

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В УСЛОВИЯХ ИНДУКЦИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ СЫВОРОТОЧНЫМ γ -ГЛОБУЛИНОМ И ЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСАМИ С ЦИНКОМ

Чекнев С.Б., Мезенцева М.В., Шаповал И.М.,
Наровлянский А.Н.

Лаборатория межклеточных взаимодействий, лаборатория микробиологии латентных инфекций,
лаборатория цитокинов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Резюме. С использованием обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции изучали синтез мРНК основных иммуноактивных цитокинов в мононуклеарных клетках (МНК) периферической крови здоровых доноров в присутствии белков γ -глобулиновой фракции плазмы крови, катионов цинка и образцов человеческого сывороточного γ -глобулина, связавшего металл и им модифицированного. Показано конститутивное присутствие мРНК интерферона- α (IFN α) и интерлейкина-18 (IL-18) в МНК всех обследованных доноров; синтез мРНК IFN γ , IL-4 и IL-8 конститутивно не реализуется; экспрессия генов IL-1 β , IL-2, IL-6 и IL-10 определяется примерно у половины обследованных. Белки γ -глобулиновой фракции индуцируют экспрессию гена IFN γ и повышают транскрипционную активность генов IL-1 β и IL-2. Катионы цинка усиливают транскрипцию гена IL-1 β и ослабляют, в сравнении с γ -глобулином, синтез мРНК IL-2 и IFN γ . В условиях формирования белковых металлокомплексов синтез мРНК IL-1 β сохраняется на уровне контрольного γ -глобулина, экспрессия гена IL-2 ослабляется, а транскрипция гена IFN γ отменяется. Полученные данные обсуждаются с позиций возможной поляризации иммунного ответа белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами с цинком.

Ключевые слова: γ -глобулин, металлокомплексы, цинк, гены, цитокины, экспрессия.

Cheknev S.B., Mezentseva M.V., Shapoval I.M., Narovlyansky A.N.

EXPRESSION OF THE CYTOKINE GENES INDUCED BY HUMAN SERUM γ -GLOBULIN AND BY ITS METAL COMPLEXES WITH ZINC

Abstract. Synthesis of mRNAs for the key immunoactive cytokines was studied in mononuclear cells (MNC) from human peripheral blood, using reverse transcription and polymerase chain reaction, after incubation of isolated cells with human serum γ -globulin, zinc ions, or zinc- γ -globulin metal complexes. A constitutive presence of interferon- α (IFN α) and interleukin-18 (IL-18) mRNA was shown in MNC of all of the subjects observed, whereas IFN γ , IL-4, or IL-8 mRNA synthesis was not detectable. Expression of IL-1 β , IL-2, IL-6 and IL-10 was revealed in only a half of cases. It has been shown that pure γ -globulins did induce IFN γ gene expression and enhance transcriptional activity of IL-1 β and IL-2 genes. Zinc cations did also promote transcription of IL-1 β gene, along with reduced synthesis of IL-2 and IFN γ mRNA, compared to the γ -globulin. In presence of γ -globulin-zinc complexes, IL-1 β mRNA was synthesized at the same level, as following induction with control γ -globulin, whereas IL-2 gene expression was reduced, and IFN γ mRNA synthesis was abolished. The results are discussed in terms of immune response polarization in presence of γ -globulins and their metal complexes with zinc. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 3, pp 171-176)

Адрес для переписки:

Чекнев Сергей Борисович,
НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18.
Тел.: (499) 190-43-88.
Факс: (499) 193-61-83.
E-mail: cheknev@gamaleya.org

Keywords: γ -globulin, metal complexes, zinc, genes, cytokines, expression.

Введение

В основе реализующихся через семейство Fc рецепторов (FcR) взаимосвязей белков γ -глобулиновой фракции с системой интерферона (IFN) и ассоциированной с выработкой IFN регуляторной сетью интерлейкинов (IL) лежат транскрипционные механизмы [6, 8, 9, 10, 12, 14].

IFN γ вызывает накопление в клетках мРНК Fc γ RI, Fc γ RII и Fc γ RIII [8, 9, 12, 18], усиливает экспрессию γ -субъединицы FcR и самих FcR [8, 11, 12], трансдукцию запускаемых FcR сигналов [11, 22]. Связывание Fc γ RIII с Fc фрагментом IgG индуцирует транскрипцию генов, выработку IFN γ и экспрессию рецептора IL-2, который синергично Fc γ RIII повышает в клетках уровень мРНК IFN γ [6, 10, 14].

Белки γ -глобулиновой фракции индуцируют выработку клетками крови человека IFN α и IFN γ [3, 4, 5]. Она металлотспецифически изменяется в условиях конформационных преобразований молекул антител, вызываемых хелатированием из микроокружения катионов меди или цинка [3, 4, 5]. Эти преобразования реализуются в режимах, приближенных к физиологическим [1], первично затрагивают пространственную конфигурацию Fc фрагментов молекул антител [2] и не связаны с изменением антигенных характеристик белков, хелатировавших металл и им модифицированных [1]. Катионы меди и цинка, примененные изолированно, способны индуцировать синтез мРНК основных иммуоактивных цитокинов [7, 13].

В совокупности процессы, связанные с хелатированием катионов металлов белками γ -глобулиновой фракции и последующими конформационными преобразованиями Fc фрагментов молекул антител, меняющими при их взаимодействии с FcR поток внутриклеточных сигналов, запускаемых активированными рецепторами [1, 2, 3, 4, 5], правомочно рассматривать в качестве одной из составляющих древнейших механизмов иммунорегуляции, замкнутых на транспорт и обмен в микроокружении клетки катионов металлов.

Реализация эффекторных свойств металлокомплексов γ -глобулина в системе индукции выработки IFN α и IFN γ позволяет предполагать следующее: во-первых, что в основе этих эффектов, аналогично IgG, лежат механизмы транскрипции; во-вторых, что в условиях активации FcR трансформированными металлом антителами будут происходить естественные изменения в спектре иммуоактивных цитокинов, ассоциированных с выработкой IFN и индуцируемых Fc фрагментами в нативной конформации антител.

Целью настоящего исследования первоначально являлась оценка синтеза мРНК цитоки-

нов в мононуклеарных клетках (МНК) периферической крови человека в присутствии белков γ -глобулиновой фракции плазмы крови, катионов меди и цинка, а также образцов человеческого сывороточного γ -глобулина, связавшего металл и им модифицированного.

Однако в ходе выполнения работы обнаружилось, что на этапе лизиса клеток и воздействия денатурирующего агента, т.е. на стадии выделения суммарной РНК, по-видимому, проявляется высокая редокс-активность катионов меди (образцы содержали более катиона меди на молекулу белка). Они могут высвободиться в условиях денатурации сайтами связывания в структуре белковой глобулы, получать возможность контакта с ранее недоступными молекулами-мишенями (в частности, комплекса РНК) и обеспечивать расщепление последних по чувствительным эпитопам. В результате определение мРНК в пробах, индуцированных белковыми металлокомплексами с медью и катионами меди, примененными изолированно, не соответствует эффектам этих факторов, установленным на уровне биосинтеза белка.

Поскольку любая иная (по сравнению с примененной) компоновка экспериментальной системы так же с неизбежностью требовала бы постановки контролей со свободными катионами меди (что, как следует из сказанного выше, является продуктивно не реализуемым), цель работы оказалась ограниченной исследованием эффекторных свойств белковых металлокомплексов с цинком.

Материалы и методы

Определение мРНК цитокинов в МНК периферической крови 8 здоровых доноров проводили с использованием обратной транскрипции (ОТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Образцы модифицированного связыванием катионов цинка человеческого сывороточного γ -глобулина (ICN) применяли в конечных концентрациях 5,0, 0,5 и 0,05 мкг/мл. Параллельно оценивали действие контрольных препаратов γ -глобулина и солевых растворов цинка, содержание катионов в которых соответствовало количеству металла, связавшегося с белком. Контрольными индукторами выработки цитокинов служили: ридостин (100 мкг/мл, Вектор-Медика) и циклоферон (60 мкг/мл, Полисан).

Исследуемые образцы вносили в разведенные средой Игла (с солями Эрла) пробы лейкомаксы доноров (10^6 МНК в 1 мл питательной среды) и инкубировали в течение 24 час при 37 °С в CO₂-инкубаторе (Sanyo). Использовали 24-луночные плоскостонные пластиковые планшеты (Nunclon или Costar). По истечении срока

инкубации из клеточной фракции выделяли МНК в одноступенчатом градиенте плотности Ficoll-Paque (Pharmacia) в режиме 400 g, 30 мин, 20 °С с последующей двукратной отмывкой забуференным физиологическим раствором.

Выделение суммарной РНК проводили принятым методом кислой гуанидин тиоцианат – фенол – хлороформной экстракции. Полученную РНК, обработанную ДНК-азой (Promega) в течение 10 мин при 37 °С, использовали в качестве матрицы для проведения реакции ОТ с использованием случайных гексамеров и MMLV обратной транскриптазы (Promega). ПЦР со специфическими праймерами для IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-18 (ЗАО «Синтол») проводили на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технологии).

Для анализа продуктов амплификации использовали электрофорез в геле 1,0% агарозы (Lonza) с маркером G1758 (Promega) и окрашиванием бромистым этидием (0,5 мг/мл, Applichem). Детекцию осуществляли в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «ЕСХ-15М» (Vilber Lourmat). Контрольной при учете результатов служила электрофоретическая полоса, полученная амплификацией с праймером для β -актина (ЗАО «Синтол»).

Положительным (+) результатом для экспрессии гена определенного цитокина считали наличие в зоне определенного молекулярного веса выражено окрашенной электрофоретической полосы; отрицательным (-) результатом – отсутствие соответствующей полосы; промежуточным (+/-) результатом – наличие в зоне определенного молекулярного веса электрофоретической полосы значительно более слабого, чем в случае положительного результата, окрашивания.

Результаты

Полученные данные представлены в таблице, обобщающей наблюдения, произведенные по всем исследованным цитокинам у всех обследованных доноров. Достоверность результата определялась его получением у не менее чем 3/4 обследованных. Цитокины расположены в таблице в таком порядке, чтобы рядом находились факторы, сходные по результатам тестирования на уровне конститутивной экспрессии генов: IFN α и IL-18; IFN γ ; IL-2, IL-1 β , IL-6 и IL-10; IL-4 и IL-8.

Интерфероны

ОТ-ПЦР обнаруживает конститутивное присутствие мРНК IFN α в МНК всех обследованных доноров. Полуколичественный характер тестирования не позволяет зарегистрировать изменений, связанных с активацией клеток в условиях индукции исследуемыми образцами.

В отличие от IFN α , мРНК IFN γ в МНК конститутивно не определяется. В присутствии контрольных белков она обнаруживается в 75% наблюдений. Катионы цинка вызывают появление мРНК IFN γ в 50% случаев. Трансформированный металлом γ -глобулин в 75% наблюдений утрачивает способность индуцировать синтез мРНК IFN γ (см. табл.).

Интерлейкины

Конститутивно в МНК всех обследованных доноров определяется мРНК IL-18 и не регистрируется синтез мРНК IL-4 и IL-8. Экспрессия генов IL-1 β , IL-2, IL-6 и IL-10 реализуется в той или иной мере у части (примерно половины) обследованных.

В присутствии образцов связавшего металл белка и их контролей транскрипционная активность генов IL-18 и IL-6 не меняется.

Экспрессия гена IL-4 в использованной экспериментальной системе не индуцируется.

Синтез мРНК IL-8 отмечается в присутствии контрольного γ -глобулина и катионов цинка и не меняется при формировании белкового металлокомплекса.

Активность генов IL-1 β и IL-2 в присутствии контрольного γ -глобулина увеличивается.

Присутствие мРНК IL-1 β в МНК, индуцированных контрольным γ -глобулином, отмечено у всех обследованных доноров. Экспрессия гена цитокина в такой же степени индуцируется катионами цинка и образованными ими с γ -глобулином металлокомплексами.

Аналогично IL-1 β , контрольные γ -глобулины у всех обследованных доноров индуцируют экспрессию гена IL-2. Катионы цинка и трансформированные металлом белки ослабляют транскрипцию, в отдельных случаях отменяя ее, даже когда МНК конститутивно синтезировали мРНК IL-2.

На синтез мРНК IL-10 исследованные белки и их металлокомплексы практически не влияют. В присутствии катионов цинка, примененных изолированно, отмечена тенденция к ингибированию транскрипции гена IL-10 (см. табл.).

Обсуждение

Обобщая полученные данные с позиций возможности поляризации иммунного ответа, можно заключить, что на уровне экспрессии генов цитокинов белки γ -глобулиновой фракции включают механизмы индукции комплекса сигналов, активирующих преимущественно Th1. В МНК синтезируется мРНК IFN γ , IL-1 β , IL-2 и IL-8. Сигналы, активирующие Th2, представлены относительно слабо. Синтез мРНК IL-4 не индуцируется, а мРНК IL-10 – не меняется

в присутствии исследованных образцов белка и их металлокомплексов (см. табл.).

Катионы цинка, действуя изолированно или вызывая конформационные преобразования связывающего их γ -глобулина и первично трансформируя Fc фрагменты молекул антител, способствуют ослаблению индукции в активирующем Th1 звене цитокиновой регуляторной сети. Транскрипционная активность генов IFN γ и IL-2, индуцированная белками γ -глобулиновой фракции, снижается в присутствии катионов цинка, примененных изолированно, а также образованных ими с γ -глобулином металлокомплексов (см. табл.).

Одновременно, экспрессия гена IL-1 β , нарастающая в присутствии контрольного γ -глобулина, реализуется в той же степени при действии трансформированного металлом белка и его катионных контролей (см. табл.).

Очевидно, что механизмы иммунорегуляции, замкнутые на транспорт и обмен в микроокружении клетки катионов металлов и связанные с воздействием трансформированных металлами белков γ -глобулиновой фракции на FcR лимфоцитов, реализуются на уровне экспрессии генов ключевых иммуноактивных цитокинов.

С позиций общей иммунорегуляции циркулирующие антитела можно рассматривать как факторы усиления транскрипции гена IL-1 β , которая сохраняется на повышенном, в сравнении с конститутивным, уровне в условиях формирования белковых металлокомплексов с цинком, и транскрипции гена IL-2, которая ослабляется катионами металла и металлокомплексами γ -глобулина. Экспрессия гена IFN γ индуцируется белками γ -глобулиновой фракции, ослабляется катионами цинка и отменяется при образовании белковых металлокомплексов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях физиологического хелатирования катионов металлов белками γ -глобулиновой фракции плазмы крови, которое воспроизводится в использованной экспериментальной системе, образующиеся металлокомплексы могут выступать в качестве естественных

биологических регуляторов, способствующих запуску иммунного ответа (IL-1 β) и поддержанию активированного состояния цитокиновой регуляторной сети (IL-1 β и IL-2), одновременно исключая избыточную активацию Th1 (IFN γ).

Имеющиеся данные по иммунобиологии цинка обнаруживают участие катионов металла в процессах индуцированного иммуногенеза в качестве фактора обеспечения Th1 ответа [15, 16, 17]. Катионы Zn²⁺ индуцируют выработку IFN α [4, 5, 17] и IFN γ [7, 19, 21], IL-1 и IL-6 [21], фактора некроза опухоли α [21]. При этом на продукцию IL-4 и IL-10 цинк не влияет [7, 19]. Дефицит катионов Zn²⁺ ослабляет реакции 1-го типа ответа [15-17], усиливает выработку IL-10 [16] и смещает регуляторный баланс в направлении Th2 [15, 16, 17]. Эффекты реализуются на уровне механизмов транскрипции [7, 13]. В соответствии с данными [7], в условиях форсированной индукции цинк может ослаблять в иммунной системе выработку IL-1 β и IL-8.

В физиологических режимах (близких к использованному в настоящей работе) катионы Zn²⁺ могут, наоборот, усиливать продукцию IL-8 и ослаблять индукцию IL-2 [7], что согласуется с полученными нами данными (см. таблицу), которые соответствуют и приведенным сведениям по индукции выработки IFN γ [7, 17, 19] и IL-1 β [21], без влияния металла на продукцию IL-4 и IL-10 [7, 19].

Белки γ -глобулиновой фракции, запускающие индукционные процессы в цитокиновой регуляторной сети воздействием на FcR клеток крови человека, оказываются более мощными индукторами IFN γ и IL-2, нежели катионы цинка (см. табл.). Конформационные преобразования молекул антител, происходящие в результате связывания катионов Zn²⁺, реализуются в изменении характеристик взаимодействия хелатировавшего металл белка с FcR лимфоцитов и ослаблении потока внутриклеточных сигналов, обеспечивающих запуск механизмов выработки IFN γ и IL-2 (см. табл.). Одновременно, будучи связанным γ -глобулинами, цинк утрачивает собственный потенциал индуктора (см. табл.).

ТАБЛИЦА. СИНТЕЗ мРНК ЦИТОКИНОВ В МНК ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ В ПРИСУТСТВИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО γ -ГЛОБУЛИНА И ЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ С ЦИНКОМ

Система индукции, n = 8	IFN α	IL-18	IFN γ	IL-2	IL-1 β	IL-6	IL-10	IL-4	IL-8
Конститутивно	+	+	-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-
γ -глобулин	+	+	+	+	+	+/-	+/-	-	+/-
Цинк	+	+	+/-	+/-	+	+/-	-	-	+/-
γ -глобулин с цинком	+	+	-	+/-	+	+/-	+/-	-	+/-

Примечание. Обозначения (+), (+/-) и (-) см. в разделе «Материалы и методы».

Понятно, что образующиеся металлокомплексы могут вовлекаться в дифференциацию иммунного ответа за счет их воздействия на Th1 звено. Они не влияют напрямую на выработку цитокинов 2-го типа, но ослабляют экспрессию генов $IFN\gamma$ и $IL-2$, ограничивая на уровне физиологической регуляции избыточную активацию Th1, препятствуя тем самым проявлению аутореактивности индуцированных эффекторов и смещая ответ в направлении Th2.

Они создают, следовательно, ситуацию, аналогичную дефициту катионов Zn^{2+} , детерминирующему смещение иммуногенеза в направлении Th2 [15, 16, 17]. Однако в отличие от дефицита катионов, когда Th1 звено ослабляется за счет отсутствия одного из важных факторов индукции и поддержания, металлокомплексы γ -глобулина активно влияют на индукционные процессы, воздействуя на FcR лимфоцитов, и, значит, их эффекторные свойства, способствующие поляризации иммунного ответа посредством влияния на Th1 звено, могут, в свою очередь, также активно регулироваться количеством присоединяемых белком катионов металла.

Отметим, что белковые металлокомплексы с медью, напротив, отличаются способностью усиливать Th1 ответ [19]. Связываясь белками γ -глобулиновой фракции, катионы Cu^{2+} вызывают в Fc фрагментах молекул антител конформационные преобразования, определяющие в условиях активации FcR последующее усиление выработки клетками крови человека $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ [3, 4, 5], обуславливая возможность снижения активности Th2. Примененные изолированно, катионы меди на уровне синтеза мРНК и белка индуцируют выработку $IL-2$ [19].

Выступая в составе белкового металлокомплекса фактором, трансформирующим антитела и изменяющим их эффекторные свойства оппозиционно меди [3, 4, 5], катионы цинка оказываются способными поддерживать регуляторный баланс, обеспечивая и одновременно ограничивая активацию Th1 в условиях, когда иммунный ответ поляризуется в направлении 1-го типа.

Работами последнего времени, проведенными с использованием специфических хелатирующих соединений, установлено, что катионы цинка требуются для синтеза мРНК $IL-4$ и $IL-10$ [16]. В то же время удаление цинка из среды культивирования клеток приводит к значимому нарастанию экспрессии генов рецепторов $IL-4$, $IL-6$, $IL-10\alpha$, $IL-10\beta$ и $IL-13\alpha1$ [16], которая, очевидно, как и исследованная в настоящей работе экспрессия генов $IFN\gamma$ и $IL-2$, рационально ограничивается металлом при его достаточном содержании в микроокружении клеток. В данном случае катионы цинка выступают уже фактором обеспече-

ния и одновременно ограничения активации Th2 в условиях, когда иммунный ответ поляризуется в направлении 2-го типа, и, следовательно, могут способствовать дифференциации реакций, усиливая активацию Th1 не только напрямую, как принято полагать [7, 15, 17], но и посредством снижения активности Th2 [16].

Полученные данные в совокупности с приведенными результатами [7, 13, 15, 16, 17, 19, 21] правомочно рассматривать в качестве важного свидетельства, поддерживающего представления о центральном месте катионов цинка в функционировании цитокиновой регуляторной сети и ведущей роли гомеостаза металла в обеспечении первичного иммунорегуляторного баланса [20].

Список литературы

1. Чекнев С.Б., Бабаева Е.Е., Денисова Е.А., Воробьева У.А., Монгуш Э.М. Антигенная специфичность образцов человеческого сывороточного γ -глобулина, полученных в условиях эквивалентного связывания катионов меди и цинка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 143, № 2. — С. 170-174.
2. Чекнев С.Б., Ефремова И.Е., Денисова Е.А., Юшковец Е.Н. Иммуноферментный анализ модифицированного катионами металлов γ -глобулина на низких концентрациях образцов // Российский иммунологический журнал. — 2008. — Т. 2, № 1. — С. 55-62.
3. Чекнев С.Б., Бабаянц А.А., Денисова Е.А. Индукция выработки интерферона конформационно измененными белками γ -глобулиновой фракции плазмы крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 146, № 11. — С. 526-530.
4. Чекнев С.Б., Бабаянц А.А., Ефремова И.Е., Юшковец Е.Н. Обнаружение $IFN\alpha$, вырабатываемого в присутствии белков γ -глобулиновой фракции плазмы крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — Т. 147, № 5. — С. 544-548.
5. Юшковец Е.Н., Ефремова И.Е., Бабаянц А.А., Чекнев С.Б. Динамика выработки интерферона- γ в условиях индукции белками γ -глобулиновой фракции плазмы крови, трансформированными катионами металлов // Российский иммунологический журнал. — 2010. — Т. 4 (13), № 1. — С. 41-47.
6. Anegon I., Cuturi M.C., Trinchieri G., Perussia B. Interaction of Fc receptor (CD16) ligands induces transcription of interleukin 2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human natural killer cells // J. Exp. Med. — 1988. — Vol. 167, N 2. — P. 452-472.
7. Bao B., Prasad A.S., Beck F.W.J., Godmere M. Zinc modulates mRNA levels of cytokines // Amer.

- J. Physiol. – Endocrinol. Metabolism. – 2003. – Vol. 285, N 5. – P. 1095-1102.
8. Bovolenta C., Gasperini S., McDonald P.P., Cassatella M.A. High affinity receptor for IgG (Fc γ RI/CD64) gene and STAT protein binding to the IFN γ response region (GRR) are regulated differentially in human neutrophils and monocytes by IL-10 // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P. 911-919.
9. Cassatella M.A., Flynn R.M., Amezaga M.A., Bazzoni F., Vicentini F., Trinchieri G. Interferon gamma induces in human neutrophils and macrophages expression of the mRNA for the high affinity receptor for monomeric IgG (Fc gamma R-I or CD64) // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1990. – Vol. 170, N 2. – P. 582-588.
10. Cuturi M.C., Anegon I., Sherman F., Loudon R., Clark S.C., Perussia B., Trinchieri G. Production of hematopoietic colony-stimulating factors by human natural killer cells // J. Exp. Med. – 1989. – Vol. 169, N 2. – P. 569-583.
11. Durden D.L., Rosen H., Cooper J.A. Serine/threonine phosphorylation of the γ -subunit after activation of the high-affinity Fc receptor for immunoglobulin G // Biochem. J. – 1994. – Vol. 299. – P. 569-577.
12. Hartnell A., Kay A.B., Wardlaw A.J. IFN γ induces expression of Fc gamma RIII (CD16) on human eosinophils // J. Immunol. – 1992. – Vol. 148 – P. 1471-1478.
13. Hopkins R.G., Failla M.L. Transcriptional regulation of interleukin-2 gene expression is impaired by copper deficiency in Jurkat human T lymphocytes // J. Nutrition. – 1999. – Vol. 129. – P. 596-601.
14. Lenz P., Gessner J.E., Sautes C., Schmidt R.E. Fc gamma receptor III (CD16) is involved in NK-B cell interaction // Immunobiology. – 1996. – Vol. 196, N 4. – P. 387-398.
15. Long K.Z., Nanthakumar N. Energetic and nutritional regulation of the adaptive immune response and trade-offs in ecological immunology // Amer. J. Human Biology. – 2004. – Vol. 16. – P. 499-507.
16. Mazzatti D.J., Uciechowski P., Hebel S., Engelhardt G., White A.J., Powell J.R., Rink L., Haase H. Effects of long-term zinc supplementation and deprivation on gene expression in human THP-1 mononuclear cells // J. Trace Elements in Medicine and Biology. – 2008. – Vol. 22. – P. 325-336.
17. Overbeck S., Rink L., Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2008. – Vol. 56. – P. 15-30.
18. Pearse R.N., Feinman R., Ravetch J.V. Characterization of the promoter of the human gene encoding the high affinity IgG receptor: transcriptional induction by γ -interferon is mediated through common DNA response elements // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 11305-11309.
19. Prasad A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 182, suppl. – P. 62-68.
20. Rink L., Haase H. Zinc homeostasis and immunity // Trends Immunol. – 2007. – Vol. 28, N 1. – P. 1-4.
21. Rink L., Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production // J. Nutrition. – 2000. – Vol. 130, N 5. – P. 1407-1411.
22. Wilson K.C., Finbloom D.S. Interferon γ rapidly induces in human monocytes a DNA-binding factor that recognizes the γ response region within the promoter of the gene for the high-affinity Fc γ receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 11964-11968.

поступила в редакцию 14.12.2009

принята к печати 11.01.2010