

ОЦЕНКА ВЫРАБОТКИ IL-6 КЛЕТКАМИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ПРИСУТСТВИИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ γ -ГЛОБУЛИНА

Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Мездрохина А.С.,
Бабаянц А.А.

ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме. В работе показано, что в общем пуле цитокинов, вырабатываемых клетками крови человека в присутствии белков γ -глобулиновой фракции, их металлокомплексов с медью и цинком, а также катионов меди и цинка, примененных изолированно, содержится от $0,39 \pm 0,14$ до $2,04 \pm 0,16$ нг/мл интерлейкина-6 (IL-6). Трансформированные связыванием катионов цинка и меди γ -глобулины реализуют отличный от соответствующих белковых и катионных контролей индуцирующий потенциал. При этом металлокомплекс γ -глобулина с цинком на все сроки наблюдения (24, 48 и 72 ч инкубации клеток) оказывается в 1,5-2,5 раза ($p < 0,001-0,02$) более активным индуктором IL-6, чем контрольный белок и изолированно катионы цинка. Металлокомплекс γ -глобулина с медью на сроки индукции 48 и 72 ч в 1,7-2,4 раза ($p < 0,02-0,1$) активнее контрольного белка и в 2,8-4,6 раза ($p < 0,001$) — катионов меди, примененных изолированно. Обсуждается участие катионов меди и цинка, хелатируемых из микроокружения антителами и трансформирующих Fc регионы молекул антител, в регуляции выработки IL-6 клетками крови человека.

Ключевые слова: γ -глобулин, металлокомплексы, IL-6, индукция, выработка.

Cheknev S.B., Efremova I.E., Mezdrokhina A.S., Babajanz A.A.

EVALUATION OF IL-6 PRODUCTION BY HUMAN BLOOD CELLS INCUBATED WITH METAL COMPLEXES OF γ -GLOBULIN

Abstract. This study has shown that a common cytokine pool induced in cultured human peripheral blood cells (PBC) supplied by either γ -globulin fraction proteins, copper or zinc cations, or appropriate metal complexes, contains detectable amounts of IL-6 (0.39 ± 0.14 to 2.04 ± 0.16 ng/ml). γ -globulin complexes with zinc or copper ions are able to induce production of IL-6 in amounts differing from those induced by control proteins, or copper and zinc ions used alone. IL-6 production by PBC in presence of γ -globulin/zinc complexes was 1.5 to 2.5-fold higher than with control proteins or single zinc ions at 24, 48 and 72 hrs of observation, whereas IL-6 production by PBC in presence of γ -globulin complexes with copper was higher than with appropriate control proteins or copper ions used alone for 48 and 72 hrs of cell incubation (resp., 1.7 to 2.4 and 2.8 to 4.6-fold increase). Possible role of copper and zinc ions chelated by γ -globulins from the microenvironment and modifying the Fc regions of antibodies, is considered a potential regulatory factor of IL-6 production by human PBC. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 6, pp 483-488)

Keywords: γ -globulin, metal complexes, IL-6, induction, production.

Введение

Предшествующими исследованиями установлено, что белки γ -глобулиновой фракции плазмы крови в режимах, по ряду параметров прибли-

женных к физиологическим, способны хелатировать из периглобулярного пространства катионы металлов и претерпевать в результате конформационные изменения, первично затрагивающие пространственную упаковку макромолекул в области их Fc регионов [1].

Как следствие таких конформационных преобразований, меняются характеристики взаимодействия модифицированных металлом антител с Fc рецепторами клеток иммунной системы, что проявляется реализацией новых эффекторных свойств трансформированных по Fc региону белков в регуляции клеточной пролиферации и индукции выработки клетками периферической

Адрес для переписки:

Чекнёв Сергей Борисович, д.м.н.,
ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоц-
развития России
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18.
Тел.: (499) 190-43-88.
Факс: (499) 193-61-83.
E-mail: cheknev@gamaleya.org

крови (КПК) человека основных иммуноактивных цитокинов [2–7].

Металлокомплексы человеческого сывороточного γ -глобулина индуцируют КПК человека к выработке интерферона- α (IFN α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β), определяющих развитие индуктивной фазы иммунного реагирования [2, 5], а также IFN γ и IL-2, поляризующих иммуногенез в направлении Th1 и реализующих специализированную активность на уровне продуктивной фазы клеточного ответа [6, 7].

При этом в индукции IFN α , IFN γ и раннего IL-2, а также реакции бласттрансформации белковые комплексы с медью выступают усилителями клеточного ответа, в то время как «цинковые» металлокомплексы γ -глобулина ослабляют выработку цитокинов и пролиферацию клеток [2, 4, 6, 7].

В отличие от указанных реакций, выработка КПК человека IL-1 β усиливается белковым комплексом с цинком и ослабляется в присутствии «медного» металлокомплекса γ -глобулина [материалы в печати]. Пролонгирование индукции до сроков развития продуктивной фазы реагирования приводит к изменению эффектов «цинкового» металлокомплекса белка — на этой стадии трансформированные связыванием катионов меди и цинка γ -глобулины проявляют общие свойства агонистов рационального ограничения воспалительных реакций [5].

Полученные ранее данные свидетельствуют о том, что регуляция выработки КПК человека IL-1 β , IFN γ и IL-2 в присутствии катионов металлов, белков γ -глобулиновой фракции и образованных ими металлокомплексов осуществляется на уровне транскрипционных механизмов [3] с возможными последующими посттранскрипционными или посттрансляционными модификациями [2, 6, 7].

Поскольку в развитии воспаления и индуктивной фазы иммунного реагирования, вследствие общности внутриклеточных путей трансдукции сигнала, выработка IL-1 β индуцируется одновременно и регулируется сонаправленно продукции IL-6 [10, 13, 17], изменения выработки IL-1 β и IL-6 в условиях меняющейся антигенной или метаболической нагрузки, как правило, происходят параллельно и взаимосвязанно [16, 18], а IL-1 β выступает фактором, индуцирующим продукцию IL-6 [8, 11, 15], обоснованно полагать, что металлокомплексы белков γ -глобулиновой фракции могут вовлекаться в регуляцию выработки IL-6, рассматривающегося в качестве основного цитокина, усиливающего экспрессию генов острой фазы воспаления [11].

Целью работы явилась оценка выработки IL-6 КПК человека в присутствии металлокомплексов человеческого сывороточного γ -глобулина с катионами меди и цинка.

Материалы и методы

Индукцию IL-6 в суспензиях клеток, полученных разведением проб цельной периферической

венозной крови человека (10^6 клеток в 1 мл), проводили в полной питательной среде, приготовленной на основе среды двойной Игла (ФГУП Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН), дополненной 2% плазмы донорской крови, L-глутамином (из комплекта к флакону среды), гентамицином (20 ЕД/мл) и гепарином (до 5,0 ЕД/мл), в течение 24, 48 и 72 ч при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Использовали пластиковые плоскостонные 24-луночные планшеты (Costar).

Образцы модифицированного катионами меди или цинка человеческого сывороточного γ -глобулина (исходный препарат — ICN) применяли в конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Параллельно оценивали действие контрольных препаратов γ -глобулина и солевых растворов меди (водный сульфат, Merck) и цинка (хлорид), содержание катионов в которых соответствовало количеству металла, связавшегося с белком на стадии получения экспериментальных образцов.

В качестве контрольных по меди и цинку использовали γ -глобулины, приготовленные из той же порции белка, что и соответствующие опытные (модифицированные), и прошедшие все те же стадии обработки, но не содержавшие в растворе солей меди или цинка. Растворы контрольных белков дополняли по объему необходимым количеством 0,15 М NaCl.

Контрольным индуктором выработки IL-6 служил фитогемагглютинин Р (ФГА, Difco, 1,0 мкг/мл).

Содержание IL-6 в супернатантах индуцированных КПК определяли методом ИФА с использованием ELISA Processor II (Behring). Наборы для ИФА (ЗАО «Вектор-Бест») применяли согласно инструкции фирмы-производителя, с дополнительными технологическими контролями.

Каждый образец полученных супернатантов тестировали в разведении 1/10 и 1/50 питательной средой RPMI-1640 (Gibco). Каждое разведение каждого образца и всех использованных контролей экспериментальной системы (ФГА, нативный γ -глобулин, спонтанная продукция IL-6 КПК) тестировали не менее чем в двух параллельных лунках микропланшетов.

При математической обработке результатов достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента.

В тексте и на рисунках концентрации IL-6 приведены за вычетом показателей спонтанной продукции цитокина КПК человека.

Результаты

Полученные данные обнаруживают, что в раннем (24 ч индукции) пуле цитокинов, вырабатываемых в присутствии образцов контрольного и модифицированного катионами меди и цинка γ -глобулина, а также катионов металлов, примененных изолированно, содержится от $0,73 \pm 0,01$

до $2,01 \pm 0,16$ нг/мл IL-6 (рис. 1). ФГА индуцировал выработку КПК более 5,5 нг/мл IL-6.

Белок, трансформированный связыванием цинка, индуцирует в 2,0 раза ($p < 0,001$) больше IL-6, чем контрольный γ -глобулин, и в 1,3 раза ($p < 0,1$) больше цитокина, чем катионы цинка, примененные изолированно (рис. 1). В использованной дозе 1,5 нг/мл, приготовленной на основании расчета количества катионов, связавшихся с белком на препаративном этапе исследования, металл оказывается в 1,5 раза ($p < 0,02$) более активным в индукции IL-6 в сравнении с контрольным белком (рис. 1).

Белок, модифицированный связыванием меди, в индукции раннего IL-6 оказывается в 1,2 раза ($p > 0,1$) слабее контрольного γ -глобулина и катионов меди, примененных изолированно (рис. 1). Одновременно, металлокомплекс γ -глобулина с медью индуцирует в 2,75 раза ($p < 0,001$) меньше IL-6, чем белок, связавший катионы цинка (рис. 1).

Катионы меди, примененные изолированно, в контрольной дозе 1,0 нг/мл индуцируют выработку в 2,1 раза ($p < 0,01$) меньших количеств IL-6, чем цинк. Как и в последующем изложении, прямое сравнение правомерно, поскольку для оценки выработки IL-6 в присутствии катионов меди и цинка (как и всех остальных, параллельно исследованных образцов) использовали суспензии КПК, полученные из одной и той же исходной. В свою очередь, катионы цинка в 2,1 раза ($p < 0,001$) более активны и чем γ -глобулин, трансформированный связыванием меди (рис. 1).

В течение последующих 24 ч индукции (к 48 ч наблюдения) содержание IL-6 в культуральной

жидкости клеток, инкубированных в присутствии белка, трансформированного медью, нарастает в 2,4 раза ($p < 0,001$); в присутствии контрольного по меди γ -глобулина — в 1,2 раза. В присутствии катионов меди выработка IL-6 снижается в 2,25 раза ($p < 0,1$); в присутствии контрольного по цинку γ -глобулина — в 1,3 раза. Динамика индукции IL-6 белком, модифицированным катионами цинка, и катионами цинка, примененными изолированно, не определяется.

В результате, в пуле цитокинов, вырабатываемых на 48 ч в использованной экспериментальной системе, содержится от $0,39 \pm 0,14$ до $2,04 \pm 0,16$ нг/мл IL-6; отмеченные для ранних (24 ч) сроков наблюдения закономерности выработки IL-6 в присутствии «цинкового» металлокомплекса γ -глобулина и его белковых и катионных контролей принципиально не меняются (рис. 2); в индукции IL-6 белком, трансформированным связыванием катионов меди, обнаруживаются существенные отличия от ранних сроков инкубации клеток (рис. 2).

Модифицированный медью γ -глобулин индуцирует на сроки 48 ч инкубации клеток выработку в 1,7 раза ($p < 0,1$) больших количеств IL-6, чем контрольный белок, и оказывается в 4,6 раза ($p < 0,001$) активнее катионов меди, примененных изолированно (рис. 2). Он лишь незначительно, на 15%, уступает по активности «цинковому» белку, в то время как сами катионы меди индуцируют выработку в 3,75 раза ($p < 0,001$) меньших количеств IL-6, чем цинк, и оказываются в 2,7 раза ($p < 0,1$) менее активными, чем даже контрольный по меди γ -глобулин (рис. 2).

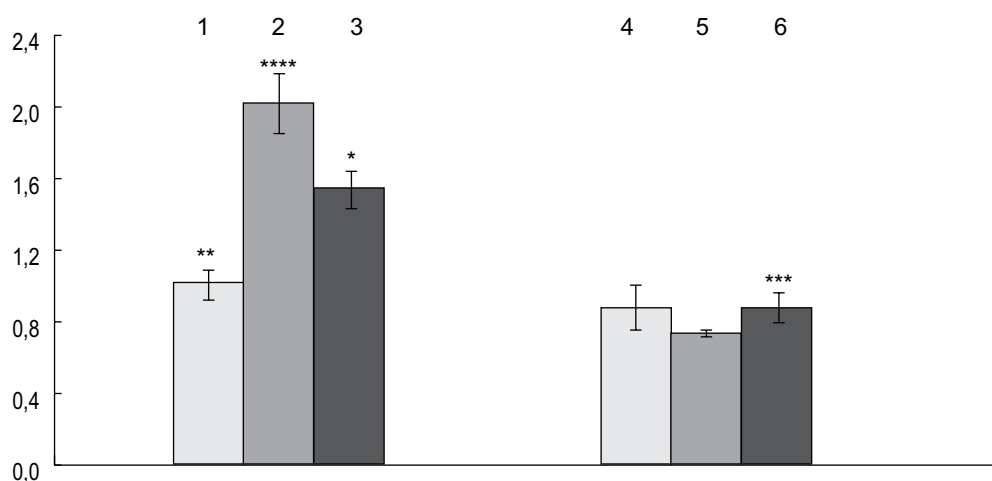


Рисунок 1. Выработка IL-6 КПК человека в условиях 24 ч индукции белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами ($M \pm m$, $n = 8$)

Примечание. Здесь и на рис. 2 и 3 по оси ординат: концентрация IL-6, нг/мл.

Здесь и на рис. 2 и 3: 1 – контрольный по цинку γ -глобулин, 2 – модифицированный цинком γ -глобулин, 3 – цинк, 4 – контрольный по меди γ -глобулин, 5 – модифицированный медью γ -глобулин, 6 – медь.

Здесь и на рис. 2 и 3 концентрации: 1, 2, 4 и 5 – 0,5 мкг/мл; 3 – 1,5 нг/мл; 6 – 1,0 нг/мл.

* – $p < 0,1$ по сравнению с показателями модифицированного цинком γ -глобулина (2); ** – $p < 0,02$ по сравнению с показателями цинка (3); *** – $p < 0,01$ по сравнению с показателями цинка (3); **** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями контрольного по цинку γ -глобулина (1) и модифицированного медью γ -глобулина (5).

Соответствующие расчеты, учитывающие различия в активности контрольных по меди и цинку белков, показывают, что хелатирующий цинк γ -глобулин индуцирует выработку в 1,5 раза (или на 0,9 нг/мл) больших количеств IL-6 в сравнении с белком, модифицированным связыванием меди.

В динамике следующих 24 ч наблюдения (к 72 ч индукции) выработка IL-6 в присутствии трансформированного связыванием меди и контрольного по цинку γ -глобулина практически не меняется; катионы меди, примененные изолированно, индуцируют выработку в 1,6 раза больших количеств IL-6, чем на сроки инкубации 48 ч; в присутствии «цинкового» металлокомплекса γ -глобулина, примененных изолированно катионов цинка и контрольного по меди белка выработка IL-6 снижается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (48 ч инкубации клеток), в среднем, в 1,4 раза ($p > 0,1$).

Таким образом, в позднем (72 ч индукции) пуле цитокинов выработка IL-6 в присутствии металлокомплексов γ -глобулина, а также их белковых и катионных контролей составляет от $0,63 \pm 0,07$ до $1,77 \pm 0,13$ нг/мл (рис. 3). Закономерности формирования «цинкового» и «медного» пиков индукции практически полностью воспроизводят эффекты, отмеченные в пуле цитокинов, полученном по истечении 48 ч инкубации клеток (рис. 3).

Белок, трансформированный связыванием цинка, индуцирует выработку в 1,5 раза больших количеств IL-6, чем контрольный γ -глобулин, и в 1,4 раза больших — чем катионы цинка, примененные изолированно (рис. 3). Модифицированный медью γ -глобулин в 2,4 раза ($p < 0,02$) активнее контрольного белка и в 2,8 раза ($p < 0,001$) активнее, чем примененные изолированно катионы меди (рис. 3).

Металлокомплекс γ -глобулина с медью в позднем пуле индуцированных цитокинов реализует в

1,2 раза больший потенциал индуктора IL-6, чем «цинковый» γ -глобулин (рис. 3).

Аналогичные приведенным выше расчеты показывают, что отнесенный по уровню индукции IL-6 к активности контрольного белка «медный» γ -глобулин индуцирует выработку в 1,6 раза (или на 0,66 нг/мл) больших количеств IL-6 в сравнении с белком, трансформированным связыванием катионов цинка.

Обсуждение

Полученные в работе данные обнаруживают, что в общем пуле цитокинов раннего ответа (24 ч инкубации клеток) закономерности выработки IL-6 воспроизводят эффекты индукции в присутствии металлокомплексов γ -глобулина IL-1 β [материалы в печати], что проявляется наличием выраженного «цинкового» пика и тенденцией к формированию «медного» провала (см. рис. 1), которые могут рассматриваться в качестве общей характеристики реакций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, возникающих при активации внутриклеточных сигнальных путей, связанных с индукцией выработки IL-1 β .

Поскольку IL-1 β , как и IL-1 α , усиливает продукцию IL-6 [8, 11, 15], допустимо полагать, что выработка IL-6 в раннем пуле иммуноактивных цитокинов, индуцируемых в режимах, близких к физиологическим, процессами транспорта и обмена в микроокружении клетки катионов металлов, определяется индукцией IL-1 β , для которого наиболее активным в использованной экспериментальной системе, как и для IL-6 (см. рис. 1), выступает γ -глобулин, трансформированный связыванием катионов цинка [материалы в печати].

Вместе с тем, в динамике наблюдения, пролонгированного по срокам инкубации клеток до 48 и далее — 72 ч, в результате нарастания актив-

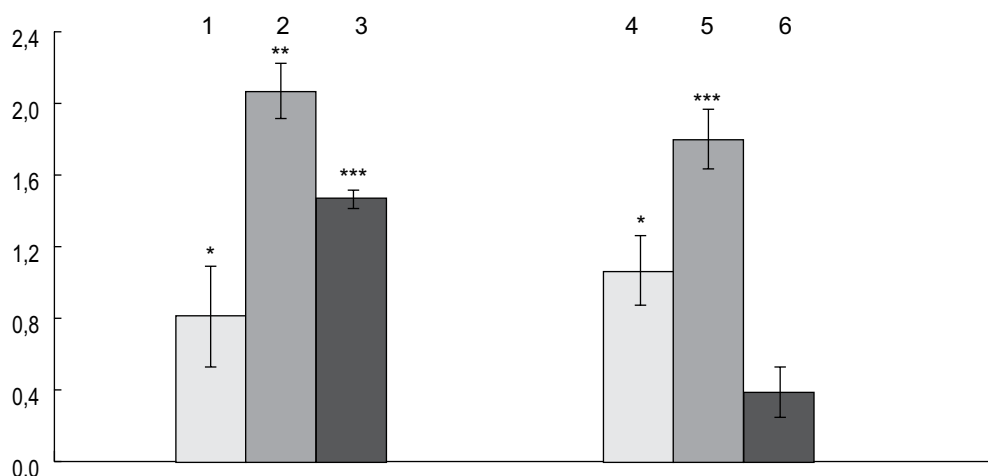


Рисунок 2. Выработка IL-6 КПК человека в условиях 48 ч индукции белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами ($M \pm m$, $n = 8$)

Примечание. * — $p < 0,1$ по сравнению с показателями цинка (3) или с показателями модифицированного медью γ -глобулина (5) и меди (6); ** — $p < 0,02$ по сравнению с показателями контрольного по цинку γ -глобулина (1) и цинка (3); *** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями меди (6).

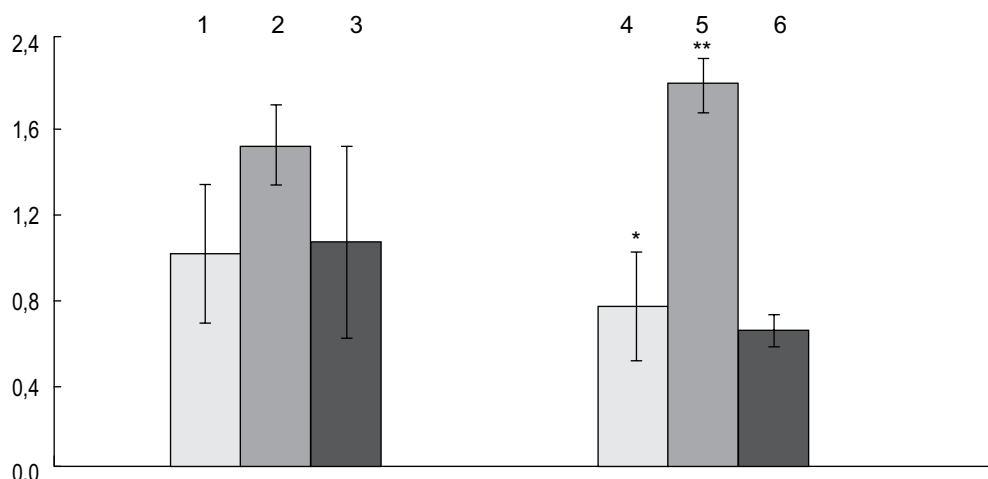


Рисунок 3. Выработка IL-6 КПК человека в условиях 72 ч индукции белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами ($M \pm m$, $n = 8$)

Примечание. * – $p < 0,02$ по сравнению с показателями модифицированного медью γ -глобулина (5); ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями меди (6).

ности модифицированного медью γ -глобулина, «медный» провал сменяется выраженным пиком продукции; трансформированный связыванием катионов меди γ -глобулин реализует индуцирующий потенциал, сопоставимый с «цинковым» белком (см. рис. 2 и 3).

Такая «смена знака» может происходить вследствие индукции металлокомплексами γ -глобулина выработки раннего IL-2, проявляющейся на 24 ч инкубации клеток наличием «медного» пика продукции цитокина [6], способного в реакциях врожденного иммунитета усиливать, наряду с синтезом IL-5 и IL-13, выработку IL-6 [14]. Заметное снижение в 48 ч пуле индуцированных цитокинов содержания IL-6 в присутствии примененных изолированно катионов меди (см. рис. 1 и 2) может обуславливаться расходом металла на индукцию IL-2, в отношении которого к 48 ч инкубации клеток катионы меди выступают наиболее мощными индукторами из всех исследованных экспериментальных образцов [6].

Результаты работы, в целом, представляются достаточно неожиданными. Несмотря на известную роль катионов железа [9], цинка [16, 18] и меди [10] в выработке IL-6, индукция цитокина в организме поддерживается на уровне определенной стабильности и не связана напрямую с процессами транспорта и обмена в микроокружении клетки катионов металлов. Так, хелатирование цинка или железа не приводит к снижению индуцированной секреции IL-6 [10], на выработку которого не влияет и пищевой дефицит цинка [12]. Одновременно, действуя через рецепторы системы врожденного иммунитета (TLR), связанные с активацией ассоциированной с рецептором IL-1 киназы (IRAK), катионы цинка снижают индуцирующие эффекты в отношении выработки IL-6 [17].

Похоже, следовательно, что обнаруженный нами высокий индуцирующий потенциал ме-

таллокомплексов γ -глобулина в отношении выработки IL-6, проявляющийся пиками активности в условиях хелатирования белками γ -глобулиновой фракции катионов меди и цинка (см. рис. 2 и 3), позволяет описать не известные ранее механизмы физиологической иммунорегуляции, обеспечивающие индукцию выработки IL-6 в условиях нормальных обменных процессов, замкнутых на транспорт в микроокружении клетки катионов металлов – которые хелатируются антителами, трансформируют их по Fc региону и изменяют тем самым эффекторные функции присоединивших металл белков на базальных уровнях регуляции клеточной активности [1].

Индукция в организме выработки IL-6, одного из ключевых провоспалительных цитокинов, очевидно, строится на принципах отрицательной обратной связи, которая в физиологических режимах должна поддерживать баланс провоспалительных и противовоспалительных реакций. Известно, что IL-6 усиливает экспрессию гепатоцитами специфического транспортера Zip14 [11] и, наряду с IL-1, индуцирует синтез клетками печени металлотионеинов [13, 18], предпочтительнее связывающих во внутриклеточных компартментах катионы цинка, нежели меди [18].

В результате, как следствие форсированной индукции IL-6, в острой и хронической фазе инфекционных и воспалительных процессов развивается выраженная гипоцинкемия, обусловленная активным транспортом цинка во внутренние компартменты гепатоцитов и его связыванием внутри клеток металлотионеинами [11, 13, 18].

Поскольку полученные нами в режимах, близких к физиологическим, концентрации индуцированного IL-6 достигают уровня 1,0-2,0 нг/мл (см. рис. 1-3), не исключено, что в условиях физиологической индукции металлокомплексами γ -глобулина вырабатываемого IL-6 может ока-

заться вполне достаточным для реализации эффектов экспрессии Zip14, перевода большей части лабильного цинка в связанное внутри клетки состояние и снижения фракции биологически доступного металла в плазме. Тогда, естественно, должно снижаться хелатирование катионов цинка молекулами антител; будет ослабляться индукция выработки IL-6 «цинковыми» металлокомплексами γ -глобулина.

В этом случае «медная» фракция трансформированных антител, очевидно, должна поддерживать индукцию выработки IL-6 на уровне, необходимом для развития адекватного клеточного ответа в условиях нарастания антигенной или митогенной нагрузки.

Список литературы

1. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Денисова Е.А., Юшковец Е.Н. Иммуноферментный анализ модифицированного катионами металлов γ -глобулина на низких концентрациях образцов // Росс. иммунол. журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 1. — С. 55-62.
2. Чекнёв С.Б., Бабаянц А.А., Ефремова И.Е., Юшковец Е.Н. Обнаружение ИФН- α , вырабатываемого в присутствии белков γ -глобулиновой фракции плазмы крови // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 2009. — Т. 147, № 5. — С. 544-548.
3. Чекнёв С.Б., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Наровлянский А.Н. Экспрессия генов цитокинов в условиях индукции человеческим сывороточным γ -глобулином и его металлокомплексами с цинком // Мед. иммунология. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 171-176.
4. Чекнёв С.Б., Григорьева Е.А., Николаева Т.Н., Пронин А.В. Бласттрансформация спленоцитов мышей в присутствии белков γ -глобулиновой фракции плазмы крови и их металлокомплексов с медью и цинком // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 2010. — Т. 150, № 11. — С. 555-558.
5. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Писковская Л.С., Юшковец Е.Н., Бабаянц А.А. Определение IL-1, вырабатываемого клетками крови человека в присутствии белков γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексов // Мед. иммунология. — 2010. — Т. 12, № 6. — С. 497-502.
6. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Писковская Л.С., Мездрохина А.С., Юшковец Е.Н., Бабаянц А.А. Металлокомплексы человеческого сывороточного γ -глобулина индуцируют выработку раннего ИЛ-2 // Росс. иммунол. журнал. — 2012. — Подано в печать.
7. Юшковец Е.Н., Ефремова И.Е., Бабаянц А.А., Чекнёв С.Б. Динамика выработки интерферона- γ в условиях индукции белками γ -глобулиновой фракции плазмы крови, трансформированными катионами металлов // Там же. — 2010. — Т. 4 (13), № 1. — С. 41-47.
8. Apte R.N., Dotan S., Elkabets M., White M.R., Reich E., Carmi Y., Song X., Dvozkin T., Krelin Y., Voronov E. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions // Cancer Metastasis Rev. — 2006. — Vol. 25, N 3. — P. 387-408.
9. Cairo G., Recalcati S., Mantovani A., Locati M. Iron trafficking and metabolism in macrophages: contribution to the polarized phenotype // Trends Immunol. — 2011. — Vol. 32, N 6. — P. 241-247.
10. Huang Z.L., Failla M.L. Copper deficiency suppresses effector activities of differentiated U937 cells // J. Nutrition. — 2000. — Vol. 130. — P. 1536-1542.
11. Liuzzi J.P., Lichten L.A., Rivera S., Blanchard R.K., Aydemer T.B., Knutson M.D., Ganz T., Cousins R.J. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102, N 19. — P. 6843-6848.
12. Long K.Z., Nanthakumar N. Energetic and nutritional regulation of the adaptive immune response and trade-offs in ecological immunology // Am. J. Human Biology. — 2004. — Vol. 16. — P. 499-507.
13. Mocchegiani E., Muzzioli M., Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infection in aging: new biological tools // Trends Pharmacol. Sciences. — 2000. — Vol. 21, June. — P. 205-208.
14. Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S. Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+Sca-1+ lymphoid cells // Nature. — 2010. — Vol. 463, Jan. 28. — P. 540-544.
15. Orjalo A.V., Bhaumik D., Gengler B.K., Scott G.K., Campisi J. Cell surface-bound IL-1 is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106, N 40. — P. 17031-17036.
16. Rink L., Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production // J. Nutrition. — 2000. — Vol. 130, Suppl. 5S. — P. 1407-1411.
17. Rink L., Haase H. Zinc homeostasis and immunity // Trends Immunol. — 2007. — Vol. 28, N 1. — P. 1-4.
18. Vasto S., Mocchegiani E., Candore G., Listi F., Colonna-Romano G., Lio D., Malavolta M., Giacconi R., Cipriano C., Caruso C. Inflammation, genes and zinc in ageing and age-related diseases // Biogerontology. — 2006. — Vol. 7. — P. 315-327.

поступила в редакцию 24.04.2012

отправлена на доработку 02.05.2012

принята к печати 11.05.2012