

ИНДУКЦИЯ ВЫРАБОТКИ IL-8 МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСАМИ БЕЛКОВ γ -ГЛОБУЛИНОВОЙ ФРАКЦИИ, ОБРАЗОВАННЫМИ С КАТИОНАМИ ЦИНКА

**Апресова М.А., Ефремова И.Е., Бабаянц А.А.,
Чекнёв С.Б.**

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

Резюме. В работе показано, что в общем пуле цитокинов, вырабатываемых клетками крови человека в присутствии белков γ -глобулиновой фракции, их металлокомплексов с цинком, а также катионов цинка, примененных изолированно, содержится от $575,0 \pm 27,77$ до $6355,0 \pm 480,98$ пг/мл IL-8. Металлокомплекс γ -глобулина с цинком в условиях 48 ч наблюдения индуцирует выработку в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 1,4 раза ($p < 0,02$), соответственно, больше IL-8, чем контрольный белок и катионы цинка, примененные изолированно. Динамика наблюдения свидетельствует о том, что в условиях примененной индукции IL-8 вырабатывается как цитокин пролонгированного или позднего ответа.

Ключевые слова: γ -глобулин, металлокомплексы, индукция, IL-8

Адрес для переписки:

*Чекнёв Сергей Борисович
д.м.н., заведующий лабораторией межклеточных
взаимодействий, заместитель директора
по научной работе ФГБУ «НИИ эпидемиологии
и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»
123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18.
Тел.: 8 (499) 190-43-88.
Факс: 8 (499) 193-61-83.
E-mail: cheknev@gamaleya.org*

Авторы:

*Апресова М.А. — младший научный сотрудник
лаборатории межклеточных взаимодействий
ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи», Москва*

*Ефремова И.Е. — научный сотрудник лаборатории
межклеточных взаимодействий ФГБУ «НИИ
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»,
Москва*

*Бабаянц А.А. — к.м.н., научный сотрудник
лаборатории межклеточных взаимодействий
ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи», Москва*

*Чекнёв С.Б. — д.м.н., заведующий лабораторией
межклеточных взаимодействий, заместитель
директора по научной работе ФГБУ «НИИ
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»,
Москва*

Поступила 20.03.2013

Отправлена на доработку 12.04.2013

Принята к печати 19.04.2013

INDUCTION OF IL-8 PRODUCTION BY THE METAL COMPLEXES OF γ -GLOBULIN FORMED WITH ZINC IONS

Apresova M.A., Efremova I.E., Babayants A.A.,
Cheknev S.B.

*Federal State Gamaleya Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Russian Ministry of Health
Care, Moscow, Russian Federation*

Abstract. This study has shown detectable production of IL-8, as a fraction of cytokine pool induced in culture of human peripheral blood cells (PBCs). Mean amounts of IL8 produced in presence of γ -globulin fraction proteins and/or their metal complexes with zinc ions varied from 575.0 ± 27.77 to 6355.0 ± 480.98 pg/ml. The complexes of γ -globulin with zinc (48 h of culture) caused increase of IL-8 production that was 1.8-fold higher than with control γ -globulin and 1.4-fold higher than with of zinc ions alone ($p < 0.02$). Dynamic tracking of the cytokine levels has shown that PBCs induced with γ -globulin/metal complexes produced IL8 as a factor of prolonged or late-type response. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 5, pp 431-438)

Keywords: γ -globulin, metal complexes, induction, IL-8

Address for correspondence:

Cheknev Sergey B.
PhD, MD, Chief, Laboratory of Cell-to-Cell
Interactions, Deputy Director for Research, Federal
State Gamaleya Research Institute for Epidemiology
and Microbiology
123098, Russian Federation, Moscow,
Gamaleya str., 18.
Phone: 7 (499) 190-43-88.
Fax: 7 (499) 193-61-83.
E-mail: cheknev@gamaleya.org

Authors:

Apresova M.A., Research Associate, Laboratory of
Cell-to-Cell Interactions, Federal State Gamaleya
Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
Russian Ministry of Health Care, Moscow

Efremova I.E., Research Associate, Laboratory of Cell-
to-Cell Interactions, Federal State Gamaleya Research
Institute for Epidemiology and Microbiology, Russian
Ministry of Health Care, Moscow

Babayants A.A., PhD (Medicine), Research Associate,
Laboratory of Cell-to-Cell Interactions, Federal
State Gamaleya Research Institute for Epidemiology
and Microbiology, Russian Ministry of Health Care,
Moscow

Cheknev S.B., PhD, MD (Medicine), Chief,
Laboratory of Cell-to-Cell Interactions, Deputy
Director for Research, Federal State Gamaleya
Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
Russian Ministry of Health Care, Moscow

Received 20.03.2013
Revision received 12.04.2013
Accepted 19.04.2013

Введение

В перспективных разработках, предполагающих мишень-направленный поиск ингибиторов опухолевого роста, все более обоснованными представляются попытки воздействия на механизмы индукции и синтеза IL-8, выступающего одним из ключевых факторов перифокального опухолевого окружения, способствующих активному онкогенезу [6, 11, 13].

IL-8 рассматривают в качестве аутокринного активатора опухолевых клеток, поддерживающего, независимо от своего провоспалительного и хемотактического действия, их пролиферацию, усиливающего ангиогенез, форсирующего миграцию, адгезию и инвазию трансформированных клеточных форм в прилежащие ткани [11, 13]. В динамике опухолевого процесса вырабатываемый опухолевыми клетками IL-8 «деориентирует» дендритные клетки, ослабляет их миграцию в очаг онкогенеза и тем самым может в определенной мере обуславливать недостаточность иммунного ответа против опухоли [6].

Известно, что выработка IL-8 определено связана с процессами транспорта и обмена в микроокружении клетки катионов металлов [1, 7]. Она индуцируется катионами цинка [1], снижается в условиях их естественного дефицита [1] и реализуется одновременно с продукцией IL-1 β и TNF α [7]. IL-1 β , в свою очередь, как и TNF α , усиливает выработку IL-8 [8, 12, 14] и IL-6 [12, 14, 21], для которого индуцирующие сигналы IL-1 β и TNF α реализуются синергично [21]. Запуск воспалительной составляющей реагирования замкнут на активную продукцию IL-18, повышающего секрецию IL-1 β , TNF α , IL-8 и IFN γ [15, 16].

Недавними исследованиями установлено, что в развитие индуктивной фазы воспаления, характеризующейся наработкой значительных количеств IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF α , вовлечены белки γ -глобулиновой фракции, хелатирующие из периглобулярного пространства катионы металлов и претерпевающие в результате выраженные конформационные преобразования в области Fc-региона, которые меняют динамику взаимодействия антител с Fc-рецепторами (FcR) клеток [2, 17].

Как следствие таких структурных перестроек γ -глобулинов, меняется поток индуцируемых ими через активацию FcR внутриклеточных сигналов, а пул вырабатываемых в ходе ответа цитокинов отличается содержанием IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF α от такового, получаемого индукцией белками, примененными в нативной конформации Fc-региона [3-5].

Целью работы явилась оценка выработки IL-8 клетками периферической крови (КПК) челове-

ка в присутствии металлокомплексов человеческого сывороточного γ -глобулина, образованных с катионами цинка.

Материалы и методы

Индукцию IL-8 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 плоскодонные 24-луночные планшеты (Costar).

Образцы модифицированного катионами 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 цинка (хлорид), содержание катионов в которых соответствовало количеству металла, связавшегося с белком на стадии получения экспериментальных образцов.

В качестве контрольных 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 цинка. Растворы контрольных белков дополняли по объему необходимым количеством 0,15 М NaCl.

Контрольными индукторами выработки IL-8 служили: вирус болезни Ньюкасла (ВБН) в дозе 10 ЦПД на клетку и фитогемагглютинин Р (ФГА, Difco, 1,0 мкг/мл).

Содержание IL-8 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 разведениях 1/10 и 1/200 питательной средой RPMI-1640 (Gibco). Каждое разведение каждого образца и всех использованных контролей экспериментальной системы (ВБН, ФГА, спонтанная продукция IL-8 КПК) тестировали не менее чем в двух параллельных лунках микропланшетов.

При статистической обработке результатов достоверность различия средних величин уста-

навливали с помощью t-критерия Стьюдента. Расчеты произведены с использованием математического аппарата программы Microsoft Office Excel.

Результаты

Полученные данные обнаруживают, что в раннем (24 ч инкубации клеток) пуле цитокинов, вырабатываемых в присутствии образцов контрольного и модифицированного катионами цинка γ -глобулина, а также катионов металла, примененных изолированно, содержится от $575,0 \pm 27,77$ до $1727,5 \pm 23,05$ пг/мл IL-8 (рис. 1). ФГА индуцировал выработку КПК $5,5 \pm 0,42$ нг/мл IL-8. В присутствии ВБН клетки вырабатывали $3,4 \pm 0,14$ нг/мл IL-8. Спонтанная продукция цитокина КПК составляла $1105,0 \pm 25,0$ пг/мл.

Белок, трансформированный связыванием цинка, индуцирует в 1,4 раза ($p < 0,001$) меньше IL-8, чем контрольный γ -глобулин, но в 2,1 раза ($p < 0,001$) больше цитокина, чем катионы цинка, примененные изолированно (рис. 1).

В динамике наблюдения (24-48 ч) содержание IL-8 в культуральной жидкости индуцированных КПК в присутствии исследованных образцов увеличивается в 2,1-8,1 раза ($p < 0,001$).

В результате в пуле цитокинов, вырабатываемых на 48 ч в использованной экспериментальной системе, содержится от $3550,0 \pm 285,76$ до $6355,0 \pm 480,98$ пг/мл IL-8; закономерности выработки IL-8, отмеченные для ранних (24 ч) сроков наблюдения, существенно меняются (рис. 2).

Металлокомплекс γ -глобулина с цинком реализует выраженный индуцирующий потенциал: выработка IL-8 в присутствии белка, трансформированного связыванием цинка, оказывается в 1,8 ($p < 0,01$) и в 1,4 ($p < 0,02$) раза больше, чем в условиях индукции контрольным γ -глобулином и катионами цинка, примененными изолированно (рис. 2). Сами катионы цинка индуцируют в 1,3 раза ($p < 0,02$) больше цитокина, чем контрольный белок (рис. 2).

При этом ФГА индуцировал выработку КПК человека $22,5 \pm 0,98$ нг/мл IL-8. В присутствии ВБН клетки вырабатывали $13,5 \pm 0,61$ нг/мл IL-8. Спонтанная продукция цитокина КПК составляла $2222,5 \pm 91,31$ пг/мл.

В динамике следующих 24 ч наблюдения (к 72 ч инкубации клеток) индукция IL-8 контрольным γ -глобулином увеличивается в 1,7 раза ($p < 0,001$), а в присутствии белка, трансформированного связыванием цинка, — в 1,2 раза ослабляется. Пик активности металлокомплекса, отмеченный на 48 ч инкубации клеток, не ре-

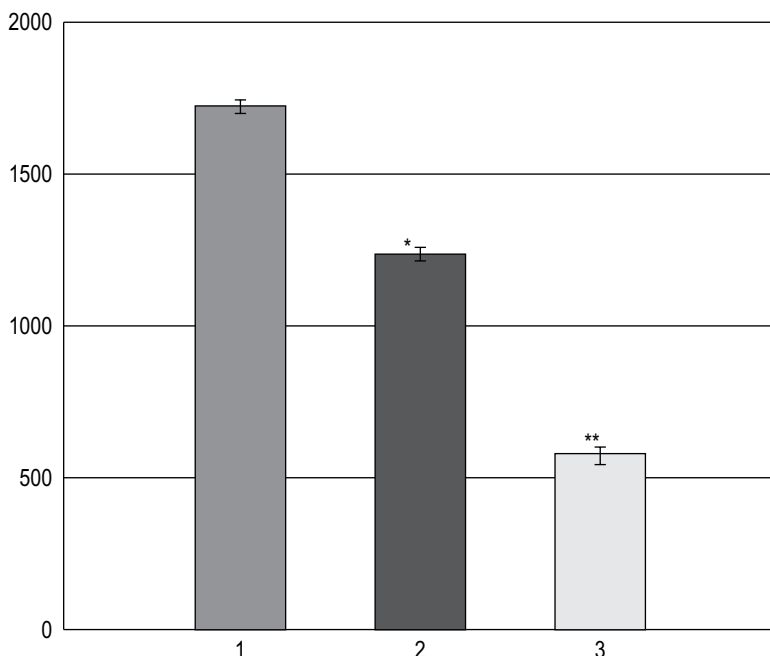


Рисунок 1. Выработка IL-8 КПК человека в условиях 24 ч индукции белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами с цинком ($M \pm m$, $n = 8$)

Примечание. Здесь и на рисунках 2 и 3 по оси ординат: концентрация IL-8, пг/мл.

Здесь и на рисунках 2 и 3: 1 – контрольный γ -глобулин, 2 – модифицированный цинком γ -глобулин, 3 – цинк.

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

* – $p < 0,001$ по сравнению с показателями контрольного γ -глобулина (1) и цинка (3); ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями контрольного γ -глобулина (1).

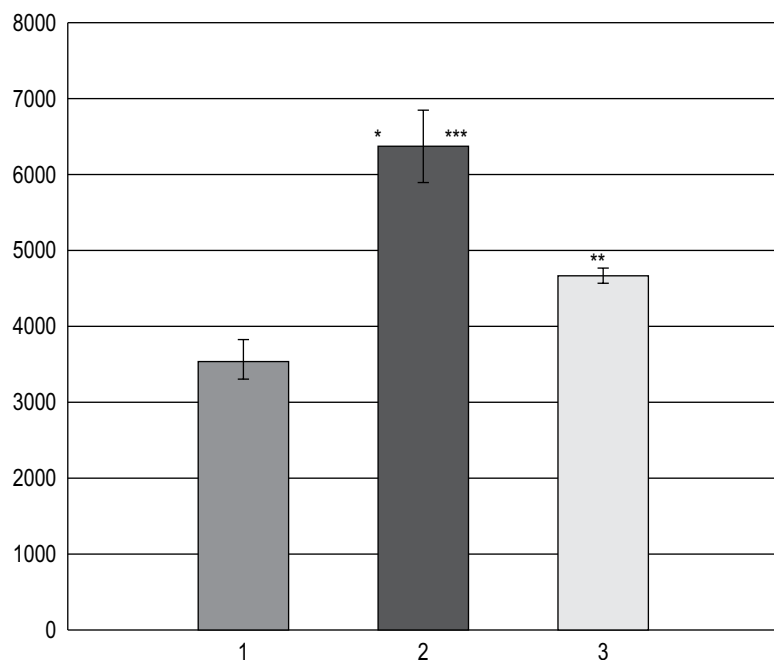


Рисунок 2. Выработка IL-8 КПК человека в условиях 48 ч индукции белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами с цинком ($M \pm m$, $n = 8$)

Примечание. * – $p < 0,02$ по сравнению с показателями цинка (3); ** – $p < 0,02$ и *** – $p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольного γ -глобулина (1).

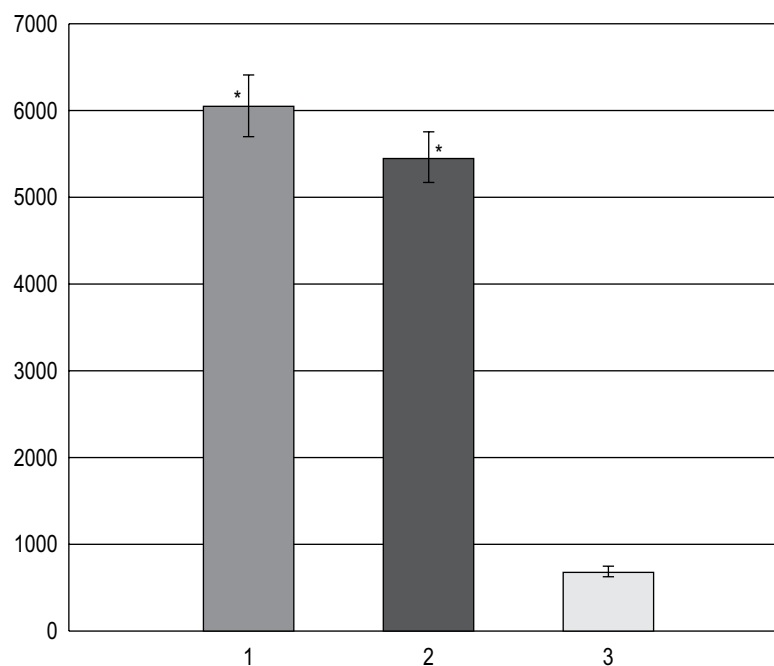


Рисунок 3. Выработка IL-8 КПК человека в условиях 72 ч индукции белками γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексами с цинком ($M \pm m$, $n = 8$)

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с показателями цинка (3).

гистрируется. Катионы цинка индуцируют в 6,9 раза ($p < 0,001$) меньше IL-8, чем на предшествующем этапе исследования.

Таким образом, в позднем (72 ч инкубации) пуле цитокинов выработка IL-8 в присутствии

металлокомплекса γ -глобулина с цинком, а также его белкового и катионного контролей составляет от $680,0 \pm 32,95$ до $6032,5 \pm 327,24$ пг/мл (рис. 3). ФГА индуцировал выработку КПК $29,05 \pm 1,91$ нг/мл IL-8. В присутствии ВБН клет-

ки вырабатывали $10,5 \pm 0,36$ нг/мл ИЛ-8. Спонтанная продукция цитокина КПК составляла $1132,5 \pm 12,50$ пг/мл.

Металлокомплекс γ -глобулина с цинком, в отличие от срока 48 ч наблюдения, достоверно не отличается по активности от контрольного белка, но индуцирует в 8,0 раза ($p < 0,001$) больше ИЛ-8, чем катионы цинка, примененные изолированно (рис. 3).

Обсуждение

Как показывают результаты наших предшествующих исследований, металлокомплекс γ -глобулина, образованный с катионами меди, выступает индуктором выработки ИЛ-8, набирающим свой эффекторный потенциал к срокам получения пролонгированного (48 ч инкубации клеток) пула цитокинов и реализующим наиболее выраженную активность на поздние (72 ч инкубации) сроки индукции [материалы в печати]. При этом катионы меди, примененные изолированно, уже в раннем (24 ч инкубации) пуле цитокинов оказывались способными индуцировать выработку ИЛ-8, которая в 1,4 раза ($p < 0,002$) превышала спонтанную; инкубированные до 72 ч наблюдения КПК человека в присутствии катионов меди вырабатывали в 3,0 раза ($p < 0,001$) больше ИЛ-8, чем не индуцированные [материалы в печати].

Следовательно, катионы меди в свободном и связанном γ -глобулинами состоянии могут индуцировать выработку КПК человека ИЛ-8, которая будет нарастать в динамике воспалительного ответа и усиливать тем самым воспалительную составляющую иммунного реагирования [материалы в печати].

В отличие от меди, катионы цинка на все сроки наблюдения выступают фактором, ограничивающим воспалительную направленность реакций. Они ингибируют активность клеток-продуцентов ИЛ-8 в раннем пуле цитокинов (выработка ИЛ-8 регистрируется на уровне в 1,9 раза [$p < 0,001$] ниже спонтанной продукции) и на поздние сроки инкубации КПК (выработка ИЛ-8 в 1,7 раза [$p < 0,001$] меньше спонтанной); в пролонгированном по срокам индукции до 48 ч пуле цитокинов они реализуют активность индукторов ИЛ-8, но их индуцирующий потенциал оказывается в 1,4 раза ($p < 0,02$) ниже, чем активность белкового металлокомплекса (см. рис. 2).

Сказанное означает, что любое тканевое повреждение или воспаление, которое, как хорошо известно, сопровождается высвобождением из гранул тромбоцитов значительных количеств свободного, биологически доступного цинка, будет естественно ограничиваться — за счет способности цинка снижать перманентную индукцию выработки КПК ИЛ-8, связанную с базальной активацией механизмов врожденного иммунитета [9].

В контексте развития воспаления полученные в работе данные позволяют выделить еще два момента, существенно значимых в динамике реакции и определяющих возможность ее прогнозирования. Во-первых, это нарастающая по срокам наблюдения активность белков γ -глобулиновой фракции, очевидно, реализующаяся через высокоаффинные формы активирующих $Fc\gamma R$ и уже в раннем пуле цитокинов обеспечивающая индукцию выработки ИЛ-8 на уровне, в 1,6 раза ($p < 0,001$) превышающем спонтанную. На поздние сроки индукции (72 ч инкубации клеток) содержание ИЛ-8 в культуральной жидкости КПК человека, активированных контрольным γ -глобулином, в 5,3 раза ($p < 0,001$) превосходит выработку цитокина не индуцированными КПК.

Во-вторых, обращает на себя внимание активность трансформированного связыванием катионов цинка γ -глобулина, реализующего в отношении выработки ИЛ-8 индуцирующий потенциал в 1,4 раза ($p < 0,001$) меньший, чем у контрольного γ -глобулина, в раннем пуле цитокинов (см. рис. 1) и не превышающий такового на поздние (72 ч инкубации клеток) сроки индукции (см. рис. 3). Последнее обстоятельство видится достаточно важным в сопоставлении с пиком активности металлокомплекса γ -глобулина, определяемым в условиях пролонгирования инкубации КПК человека до 48 ч (см. рис. 2).

Этот пик активности трансформированного связыванием катионов цинка γ -глобулина, позволяющий получить в пролонгированном по срокам инкубации пуле цитокинов индукцию выработки более чем 6,0 нг/мл ИЛ-8, может выступать не только реализацией эффектов самого металлокомплекса, действующего напрямую, посредством включения внутриклеточных сигнальных механизмов врожденного иммунитета [9], но и следствием индуцирующего воздействия других провоспалительных цитокинов, присутствующих, как показано нами ранее, в культуральной жидкости КПК, инкубируемых в присутствии «цинкового» металлокомплекса γ -глобулина и вызывающих на уровне индуктивной фазы воспаления синтез значительных количеств ИЛ-8.

Речь идет об определяемых уже в раннем (24 ч инкубации клеток) пуле индуцированных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF α [3-5], выработка которых характеризуется пиком активности «цинкового» металлокомплекса белка и пролонгируется в таком же режиме до срока индукции 48 ч и далее [3-5], перекрывая по времени наблюдения «цинковый» пик активности трансформированного γ -глобулина в индукции выработки ИЛ-8 (см. рис. 2). Как уже отмечали, ИЛ-1 β и TNF α способны напрямую индуцировать выработку ИЛ-6, в отношении которой проявляют синергические свойства [12, 14, 21], и ИЛ-8 [8, 12, 14], поддерживающего индукцию ИЛ-6, вызываемую ИЛ-1 β и TNF α [21].

Этот срок инкубации КПК человека вообще представляется наглядной иллюстрацией мощной волны воспалительного ответа, запускаемого «цинковым» металлокомплексом γ -глобулина и реализуемого посредством активной индукции ключевых провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α (см. рис. 2 и работы [3-5]). С позиций развития «цитокинового шторма» это означает, что, независимо от локализации первичного очага, будь то слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта [20], синовиальная ткань [19] или строма роговицы [18], контролировать такую активность оказывается достаточно сложно, трансформация локального ответа в системный выглядит в значительной степени вероятной [21].

Эффект системности будет усиливаться за счет участия в реакции моноцитарного хемотаксического белка MCP-1, индуцируемого одновременно с IL-8 и дополняющего нейтрофильную инфильтрацию ткани активным хемотаксисом клеток макрофагально-моноцитарного ряда [10, 18, 19], а также PG-E₂, индуцируемого одновременно с IL-6 и IL-8 при воздействии IL-1 β [12] и, в свою очередь, выступающего индуктором выработки IL-8 [20].

В то же время, как показывают результаты исследования, в системе индукции IL-8 белками γ -глобулиновой фракции возможно торможение реакции, которое определяется особыми свойствами компонентов, выступающих продуктами нормального, физиологического межмолекулярного обмена. Это торможение заложено, по-видимому, в самой природе воспалительного ответа, реализуется как паракринное ограничение активности эффекторных клеток и предполагает удержание выработки IL-8 от выхода из-под контроля регуляторных механизмов и ослабление, таким образом, одной из важных составляющих инициации и поддержания «цитокинового шторма» [21].

Действительно, если определенная часть активизирующих Fc γ R будет обеспечивать транс-

дукцию сигналов, запускаемых не самим γ -глобулином, а его металлокомплексами с цинком, то индукция выработки IL-8 сигнальными путями таких Fc γ R окажется реализуемой транзитивно – с пиком активности на 48 ч индукции и заметным спадом в позднем пуле цитокинов (см. рис. 2 и 3).

Это означает, что хотя бы часть общего индуцирующего потенциала в динамике воспалительного ответа может быть с необходимостью ослаблена. При этом следует учесть, как уже отмечали, что сами катионы цинка постоянно пополняют пул биологически доступного металла за счет воспалительной дегрануляции тромбоцитов, способны ингибировать выработку IL-8 и эта ингибиция наиболее выражена в позднем пуле индуцированных цитокинов, т.е. на уровне, приближенном по срокам наблюдения к продуктивной фазе воспаления (см. рис. 3). Остается принять, что система индукции IL-8, интегрированная множественными межмолекулярными взаимосвязями в структуру воспалительной составляющей реагирования, располагает эффективным механизмом самоограничения, основанным на прямом воздействии катионов цинка или трансформации части γ -глобулинов катионами цинка, хелатируемыми из микроокружения [2, 17].

Сказанное позволяет обоснованно полагать, что катионы цинка и трансформированные ими по Fc-региону белки γ -глобулиновой фракции, снижающие на определенном этапе общий потенциал индукции IL-8, могут играть существенную роль в ограничении реакций локального воспаления и «цитокинового шторма» [18-21], а также выступать факторами, способствующими ослаблению метаболизма опухолевых клеток и восстановлению полноценного противоопухолевого иммунного ответа в условиях его нарушения под действием продуктов онкогенеза [6, 11, 13].

Список литературы

1. Ковальчук Л.В., Сусликов В.Л., Карзакова Л.М., Соколова Е.В. Иммунная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка // Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 6. – С. 336-339.
2. Чекнёв 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 (11), № 1. – С. 55-62.
3. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Писковская Л.С., Юшковец Е.Н., Бабаянц А.А. Выработка раннего ИЛ-1 β , индуцированного металлокомплексами человеческого сывороточного γ -глобулина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 326-329.
4. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Апресова М.А., Бабаянц А.А. Индукция выработки ФНО- α металлокомплексами белков γ -глобулиновой фракции, образованными с катионами меди и цинка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Т. 154, № 12. – С. 726-729.
5. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Мездрохина А.С., Бабаянц А.А. Оценка выработки IL-6 клетками крови человека в присутствии металлокомплексов γ -глобулина // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 483-488.

Ссылки 6-21 см. в References (стр. 438). See References for numbers 6-21 at pp. 438.

References

1. Koval'chuk L.V., Suslikov V.L., Karzakova L.M., Sokolova E.V. Immunnaya reaktivnost' organizma v usloviyakh estestvennogo defitsita tsinka [Immune reactivity of the body in the conditions of natural zinc deficiency]. *Immunologiya – Immunology*, 2004, vol. 25, no. 6, pp. 336-339.
2. Cheknev S.B., Efremova I.E., Denisova E.A., Yushkovets E.N. Immunofermentnyy analiz modifitsirovannogo kationami metallov γ -globulina na nizkikh kontsentratsiyakh obraztsov [Immuno-enzyme analysis of the γ -globulin which has bound metal ions, at the low samples concentrations]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal – Russian Immunology Journal*, 2008, vol. 2 (11), no. 1, pp. 55-62.
3. Cheknev S.B., Efremova I.E., Piskovskaya L.S., Yushkovets E.N., Babayants A.A. Vyrabotka rannego IL-1 β , indutsirovannogo metallokompleksami chelovecheskogo syvorotochnogo γ -globulina [Production of early IL-1 β induced by human serum γ -globulin metal complexes]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 154, no. 9, pp. 326-329.
4. Cheknev S.B., Efremova I.E., Apresova M.A., Babayants A.A. Induksiya vyrabotki FNO- α metallokompleksami belkov γ -globulinovoy fraktsii, obrazovannymi s kationami medi i tsinka [Induction of TNF- α production by metal complexes of γ -globulin fraction proteins formed with copper or zinc cations]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 154, no. 12, pp. 726-729.
5. Cheknev S.B., Efremova I.E., Mezdrokhina A.S., Babayants A.A. Otsenka vyrabotki IL-6 kletkami krovi cheloveka v prisutstvii metallokompleksov γ -globulina [Evaluation of IL-6 production by human blood cells incubated with metal complexes of γ -globulin]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 6, pp. 483-488.
6. Alfaro C., Suárez N., Martínez-Forero I., Palazón A., Rouzaut A., Solano S., Feijoo E., Gúopide A., Bolaños E., Erro L., Dubrot J., Hervás-Stubbs S., Gonzalez A., Perez-Garcia J.L., Melero I. Carcinoma-derived interleukin-8 disorients dendritic cell migration without impairing T-cell stimulation. *PLoS One*, 2012, vol. 6, no. 3, p. e17922.
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, no. 5, pp. 1095-1102 (E).
8. Faccioli L.H., Medeiros A.I., Malheiro A., Pietro R.C.L.R., Januário A., Vargaftig B.B. Interleukin-5 modulates interleukin-8 secretion in eosinophilic inflammation. *Mediators of Inflammation*, 1998, vol. 7, pp. 41-47.
9. He W., Zhang Y., Zhang J., Yu Q., Wang P., Wang Z., Smith A.J. Cytidine-phosphate-guanosine oligonucleotides induce interleukin-8 production through activation of TLR9, MyD88, NF- κ B, and ERK pathways in odontoblast cells. *J. Endodontics*, 2012, vol. 38, no. 6, pp. 780-785.
10. Kim S., Choi I.-H. Phagocytosis and endocytosis of silver nanoparticles induce interleukin-8 production in human macrophages. *Yonsei Med. J.*, 2012, vol. 53, no. 3, pp. 654-657.
11. Kuai W.-X., Wang Q., Yang X.-Z., Zhao Y., Yu R., Tang X.-J. Interleukin-8 associates with adhesion, migration, invasion and chemosensitivity of human gastric cancer cells. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 9, pp. 979-985.
12. Lee Y.A., Choi H.M., Lee S.H., Yang H.I., Yoo M.C., Hong S.J., Kim K.S. Synergy between adiponectin and interleukin-1 β on the expression of interleukin-6, interleukin-8, and cyclooxygenase-2 in fibroblast-like synoviocytes. *Exp. Molec. Medicine*, 2012, vol. 44, no. 7, pp. 440-447.
13. Lee Y.S., Choi I., Ning Y., Kim N.Y., Khatchadourian V., Yang D., Chung H.K., Choi D., La Bonte M.J., Ladner R.D., Nagulapalli Venkata K.C., Rosenberg D.O., Petasis N.A., Lenz H.-J., Hang Y.-K. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in the tumour microenvironment promote colon cancer growth, progression and metastasis. *Brit. J. Cancer*, 2012, vol. 106, pp. 1833-1841.
14. Orjalo A.V., Bhaumik D., Gengler B.K., Scott G.K., Campisi J. Cell surface-bound IL-1 α is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 40, pp. 17031-17036.
15. Sahoo M., Ceballos-Olvera I., del Barrio L., Re F. Role of the inflammasome, IL-1 β and IL-18 in bacterial infections. *Scient. World J.*, 2011, vol. 11, pp. 2037-2050.
16. Schuhmann D., Godoy P., Weiss C., Gerloff A., Singer M.V., Dooley S., Böcker H. Interfering with interferon- γ signaling in intestinal epithelial cells: selective inhibition of apoptosis-maintained secretion of anti-inflammatory interleukin-18 binding protein. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, vol. 163, no. 1, pp. 65-76.
17. Sibéřil S., Ménez R., Jorieux S., de Romeuf C., Bourel D., Fridman W.-H., Ducancel F., Stura E.A., Teillaud J.-L. Effect of zinc on human IgG1 and its Fc γ R interactions. *Immunol. Letters*, 2012, vol. 143, pp. 60-69.
18. Shtein R.M., Elner S.G., Bian Z.M., Elner V.M. IL-8 and MCP gene expression and production by LPS-stimulated human corneal stromal cells. *Int. J. Inflammation*, 2012, vol. 2012, ID 714704.
19. Slavi V., Stankovi A., Kamenov B. The role of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *Facta Universitatis*, 2005, vol. 12, no. 1, pp. 19-22.
20. Srivastava V., Dey I., Leung P., Chadee K. Prostaglandin E(2) modulates IL-8 expression through formation of a multiprotein enhanceosome in human colonic epithelial cells. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, no. 4, pp. 912-923.
21. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Molec. Biol. Rev.*, 2012, vol. 76, no. 1, pp. 16-32.