

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ HLDF НА СПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК КРОВИ ПРОДУЦИРОВАТЬ IL-1 β , IL-1ra И IL-8 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ, АДЕНОМАХ И АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА

**Соснина А.В.¹, Михайлова Е.С.¹, Морозов Д.В.¹, Аутеншлюс А.И.¹,
Вараксин Н.А.², Шпагина Л.А.³, Воробьева Е.Е.⁴, Ракитина Т.В.⁴,
Липкин В.М.⁴**

¹ ФГБНУ «Институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск, Россия

² ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

³ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

⁴ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Изучено влияние фактора дифференцировки HLDF (Human Leukemia Differentiation Factor), впервые выделенного из культуральной среды клеток HL-60 промиелоцитарного лейкоза человека, на продукцию цитокинов IL-1 β , IL-1ra и IL-8 иммунокомпетентными клетками периферической крови больных хроническим атрофическим гастритом, аденомами и аденокарциномами желудка. Для оценки влияния HLDF на цитокинпродуцирующую функцию клеток цельной крови, последние инкубировали в присутствии этого фактора и без него. В полученных супернатантах клеток определяли уровни IL-1 β , IL-1ra и IL-8 с помощью иммуноферментного анализа. Вычисляли индексы влияния HLDF на продукцию этих цитокинов клетками крови, представляющие собой отношение уровней их продукции, стимулированной HLDF, к уровням их спонтанной продукции. Проводили патогистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и удаленных опухолей. Было выявлено, что при хроническом атрофическом гастрите фактор дифференцировки HLDF статистически значимо повышает продукцию IL-1ra и IL-8, а у больных с аденомами и аденокарциномами желудка он, кроме того, повышает продукцию как IL-1ra и IL-8, так и IL-1 β . При аденомах желудка индексы влияния HLDF на продукцию клетками крови этих цитокинов статистически значимо превышают аналогичные показатели у больных хроническим атрофическим гастритом. При изучении взаимосвязи между индексами влияния HLDF на продукцию цитокинов клетками крови и патогистологическими параметрами биоптатов слизистой оболочки желудка и удаленных опухолей были обнаружены обратные корреляционные связи между индексом влияния HLDF на продукцию клетками крови IL-1ra и степенью выраженности кишечной метаплазии и дисплазии

Адрес для переписки:

Соснина Анастасия Викторовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
молекулярной биологии и биофизики»
630105, Россия, г. Новосибирск, ул. Линейная, 43, кв. 29.
Тел.: 8 (383) 226-39-20.
E-mail: lpcii@211.ru

Address for correspondence:

Sosnina Anastasiya V.
Research Institute of Molecular Biology and Biophysics
630105, Russian Federation, Novosibirsk, Lineynaya str., 43,
apt 29.
Phone: 7 (383) 226-39-20.
E-mail: lpcii@211.ru

Образец цитирования:

А.В. Соснина, Е.С. Михайлова, Д.В. Морозов,
А.И. Аутеншлюс, Н.А. Вараксин, Л.А. Шпагина,
Е.Е. Воробьева, Т.В. Ракитина, В.М. Липкин,
«Влияние фактора дифференцировки HLDF
на способность клеток крови продуцировать IL-1 β ,
IL-1ra и IL-8 при хроническом атрофическом гастрите,
аденомах и аденокарциномах желудка» // Медицинская
иммунология, 2015. Т. 17, № 2. С. 135–140.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-135-140

© Соснина А.В. и соавт., 2015

For citation:

A.V. Sosnina, E.S. Mikhailova, D.V. Morozov, A.I. Autenshlyus,
N.A. Varaksin, L.A. Shpagina, E.E. Vorobyeva, T.V. Rakitina,
V.M. Lipkin, "The influence of Human Leukemia Differentiation
Factor HLDF on ability of blood cells to produce IL-1 β , IL-1ra and
IL-8 in chronic atrophic gastritis, adenomas and adenocarcinomas
of the stomach", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 135–140.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-135-140

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-135-140>

у больных с аденомами, а также прямая корреляционная связь между индексом влияния HLDF на продукцию клетками крови IL-8 и степенью выраженности инфильтрации аденом лимфоцитами. В группе больных с аденокарциномами желудка была выявлена прямая корреляционная связь между индексом влияния HLDF на продукцию клетками крови IL-8 и количеством сосудов с опухолевыми эмболами. Предполагается, что процесс активации иммунокомпетентных клеток при действии фактора дифференцировки, с одной стороны, запускает механизмы, способствующие поддержанию хронического воспаления и создающие условия для возникновения злокачественного образования, а с другой – механизмы, сдерживающие прогрессирование дисрегенераторного процесса. В конечном счете результат действия HLDF определяется балансом про- и противоонкогенных цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками.

Ключевые слова: HLDF, цитокины, гастрит, аденомы, аденокарциномы, желудок

THE INFLUENCE OF HUMAN LEUKEMIA DIFFERENTIATION FACTOR ON ABILITY OF BLOOD CELLS TO PRODUCE IL-1 β , IL-1ra AND IL-8 IN CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS, ADENOMAS AND ADENOCARCINOMAS OF THE STOMACH

Sosnina A.V.^a, Mikhailova E.S.^a, Morozov D.V.^a, Autenshlyus A.I.^a,
Varaksin N.A.^b, Shpagina L.A.^c, Vorobyeva E.E.^d, Rakitina T.V.^d,
Lipkin V.M.^d

^a Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russian Federation

^b Joint Stock Company "Vector-Best", Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

^c Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

^d Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. We studied biological effects of Human Leukemia Differentiation Factor (HLDF), first derived from the cultural media of human myelogenous HL-60 leukemia cells, on the production of IL-1 β , IL-1ra and IL-8 by immune cells from the patients with chronic atrophic gastritis, adenomas and adenocarcinomas of the stomach. To evaluate the influence of HLDF on cytokine-producing function of the whole blood cells, the latter were incubated with this factor or without it. The levels of IL-1 β , IL-1ra and IL-8 were determined in supernates of these cells. The stimulation indices of HLDF upon cytokine production were estimated as a cytokine production ratio of stimulated versus resting cells. Histological analysis of gastric mucous tissue samples and removed tumors was also performed. It was revealed that, in chronic atrophic gastritis, HLDF significantly increased IL-1ra and IL-8 production. In patients with stomach adenomas and adenocarcinomas, HLDF increased IL-1ra, IL-8 and IL-1 β production. In cases of stomach adenomas, the indices of HLDF stimulation upon blood cells cytokine production are significant higher than in patients with chronic atrophic gastritis. Interdependence study between the stimulation indices of HLDF and histological parameters of gastric mucosa and tumor samples have shown a negative correlations between the stimulation index of HLDF upon IL-1ra production and the grade of intestinal metaplasia and dysplasia of the adenoma epithelium, and a positive correlation between the stimulation index of HLDF on IL-8 production and the intensity of lymphoid infiltration of the adenomas. In patients with gastric adenocarcinomas, a positive correlation between the stimulation index of HLDF on IL-8 production and number of blood vessels with tumor embolus was revealed. One may presume that immune cells activation caused by HLDF may exert following actions: (1) triggering some processes of chronic inflammation that underly malignancy development, and (2) the mechanisms restricting the disturbances of epithelial regeneration. Finally, the results of HLDF effects depend on balance between pro- and antioncogenic cytokines produced by immune cells.

Keywords: HLDF, cytokine, gastritis, adenomas, adenocarcinomas, stomach

Введение

Известно, что хроническое воспаление является одной из предпосылок канцерогенеза, поскольку создает условия для дисрегуляторного процесса, характеризующегося замедленной дифференцировкой клеток на фоне их повышенной пролиферативной активности [12]. Примером взаимосвязи хронического воспаления с развитием злокачественных новообразований является цепь патологических состояний: атрофический гастрит – аденомы – аденокарциномы желудка [8, 10]. Существенное влияние на возникновение и прогрессирование злокачественных новообразований оказывают цитокины, например, IL-1 β , является ключевым цитокином, способным запускать каскад продукции медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, обеспечивают жизнедеятельность опухоли в организме [3, 7]. В частности, IL-1 β активирует продукцию IL-8, стимулирующего пролиферацию опухолевых клеток и участвующего в ангиогенезе, который, в конечном счете, обеспечивает инвазию опухоли и метастазирование [9]. IL-1 α , являющийся рецепторным антагонистом IL-1 и образующийся в ответ на повышенные уровни последнего, с одной стороны, может ограничивать его пролиферативные и ангиогенные эффекты, а с другой – может поддерживать воспаление на таком уровне, когда не происходит элиминации возникающих атипических клеток и создаются все предпосылки для возникновения опухоли и ее дальнейшего прогрессирования [4, 6].

Так как нарушение дифференцировки является важнейшим звеном онкогенеза, представляет интерес изучение обладающих дифференцирующим действием факторов, к которым относится и HLDF (Human Leukemia Differentiation Factor) – белок с молекулярной массой 8,2 кДа, впервые выделенный из культуральной среды клеток HL-60 промиелоцитарного лейкоза человека сотрудниками Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и вызывающий дифференцировку исходной клеточной линии по гранулоцитарному пути [1]. В норме и при патологии в сыворотке крови определяются аутоантитела к HLDF, свидетельствующие о наличии в организме человека клеток, продуцирующих этот фактор и гуморального иммунного ответа на него [2]. Предполагаемое влияние HLDF на клетку заключается в его взаимодействии с липидными компонентами клеточной мембраны, вызывающем изменение ее физико-химических свойств, а именно – увеличение подвижности липидных молекул, что может приводить к изменению связывания мембраной цитокинов, влияющих на функциональ-

ную активность клетки [1], в том числе и на ее цитокинпродуцирующую функцию.

Поэтому **целью настоящего исследования** явилось изучение влияния фактора дифференцировки HLDF на цитокинпродуцирующую функцию иммунокомпетентных клеток у больных хроническим атрофическим гастритом, аденомами и аденокарциномами желудка.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая кровь 11 больных хроническим атрофическим гастритом, 11 больных с аденомами желудка на фоне хронического атрофического гастрита и 27 больных с аденокарциномами желудка, а также биоптаты слизистой оболочки желудка и удаленные опухоли.

Для оценки влияния HLDF на цитокинпродуцирующую функцию клеток цельной крови, последние инкубировали 24 часа при 37 °С в присутствии этого фактора в концентрации 2 мкг/мл (опытный образец) и без него (контрольный образец). В полученных супернатантах клеток определяли уровни IL-1 β , IL-1 α и IL-8 с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест». Индексы влияния (ИВ) на продукцию цитокинов клетками крови высчитывали по формулам: ИВ HLDF равен отношению уровня цитокина в опытном образце к уровню цитокина в контрольном образце.

Патогистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и удаленных опухолей проводили на препаратах, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином.

При атрофическом гастрите и аденомах определяли количество митозов и патологических митозов в поле зрения, выраженность инфильтрации лимфоцитами, макрофагами и гранулоцитами слизистой оболочки желудка и аденом и степень выраженности кишечной метаплазии и дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка и аденом соответственно.

При аденокарциномах желудка определяли количество сосудов с опухолевыми эмболами, выраженность инфильтрации опухоли лимфоцитами, макрофагами и гранулоцитами, количество митозов и патологических митозов в поле зрения, соотношение в опухоли клеточных элементов различной степени зрелости (в процентах) – низкодифференцированных, умереннодифференцированных и высокодифференцированных, степень васкуляризации опухоли, глубину инвазии опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфоузлах. Патогистологические пара-

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ HLDF НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Цитокины	Продукция цитокинов		p
	спонтанная	под влиянием HLDF	
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), пг/мл		
IL-1β	52,0 (14,2; 159,6)	50,0 (28,1; 119,7)	> 0,05
IL-1ra	1055,8 (630,3; 1804,4)	1611,0 (1151,0; 4482,8)	0,02
IL-8	480,0 (235,0; 1980,0)	4350,0 (1650,0; 8250,0)	0,03

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ HLDF НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С АДЕНОМАМИ ЖЕЛУДКА

Цитокины	Продукция цитокинов		p
	спонтанная	под влиянием HLDF	
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), пг/мл		
IL-1β	55,2 (32,7; 145,2)	417,8 (223,4; 1020,0)	0,003
IL-1ra	833,5 (587,8; 1024,8)	4208,0 (3090,0; 5024,7)	0,003
IL-8	505,0 (215,0; 1355,0)	12400,0 (4950,0; 25470,0)	0,003

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ HLDF НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С АДЕНОКАРЦИНОМАМИ ЖЕЛУДКА

Цитокины	Продукция цитокинов		p
	спонтанная	под влиянием HLDF	
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), пг/мл		
IL-1β	71,3 (30,5; 221,9)	167,5 (95,6; 601,0)	0,005
IL-1ra	1356,8 (1023,2; 1998,0)	5477,0 (4376,1; 6609,6)	0,000007
IL-8	1400,0 (420,0; 2545,0)	13050,0 (5850,0; 20050,0)	0,000006

ТАБЛИЦА 4. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ HLDF НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ, АДЕНОМАМИ И АДЕНОКАРЦИНОМАМИ ЖЕЛУДКА

Цитокины	1. Гастриты n = 11	2. Аденомы n = 11	3. Аденокарциномы n = 27
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), условные единицы		
IL-1β	2,16 (0,18; 3,50) p ₁₋₂ < 0,01	8,10 (3,37; 15,51)	4,00 (1,36; 7,71)
IL-1ra	1,60 (1,13; 3,00) p ₁₋₂ < 0,05	5,54 (3,00; 6,67)	3,75 (2,58; 7,05)
IL-8	7,00 (2,20; 10,00) p ₁₋₂ < 0,05	15,03 (12,96; 29,50)	9,26 (3,57; 22,02)

метры характеризовали в баллах, возрастающих от меньшей до большей выраженности признака.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием критерия Крускала–Уоллиса с последующим анализом по критерию Данна. Показатели представлены в виде медиан

– Me, нижнего и верхнего квартилей (Q₂₅; Q₇₅). Рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05. Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что у больных хроническим атрофическим гастритом фактор дифференцировки HLDF статистически значимо повышает продукцию клетками крови IL-1 α и IL-8, в то время как у больных с аденомами и аденокарциномами желудка он повышает продукцию как IL-1 α и IL-8, так и IL-1 β (табл. 1-3).

При сравнении индексов влияния HLDF на продукцию IL-1 β , IL-1 α и IL-8 клетками крови больных хроническим атрофическим гастритом, аденомами и аденокарциномами желудка было установлено, что у больных с аденомами эти показатели статистически значимо превышают аналогичные у больных хроническим атрофическим гастритом (табл. 4).

При изучении взаимосвязи между индексами влияния HLDF на продукцию цитокинов клетками крови и патогистологическими параметрами биоптатов слизистой оболочки желудка и удаленных опухолей были выявлены обратные корреляционные связи между индексом влияния HLDF на продукцию клетками крови IL-1 α и степенью выраженности кишечной метаплазии и дисплазии у больных с аденомами ($r = -0,652$; $p = 0,03$ и $r = -0,710$; $p = 0,01$ соответственно), а также прямая корреляционная связь между индексом влияния HLDF на продукцию клетками крови IL-8 и степенью выраженности инфильтрации аденом лимфоцитами ($r = 0,637$; $p = 0,04$). Кроме этого, в группе больных с аденокарциномами желудка была выявлена прямая корреляционная связь между индексом влияния HLDF на продукцию клетками крови IL-8 и количеством сосудов с опухолевыми эмболами ($r = 0,414$; $p = 0,03$).

Таким образом, в цепи патологических состояний «хронический атрофический гастрит – аденомы – аденокарциномы желудка» именно при аденомах, когда в слизистой оболочке желудка начинают появляться атипичные клетки, влияние фактора дифференцировки на спо-

собность иммунокомпетентных клеток продуцировать IL-1 β , IL-8, а также IL-1 α достигает максимального уровня. При этом полученные корреляционные связи свидетельствуют о том, что при большей активности хронического воспаления клетки крови отвечают на фактор дифференцировки повышенной продукцией IL-8, который является хемоаттрактантом для многих клеток воспаления, в том числе для лимфоцитов и гранулоцитов [5, 13], а это, в свою очередь, поддерживает воспалительный процесс в зоне аденомы с повышенным содержанием факторов, стимулирующих пролиферацию и нарушающих дифференцировку эпителиальных клеток, способствующих возникновению злокачественного новообразования [11]. В то же время противовоспалительный цитокин IL-1 α , также вырабатываемый в повышенных количествах при влиянии на него HLDF, способен сдерживать активность воспаления, и, видимо, его действие до определенного момента тормозит формирование кишечной метаплазии и дисплазии в слизистой оболочке желудка. Когда уже сформировалась злокачественная опухоль, ее жизнедеятельность во многом обеспечивается провоспалительными факторами: в данном случае, чем выше продукция IL-8 в ответ на HLDF, тем большее количество опухолевых эмболов в сосудах, отражающее процесс инвазии и метастазирования злокачественного новообразования. То есть процесс активации иммунокомпетентных клеток при действии фактора дифференцировки, с одной стороны, запускает механизмы, способствующие поддержанию хронического воспаления и создающие условия для возникновения злокачественного образования, а с другой – механизмы, сдерживающие прогрессирование дисрегуляторного процесса. В конечном счете результат действия HLDF определяется балансом про- и противоопухолевых цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками.

Список литературы / References

1. Костянян И.А., Астапова М.В., Наволоцкая Е.В., Лепихова Т.Н., Драницына С.М., Телегин Г.Б., Родионов И.Л., Байдакова Л.К., Золотарев Ю.А., Молотковская И.М., Липкин В.М. Биологически активный фрагмент фактора дифференцировки клеток линии HL-60. Идентификация и свойства // Биоорганическая химия, 2000. Т. 26, № 7. С. 505-511. [Kostanyan I.A., Astapova M.V., Dranitsyna S.M., Molotkovskaya I.M., Lipkin V.M., Navolotskaya E.V., Lepikhova T.N., Telegin G.B., Rodionov I.L., Baidakova L.K., Zolotarev Yu.A. A biologically active fragment of the differentiation factor of the HL-60 line cells: Identification and properties. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry*, 2000, Vol. 26, no. 7, pp. 505-511. (In Russ.)]
2. Соснина А.В., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И., Вонаршенко А.В., Костянян И.А., Липкин В.М., Вараксин Н.А. Классы и субклассы антител к фактору дифференцировки HLDF и пептидам гапонина, взаимосвязь их уровня с патогистологическими параметрами аденокарцином толстой кишки // Иммунология, 2012. Т. 33, № 2. С. 92-94. [Sosnina A.V., Mikhailova E.S., Autenshlyus A.I., Vonarshenko A.V., Kostanyan I.A., Lipkin V.M., Varaksin N.A. The classes and subclasses of antibodies against the differentiation factor HLDF and haponin peptides, the relationship between their levels and pathohistologic parameters of colonic adenocarcinoma. *Immunologiya = Immunology*, 2012, Vol. 33, no. 2, pp. 92-94. (In Russ.)]
3. Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 9, pp. 1355-1359.
4. Dinarello C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev.*, 2010, Vol. 29, no. 2, pp. 317-329.

5. Henkels K.M., Frondorf K., Gonzalez-Mejia M.E., Doseff A.L., Gomez-Cambronero J. IL-8-induced neutrophil chemotaxis is mediated by Janus kinase 3 (JAK3). *FEBS Lett.*, 2011, Vol. 585, no. 1, pp. 159-166.
6. Kamińska J., Kowalska M.M., Nowacki M.P., Chwaliński M.G., Rysińska A., Fuksiewicz M. CRP, TNF-alpha, IL-1ra, IL-6, IL-8 and IL-10 in blood serum of colorectal cancer patients. *Pathol. Oncol. Res.*, 2000, Vol. 6, no. 1, pp. 38-41.
7. Klampfer L. Cytokines, inflammation and colon cancer. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2011, Vol. 11, no. 4, pp. 451-464.
8. Lo L., Valentine H., Harrison J., Hayes S., Welch I., Pritchard S., West C., Ang Y. Tissue factor expression in the metaplasia-adenoma-carcinoma sequence of gastric cancer in a European population. *Br. J. Cancer*, 2012, Vol. 107, no. 7, pp. 1125-1130.
9. Ning Y., Manegold P.C., Hong Y.K., Zhang W., Pohl A., Lurje G., Winder T., Yang D., LaBonte M.J., Wilson P.M., Ladner R.D., Lenz H.J. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity *in vitro* and *in vivo* in colon cancer cell line models. *Int. J. Cancer*, 2011, Vol. 128, no. 9, pp. 2038-2049.
10. Piazuelo M.B., Correa P. Gastric cancer: Overview. *Colomb. Med. (Cali)*, 2013, Vol. 44, no. 3, pp. 192-201.
11. Rasch S., Algul H. A clinical perspective on the role of chronic inflammation in gastrointestinal cancer. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 7, pp. 261-272.
12. Tanno T., Matsui W. Development and maintenance of cancer stem cells under chronic inflammation. *J. Nippon Med. Sch.*, 2011, Vol. 78, no. 3, pp. 138-145.
13. Taub D.D., Anver M., Oppenheim J.J., Longo D.L., Murphy W.J. T lymphocyte recruitment by interleukin-8 (IL-8). IL-8-induced degranulation of neutrophils releases potent chemoattractants for human T lymphocytes both *in vitro* and *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 1996, Vol. 97, no. 8, pp. 1931-1941.

Авторы:

Соснина А.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики ФГБНУ «Институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск, Россия

Михайлова Е.С. — старший научный сотрудник лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики ФГБНУ «Институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск, Россия

Морозов Д.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики ФГБНУ «Институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск, Россия

Аутеншилюс А.И. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики ФГБНУ «Институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск, Россия

Вараксин Н.А. — заведующий лабораторией цитокинов ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

Шпагина Л.А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

Воробьева Е.Е. — аспирант лаборатории белков гормональной регуляции ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Ракитина Т.В. — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории белков гормональной регуляции ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Липкин В.М. — д.х.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории белков гормональной регуляции ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Authors:

Sosnina A.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russian Federation

Mikhailova E.S., Senior Research Associate, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russian Federation

Morozov D.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russian Federation

Autenshlyus A.I., PhD, MD (Biology), Professor, Principal Research Associate, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russian Federation

Varaksin N.A., Head, The Cytokine Laboratory, Joint Stock Company "Vector-Best", Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Shpagina L.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Vorobyeva E.E., PhD Candidate, Laboratory of Hormonal Regulation Proteins, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Rakitina T.V., PhD (Chemistry), Senior Research Associate, Laboratory of Hormonal Regulation Proteins, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Lipkin V.M., PhD, MD (Chemistry), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief, Laboratory of Hormonal Regulation Proteins, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 27.12.2014
Отправлена на доработку 08.01.2015
Принята к печати 11.03.2015

Received 27.12.2014
Revision received 08.01.2015
Accepted 11.03.2015