

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 577.352.332:612.112.94

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-5-410-416>

Поступило в редакцию 11.07.2023

Received 11.07.2023

Член-корреспондент Е. И. Слобожанина¹, Е. В. Шамова¹, Г. П. Зубрицкая¹, А. Ю. Кохан¹,
Е. И. Венская¹, И. Ю. Лендина², Д. И. Суворов², И. А. Искров³

¹Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МЕТАЛЛОТИОНЕИНОВ, ЦИНКА И МЕДИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Аннотация. Изучена взаимосвязь между содержанием металлотиионеинов, ионов меди и цинка в плазме периферической крови при хронических лимфоцитарных лейкозах (ХЛЛ) в зависимости от прогрессирования заболевания. Показано, что у пациентов с ХЛЛ при прогрессирующем заболевании, частичной и полной ремиссии значения отношений цинка к меди в плазме крови достоверно снижались по сравнению с аналогичными показателями, характерными для практически здоровых доноров. Установлено, что в плазме крови у пациентов с ХЛЛ при прогрессировании заболевания уменьшается уровень металлотиионеинов по сравнению с другими исследуемыми группами, что говорит об обнаруженной нами сниженной функции цистеинсодержащих белков-металлотиионеинов. На основании полученных данных можно заключить, что отношение концентрации цинка к меди и уровень металлотиионеинов в плазме периферической крови могут быть потенциальными диагностическими и прогностическими маркерами при терапии ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, металлотиионеины, цинк, медь

Для цитирования. Изменение уровня металлотиионеинов, цинка и меди в плазме крови пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом / Е. И. Слобожанина [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2023. – Т. 67, № 5. – С. 410–416. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-5-410-416>

Corresponding Member Ekaterina I. Slobozhanina¹, Ekaterina V. Shamova¹, Galina P. Zubritskaya¹,
Anatoly Yu. Kohan¹, Elena I. Venskaya¹, Irina Yu. Lendina², Dmitriy I. Suvorov², Igor A. Iskrov³

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

CHANGES IN THE LEVEL OF METALLOTHIONEINS, ZINC AND COPPER IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Abstract. The relationship between the content of metallothioneins, copper and zinc ions in peripheral blood plasma in chronic lymphocytic leukemia (CLL) depending on the disease progression was studied. It was shown that in patients with CLL in blood plasma with a progressive disease, partial and complete remission, the values of the zinc-to-copper ratios significantly decreased in comparison to similar indicators of practically healthy donors. It was established that in patients with CLL, the level of metallothioneins in blood plasma decreases with the disease progression compared to other studied groups, which indicates a reduced function of cysteine-containing metallothionein proteins. Based on the obtained data, it can be concluded that the zinc-to-copper concentration ratio and the level of metallothioneins in peripheral blood plasma are potential diagnostic and prognostic markers in chronic leukemia.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, metallothioneins, zinc, copper

For citation. Slobozhanina E. I., Shamova E. V., Zubritskaya G. P., Kohan A. Yu., Venskaya E. I., Lendina I. Yu., Suvorov D. I., Iskrov I. A. Changes in the level of metallothioneins, zinc and copper in blood plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 5, pp. 410–416 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-5-410-416>

Введение. Известно, что важную роль в поддержании гомеостаза ионов цинка и меди играют металлотиионеины (МТ) – низкомолекулярные белки с высоким содержанием цистеина. МТ и их физиологическая роль остаются предметом интенсивных исследований и дискуссий спустя

более 50 лет после их открытия. Они выполняют множество жизненно важных функций. Наиболее значимые из них: детоксикация как эссенциальных, так и неэссенциальных ионов тяжелых металлов (Cd^{2+} или Hg^{2+}), гомеостаз, контроль уровня Zn^{2+} или Cu^{2+} [1]. Существует предположение о том, что дисбаланс цинка и меди приводит к нарушению экспрессии МТ, особенно при развитии онкологических заболеваний [2]. Было показано, что ионы цинка в физиологических концентрациях способны ингибировать пролиферацию опухолевых клеток при раке пищевода. Пониженные уровни ионов цинка в сыворотке крови обнаружены у пациентов с раком легких, молочной железы, печени, простаты и с лейкозами [3]. Считается, что избыток меди способен запустить процесс генерации активных форм кислорода (АФК) в организме и, таким образом, играет важную роль в канцерогенезе [4]. Повышенный уровень меди был обнаружен и в сыворотке крови пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом [5]. Онкогематологические заболевания относятся к группе заболеваний, при которых наблюдается выраженное нарушение гомеостаза цинка и меди, а также экспрессии МТ. В литературе практически отсутствует информация о связи уровня Zn^{2+} и Cu^{2+} с содержанием металлотионеинов у пациентов с данными заболеваниями.

Цель работы – выявить связь между содержанием металлотионеинов, ионов меди и цинка в плазме крови при хронических лимфоцитарных лейкозах в зависимости от прогрессирования заболевания.

Материалы и методы исследования. В настоящем исследовании проведен анализ клинико-лабораторных данных 43 пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ). Из них страдали ХЛЛ: стадия В – 21 пациент, стадия С – 22. Пациенты в зависимости от возраста и коморбидности получали терапию с включением анти CD20 моноклональных антител (ритуксимаб или обинтузумаб) в комбинации с бендамустином. Часть пациентов получали лечение по схеме [R]-СНОР (циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон). Некоторые пациенты прошли лечение по схеме RFC (флударабин + циклофосфамид + препарат моноклонального антитела ритуксимаб). У нескольких пациентов была проведена паллиативная химиотерапия. На день взятия анализа у 10 пациентов наблюдалась полная ремиссия (ПР), у 8 – частичная ремиссия (ЧР), у 20 пациентов – прогрессирующее заболевание (ПЗ), у остальных пациентов только начата терапия. В качестве контроля использованы образцы периферической крови 25 практически здоровых доноров. Образцы крови пациентов получены в МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, а практически здоровых доноров – в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Плазму крови получали центрифугированием цельной крови, стабилизированной гепарином, при комнатной температуре в течение 15 мин при 700g. Анализ элементного состава плазмы крови выполняли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на приборе ICPE-9000 (Shimadzu, Япония). Для подготовки пробы к измерению проводилась минерализация образцов с использованием системы микроволновой пробоподготовки Milestone Ethos-E (Италия). Калибровочные графики построены с использованием стандартных калибровочных растворов ГСО (ООО «Центр стандартных образцов и высокочистых веществ», Россия). Построение калибровочных графиков, расчет концентрации анализируемых образцов, оценка статистических параметров измерения проводились автоматически программным обеспечением «ICPE Solution».

Оценку количественного содержания МТ в плазме крови доноров и пациентов с ХЛЛ проводили с помощью дот-блоттинга с использованием моноклональных антител к МТ I и II типа и вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена. Детектирование МТ осуществляли по хемилюминисценции люминола, катализируемой пероксидазой хрена. Анализ содержания металлотионеинов осуществляли в системе визуализации (гель-док VERSA-DOC). Предварительную обработку плазмы крови проводили методом, описанным в [6].

Результаты экспериментов анализировали методом вариационной статистики с использованием непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса.

Результаты и их обсуждение. Минеральный гомеостаз человека обеспечивается поддержанием на необходимом уровне различных химических элементов, необходимых для нормального

функционирования всех систем. Макро- и микроэлементы, активно участвующие в регуляции обменных процессов, обладают гомеостатической емкостью. В силу того, что синтез и метаболические функции генов и белков не могут осуществляться без координации их деятельности различными ионами химических элементов, большинство следовых металлов в биологических жидкостях и органах связаны с различными металлопротеинами [7]. К настоящему времени клинически рекомендованным биомаркером статуса цинка в организме является его уровень в плазме [8]. Концентрация цинка в плазме крови – весьма надежный биомаркер, хотя его использование имеет ряд ограничений. Например, в состоянии острого стресса, инфекции или после перенесенного острого инфаркта миокарда цинк из белковых компартментов плазмы может поступать в жизненно важные органы для поддержания метаболических функций, что затрудняет общую оценку цинкового гомеостаза в организме [1; 8]. Содержание цинка в плазме крови считается важным биомаркером у взрослых при наличии заболеваний, связанных с изменением его метаболического статуса (например, аутоиммунные заболевания, пациенты на гемодиализе) [9; 10]. До 20 % внутриклеточного цинка связано с МТ и может быстро высвободиться. МТ-1 и МТ-2 повсеместно распространены по всему организму, способствуя поддержанию клеточного гомеостаза цинка и хелатированию тяжелых металлов. Не менее важное место в регуляции обменных процессов в организме принадлежит меди – индуктору свободных радикалов кислорода, которая выполняет важные физиологические функции, поэтому ее гомеостаз должен строго контролироваться. На клеточном уровне для транспорта как цинка, так и меди требуются высокоспецифичные транспортеры. Ионы меди почти никогда не существуют в цитоплазме в виде свободных форм, поэтому они быстро вовлекаются в реакции с образованием свободных радикалов кислорода. Ионы меди (II) при увеличении их внутриклеточного уровня незамедлительно переносятся молекулой глутатиона, а МТ представляют эффективные и безопасные механизмы внутриклеточного депонирования и дальнейшего транспорта ионов этого металла. Однако участки с избытком Cu-МТ могут быть чувствительны и к окислительному стрессу. Причем увеличение как эссенциальных, так и неэссенциальных ионов тяжелых металлов (цинка и меди) приводит к усиленному биосинтезу МТ-1 и МТ-2 путем индукции транскрипции, инициированной после присоединения металлов к MRE-связывающему транскрипционному фактору 1-(MTF-1) [11; 12].

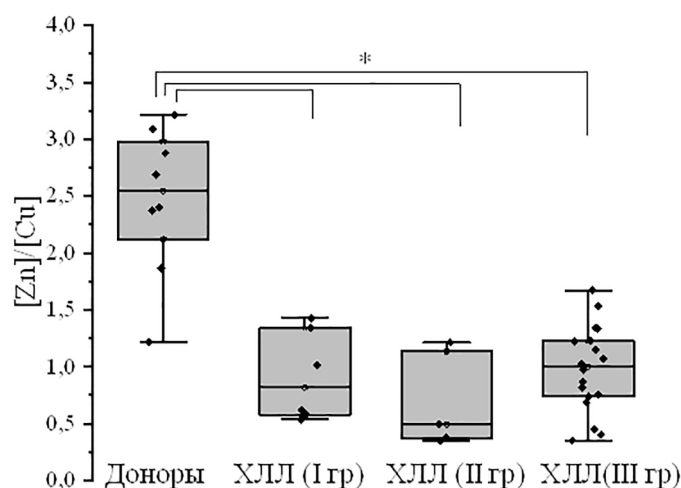


Рис. 1. Значения отношений концентраций цинка к меди (отн. ед.) в плазме периферической крови доноров (контроль) и пациентов различных групп с ХЛЛ в зависимости от прогрессирования заболевания: I – полная ремиссия, II – частичная ремиссия, III – прогрессирующее заболевание. Данные представлены в виде Me (25–75) % и стандартного отклонения. * – $p < 0,05$ различия достоверны по отношению к контролю

Fig. 1. Values of the ratios zinc to copper concentrations in the plasma of peripheral blood of donors (control) and patients of various CLL groups, depending on the progression of the disease: I – complete remission, II – partial remission, III – progressive disease. Data are presented in the form of Me (25–75) % and standard deviation. * – $p < 0.05$ differences are significant in relation to the control

С помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой нами было измерено содержание эссенциальных элементов Cu и Zn в плазме крови пациентов с ХЛЛ при состоянии ремиссии или прогрессирования заболевания на день взятия крови для анализа и у практически здоровых доноров. Полученные данные представлены на рис. 1, где отображено отношение концентраций Zn/Cu в плазме крови данных пациентов.

Как известно, медь, с одной стороны, принимает участие в метаболических процессах, включающих клеточное дыхание, биосинтез белков и антиоксидантную защиту, служит кофактором для цитохром оксидазы и супероксиддисмутазы. С другой стороны, избыток меди может являться потенциальным окислителем, запускающим процесс генерации АФК в организме и, таким образом, играет важную роль в канцерогенезе. Нами установлено, что у пациентов, страдающих ХЛЛ, наблюдалось увеличение содержания меди в плазме крови, а также снижение концентрации цинка по сравнению с аналогичными показателями группы практически здоровых доноров. Показано, что в плазме крови всех анализируемых групп пациентов с ХЛЛ значения отношений концентрации цинка к меди достоверно снижались по сравнению с группой практически здоровых доноров (рис. 1). Аналогичные результаты были получены авторами работ [5; 13], где показано увеличение содержания меди в плазме крови пациентов со злокачественными заболеваниями крови (острый и хронический лимфобластный лейкоз) при прогрессировании заболевания, тогда как при ремиссии или стабильном течении заболевания выявлен нормальный уровень меди. Авторами этих работ также установлена связь между высоким содержанием меди в сыворотке крови и несколькими неблагоприятными прогностическими маркерами при ХЛЛ, такими как повышенная экспрессия ZAP70 и CD38. Согласно нашим результатам, содержание меди в плазме крови пациентов с ПЗ, ПР и ЧР находилось на одинаковом уровне.

Исследование уровня МТ в плазме крови пациентов с ХЛЛ и доноров проведено с помощью иммунного блоттинга [14]. Для анализа были использованы антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена. О наличии МТ в плазме крови судили по интенсивности хемилюминесценции люминола, катализируемой пероксидазой хрена. На рис. 2 представлены результаты интенсивности хемилюминесценции (I_{chl}) в плазме периферической крови различных групп пациентов с ХЛЛ и доноров. Установлено, что в группах пациентов с ПР при ХЛЛ I_{chl} МТ практически не изменялась по сравнению с аналогичным показателем, характерным для практически здоровых

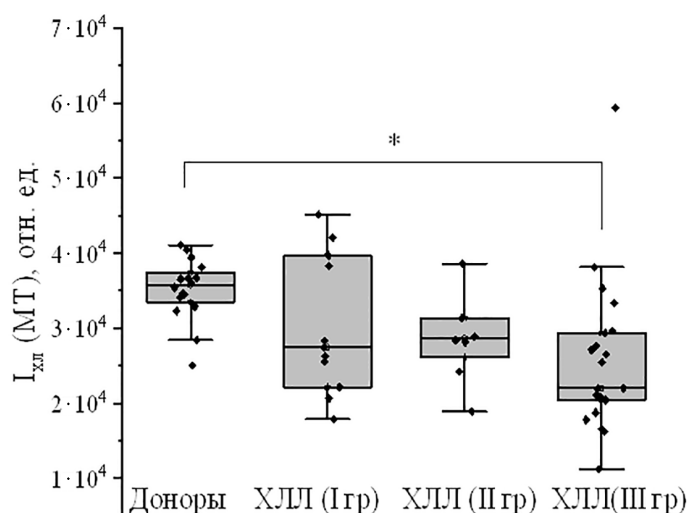


Рис. 2. Интенсивность хемилюминесценции (I_{chl} , отн. ед.) МТ в плазме периферической крови доноров (контроль) и пациентов с ХЛЛ в зависимости от прогрессирования заболевания: I – полная ремиссия, II – частичная ремиссия, III – прогрессирующее заболевание. Данные представлены в виде Ме (25–75) %.

* – $p < 0,05$ по отношению к значениям в плазме крови доноров

Fig. 2. The intensity of chemiluminescence (I_{chl}) of MT in the peripheral blood plasma of donors (control) and patients of various groups with CLL, depending on the progression of the disease: I – complete remission, II – partial remission, III – progressive disease. Data are presented as Me (25–75) %. * – $p < 0.05$ relative to donor plasma values

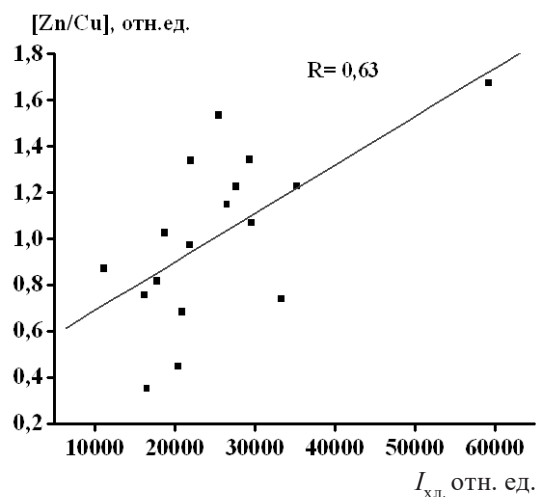


Рис. 3. Корреляционная связь между отношениями концентраций $[Zn/Cu]$ (отн. ед.) и интенсивностью хемилюминесценции (I_{xl} , отн. ед.), отражающей уровень МТ в плазме пациентов с ХЛЛ при прогрессировании заболевания

Fig. 3. Correlation between $[Zn/Cu]$ concentration ratios (relative units) and chemiluminescence intensity (relative units) of MT in plasma of patients with CLL during disease progression

этих эссенциальных микроэлементов [15; 16]. Поэтому можно предположить, что в группе пациентов с ХЛЛ при прогрессировании заболевания значения отношений концентрации цинка к меди достоверно снижались и это имеет прямую взаимосвязь с обнаруженной нами сниженной функцией цистеин-содержащих белков МТ.

Заключение. Таким образом, анализ содержания эссенциальных элементов цинка и меди в плазме крови имеет большое значение для пациентов с ХЛЛ при ПЗ, так как сопровождается снижением уровня металлотиионеинов в плазме периферической крови данных пациентов и это может являться потенциальными диагностическими и прогностическими маркерами при прогрессировании заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список использованных источников

1. Insight to physiology and pathology of zinc(II) ions and their actions in breast and prostate carcinoma / J. Gumules [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18, N 33. – P. 5041–5051. <https://doi.org/10.2174/092986711797636126>
2. Levaot, N. How cellular Zn^{2+} signaling drives physiological functions / N. Levaot, M. Hershfinkel // *Cell Calcium*. – 2018. – Vol. 75. – P. 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.08.004>
3. Santos, H. O. Use of medicinal doses of zinc as a safe and efficient coadjuvant in the treatment of male hypogonadism / H. O. Santos, F. J. Teixeira // *Aging Male*. – 2020. – Vol. 23, N 5. – P. 669–678. <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1573220>
4. Turnlund, J. R. Human whole-body copper metabolism / J. R. Turnlund // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 67, N 5. – P. 960–964. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960s>
5. Labib, H. A. Serum copper is a simple but valuable prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia / H. A. Labib, M. Hassanein, R. L. Etewa // *Int. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 100, N 6. – P. 575–581. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1686-8>
6. Evaluation of different purification procedures for the electrochemical quantification of mussel metallothioneins / M. Erk [et al.] // *Talanta*. – 2002. – Vol. 57, N 6. – P. 1211–1218. [https://doi.org/10.1016/s0039-9140\(02\)00239-4](https://doi.org/10.1016/s0039-9140(02)00239-4)
7. At high levels constitutively activated STAT3 induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells / U. Rosovski [et al.] // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, N 10. – P. 4400–4409. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402108>
8. Гармаза, Ю. М. Цинк в живом организме: биологическая роль и механизмы действия / Ю. М. Гармаза, Е. И. Слобожанина. – Минск, 2021. – 189 с.
9. Gammoh, N. Z. Zinc and the immune system: Insights into the role of zinc in autoimmune diseases / L. Rink, N. Z. Gammoh // *Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health*. – 2020. – P. 31–53. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-805378-2.00003-6>

доноров, в то время как при ЧР (I_{xl}) МТ имела тенденцию к снижению, а у пациентов с ПЗ статистически достоверно снижалась по сравнению с контролем.

Таким образом, нами установлено, что прогрессирование хронического лимфолейкоза сопровождается снижением уровня металлотиионеинов в плазме периферической крови пациентов.

Корреляционный анализ показал, что существует связь между уровнем МТ, концентрацией меди и цинка в плазме крови при ХЛЛ в зависимости от прогрессирования заболевания (рис. 3). Как свидетельствуют данные, представленные на рис. 3, выявлена прямая корреляционная связь между отношениями концентраций Zn/Cu и интенсивностью хемилюминесценции МТ в плазме пациентов с ХЛЛ только для группы с ПЗ ($R = 0,63$, $p < 0,006$), для групп с ЧР и ПР корреляционная связь была невысокой по данным параметрам (данные не представлены).

Как известно, *in vivo* МТ связывают преимущественно Zn^{2+} и Cu^+ , и, таким образом, участвуют в поддержании внутриклеточного гомеостаза именно

10. Zinc status and autoimmunity: a systematic review and meta-analysis / A. Sanna [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 1. – P. 68. <https://doi.org/10.3390/nu10010068>
11. Kilic, G. A. Effects of exogenous metallothionein against thallium-induced oxidative stress in rat liver / G. A. Kilic, M. Kutlu // *Food Chem. Toxicol.* – 2010. – Vol. 48, N 3. – P. 980–987. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.01.013>
12. Suntres, Z. E. Prooxidative effect of copper-metallothionein in the acute cytotoxicity of hydrogen peroxide in Ehrlich ascites tumour cells / Z. E. Suntres, E. M. K. Lui // *Toxicology*. – 2006. – Vol. 217, N 2–3. – P. 155–168. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.09.004>
13. Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia on Ceruloplasmin Oxidase, Copper and Several Markers of Oxidative Damage, in Children Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia / W. A. Mehdi [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, N 13. – P. 5205–5210. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5205>
14. Towbin, H. Electrophoresis transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications / H. Towbin, T. Staehelin, J. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1979. – Vol. 76, N 9. – P. 4350–4354. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.9.4350>
15. Megalin mediates renal uptake of heavy metal metallothionein complexes / R. B. Klassen [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, N 3. – P. 393–403. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00233.2003>
16. Metallothionein Expression as a Physiological Response against Metal Toxicity in the Striped Rockcod *Trematomus hansonii* / R. Bakiu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 21. – P. 12799–12809. <https://doi.org/10.3390/ijms232112799>

References

1. Gumulec J., Masarik M., Krizkova S., Adam V., Hubalek J., Hrabeta J., Eckschlager T., Stiborova M., Kizek R. Insight to physiology and pathology of zinc(II) ions and their actions in breast and prostate carcinoma. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 18, no. 33, pp. 5041–5051. <https://doi.org/10.2174/092986711797636126>
2. Levaot N., Hershinkel M. How cellular Zn²⁺ signaling drives physiological functions. *Cell Calcium*, 2018, vol. 75, pp. 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.08.004>
3. Santos H. O., Teixeira F. J. Use of medicinal doses of zinc as a safe and efficient coadjuvant in the treatment of male hypogonadism. *Aging Male*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 669–678. <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1573220>
4. Turnlund J. R. Human whole-body copper metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, vol. 67, no. 5, pp. 960–964. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960s>
5. Labib H. A., Hassanein M., Eteawa R. L. Serum copper is a simple but valuable prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Hematology*, 2014, vol. 100, no. 6, pp. 575–581. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1686-8>
6. Erk M., Ivanković D., Raspor B., Pavčić J. Evaluation of different purification procedures for the electrochemical quantification of mussel metallothioneins. *Talanta*, 2002, vol. 57, no. 6, pp. 1211–1218. [https://doi.org/10.1016/s0039-9140\(02\)00239-4](https://doi.org/10.1016/s0039-9140(02)00239-4)
7. Rozovski U., Harris D. M., Li P., Liu Z., Wu J. Y., Grgurevic S., Stefan Faderl, Ferrajoli A., Wierda W. G., Martinez M., Verstovsek S., Keating M. J., Estrov Z. At high levels, constitutively activated STAT3 induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Journal of Immunology*, 2016, vol. 196, no. 10, pp. 4400–4409. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402108>
8. Garmaza Yu. M., Slobozhanina E. I. *Zinc in a living organism: biological role and mechanisms of action*. Minsk, 2021. 189 p. (in Russian).
9. Gammoh N. Z., Rink L. Zinc and the immune system: Insights into the role of zinc in autoimmune diseases. *Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health*, 2020, pp. 31–53. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-805378-2.00003-6>
10. Sanna A., Firinu D., Zavattari P., Valera P. Zinc status and autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 68. <https://doi.org/10.3390/nu10010068>
11. Kilic G. A., Kutlu M. Effects of exogenous metallothionein against thallium-induced oxidative stress in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, vol. 48, no. 3, pp. 980–987. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.01.013>
12. Suntres Z. E., Lui E. M. K. Prooxidative effect of copper-metallothionein in the acute cytotoxicity of hydrogen peroxide in Ehrlich ascites tumour cells. *Toxicology*, 2006, vol. 217, no. 2–3, pp. 155–168. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.09.004>
13. Mehdi W. A., Yusof F., Mehde A. A., Zainulabdeen J. A., Raus R. A., Abdulbari A. S. Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia on Ceruloplasmin Oxidase, Copper and Several Markers of Oxidative Damage, in Children. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, vol. 16, no. 13, pp. 5205–5210. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5205>
14. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoresis transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1979, vol. 76, no. 9, pp. 4350–4354. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.9.4350>
15. Klassen R. B., Crenshaw K., Kozyraki R., Verroust P. J., Tio L., Atrian S., Allen P. L., Hammond T. G. Megalin mediates renal uptake of heavy metal metallothionein complexes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2004, vol. 287, no. 3, pp. 393–403. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00233.2003>
16. Bakiu R., Pechinia S., Piva E., Schumann S., Tolomeo A. M., Ferro D., Irato P., Santovito G. Metallothionein Expression as a Physiological Response against Metal Toxicity in the Striped Rockcod *Trematomus hansonii*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 21, pp. 12799–12809. <https://doi.org/10.3390/ijms232112799>

Информация об авторах

Слобожанина Екатерина Ивановна – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: slobozhanina@lab.ibp.org.by.

Шамова Екатерина Вячеславовна – канд. биол. наук, заведующая лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lubakova@gmail.com.

Зубрицкая Галина Петровна – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: petro371@mail.ru.

Кохан Анатолий Юрьевич – мл. науч. сотрудник, аспирант. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rrchupp@gmail.com.

Венская Елена Игоревна – канд. биол. наук, науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.i.rusina@mail.ru.

Лендина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220089, Минск, Республика Беларусь). E-mail: info@m9gkb.by.

Суворов Дмитрий Иванович – заведующий отделением. МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220089, Минск, Республика Беларусь). E-mail: info@m9gkb.by.

Искров Игорь Александрович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. Семашко, 8, 220089, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gematologia@belmapo.by.

Information about the authors

Slobozhanina Ekaterina I. – Corresponding Member, D. Sc. (Biology), Chief Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus): E-mail: slobozhanina@lab.ibp.org.by.

Shamova Ekaterina V. – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lubakova@gmail.com.

Zubritskaya Galina P. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: petro371@mail.ru.

Kochan Anatoly Yu. – Junior Researcher, Postgraduate Student. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rrchupp@gmail.com.

Venskaya Elena I. – Ph. D. (Biology), Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e.i.rusina@mail.ru.

Lendina Irina Yu. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. MSPC for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220089, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: info@m9gkb.by.

Suvorov Dmitriy I. – Head of the Department. MSPC for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220089, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: info@m9gkb.by.

Iskrov Igor A. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (8, Semashko Str., 220089, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gematologia@belmapo.by.