., Mohr M.T.J., Schmidt K., et al. Potential use of gluconate in cancer therapy. *Front Oncol.* 2019; 9: 522-529.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00522>.
14. Jocelyn H., Bruce-Gregorios. *Histopathologic Techniques.* Dr. Joy Bruce. 2018; 789. ISBN: 0692183418, 9780692183410.
15. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. Москва: Медицина. 1982: 304. [Volkova O.V., Eleckyj Yu.K. Basics of histology with histological technique. Moscow: Medicine. 1982: 304. (In Rus)].
16. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. 2-е издание, переработанная и дополненная. Москва: Медицина. 1997: 608. [Sarkisov D.S., Pal'cev M.A., Hitrov N.K. General human pathology. 2nd edition, revised and expanded. Moscow: Medicine. 1997: 608. (In Rus)].
17. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., и др. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. Москва: Медицина. 2005: 637-651. [Treschalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., et al. Methodical instructions for the study of antitumor activity of pharmacological substances. Ed. R.U. Khabrieva. Moscow: Medicine. 2005: 637-651. (In Rus)].
18. Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12: 298-306.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3245>.

Поступила в редакцию 31.08.2023

Прошла рецензирование 25.10.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 31.08.2023

Reviewed 25.10.2023

Accepted for publication 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Князева Ольга Александровна / Knyazeva Olga A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-4784>.

Киреева Елена Альфредовна / Kireeva Elena A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6289-4722>.

Уразаева Альбина Ильясовна / Urazaeva Albina I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1738-9345>.

Конкина Ирина Григорьевна / Konkina Irina G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4159-5867>.

