

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСОВ ИОНОВ 3d-МЕТАЛЛОВ С ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

© О.А. Князева, С.И. Уразаева

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Уфа, Россия

Цель. Оценка влияния синтезированных глюконатов 3d-металлов на продукцию цитокинов в сыворотке крови мышей с экспериментальным иммунодефицитом (ИД). **Материалы и методы.** Исследовали влияние комплексных соединений двухвалентных 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) с глюконовой кислотой на продукцию цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови мышей с экспериментальным ИД, индуцированным путем однократного внутривентрального введения циклофосфида в дозе 50 мг/кг. Пероральное введение глюконатов 3d-металлов (10^{-2} моль/л) в сравнении с иммуностимулирующим препаратом «Ликопид®» и глюконатом кальция (дозы рассчитывали согласно инструкции) проводили ежедневно в течение 2-х недель, начиная со 2-х суток после инъекции циклофосфида. Уровень цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** На 16-е сутки после индуцирования ИД в сыворотке крови мышей происходило снижение уровня цитокинов: ИЛ-1 β – на 75%, ИЛ-6 – на 65,2%, ИФН- γ – на 61,6%, ФНО- α – на 55,6% (для всех $p < 0,05$). Глюконаты 3d-металлов оказывали стимулирующее действие на синтез цитокинов в зависимости от используемого металла: MnGl, FeGl, CoGl, CuGl – менее эффективное, чем ликопид. ZnGl оказывал более слабое влияние по сравнению с ликопидом только на синтез ИЛ-6, на секрецию ИЛ-1 β и ИФН- γ – подобное ликопиду, а ФНО- α – в большей степени (для всех сравнений $p < 0,05$). Глюконат кальция не оказывал значимого влияния на содержание цитокинов. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли 3d-металлов в поддержании иммунного гомеостаза, что с учетом данных литературы можно объяснить их действием через активацию нуклеарного фактора транскрипции NF- κ B, контролирующего экспрессию цитокинов.

Ключевые слова: комплексы, 3d-металлы, глюконовая кислота, цитокины, мыши, иммунодефицит.

A STUDY OF THE EFFECT OF COMPLEXES OF 3D-METAL IONS WITH GLUCONIC ACID ON SYNTHESIS OF CYTOKINES IN EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY

O.A. Knyazeva, S.I. Urazayeva

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. Evaluation of the influence of synthesized gluconates of 3d-metals on production of cytokines in blood serum of mice with experimental immunodeficiency. **Materials and Methods.** The effect of complex compounds of bivalent 3d-metals (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) with glucuronic acid on production of cytokines: interleukin (IL)-1 β , IL-6, interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α



(TNF- α) in blood serum of mice with experimental immunodeficiency induced by a single intraperitoneal administration of cyclophosphamide at the dose of 50 mg/kg was studied. 3d-Metal gluconates (10^{-2} mol/l) were orally introduced for comparison with immunostimulatory drug «Licopid®» and calcium gluconate (doses were calculated according to the instructions) daily for two weeks, starting from the second day after the injection of cyclophosphamide. Levels of cytokines were determined by immunoenzyme analysis. **Results.** On the 16th day after the induction of immunodeficiency, levels of cytokines in blood serum of mice decreased: IL-1 β – by 75.0%, IL-6 – by 65.2%, IFN- γ – by 61.6%, TNF- α – by 55.6% ($p < 0.05$). Stimulatory effect of gluconates of 3d-metals on synthesis of cytokines depended on the used metal: the effect of MnGl, FeGl, CoGl, CuGl was lower than of licopid. ZnGl produced a weaker effect than licopid only on synthesis of IL-6, and equal effect on secretion of IL-1 β and IFN- γ , and the highest effect on TNF- α ($p < 0.05$ for all comparisons). Calcium gluconate did not produce any significant effect on the content of cytokines. **Conclusion.** The obtained results show a significant role of 3d-metals in maintenance of immune homeostasis, which, taking into account the literature data, may be explained by their action through activation of the nuclear transcription factor NF- κ B which controls expression of cytokines.

Keywords: complexes, 3d-metals, gluconic acid, cytokines, mice, immunodeficiency.

Синтез и исследование действия комплексов ионов 3d-металлов с глюконовой кислотой, их участия в процессах жизнедеятельности, а также возможностей применения в медицине, является одним из приоритетных направлений развития современной биохимии.

Цитокины – группа гормоноподобных белков и пептидов, обладающих небольшой молекулярной массой (<30 кДа), моделирующих клеточные взаимодействия в различных иммунных и воспалительных, процессах в организме, являющихся связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом [1]. В настоящее время не вызывает сомнений, что система цитокинов играет определяющую роль при развитии различных заболеваний, затрагивающих иммунную систему.

Цель работы. Оценить влияние синтезированных глюконатов 3d-металлов на продукцию цитокинов в сыворотке крови мышей с экспериментальным иммунодефицитом (ИД).

Материалы и методы

Исследование проводили на половозрелых мышах – 2,5-3-месячных самцах массой 25-28 г, полученных из питомника лабораторных животных ГУП «Иммунопрепарат» (Уфа). Глюконаты 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) были синтезированы

нами ранее в лаборатории координационных соединений ОСП ФГБНУ Уфимского института химии УФИЦ РАН [2]. Экспериментальный ИД индуцировали путем однократного внутрибрюшинного введения циклофосфамида («Эндоксан®», Бакстер АГ, Швейцария) в дозе 50 мг/кг.

В качестве препаратов сравнения использовали ликопид [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D- α -глутамиламид (ООО «Пептек», Россия) – синтетический аналог гликопептидов бактериальной стенки, обладающий высокой иммуномодулирующей активностью, а также глюконат кальция. Выбор второго препарата сравнения был обусловлен тем, что в комплексах изучаемых глюконатов 3d-металлов глюконовая кислота присутствует в виде глюконат-иона, и для сравнения необходимо было соединение, содержащее глюконат-ион, но не содержащее 3d-элемент.

Мышей делили на 9 групп (в каждой $n=12$): 1-ая представляла собой группу интактных животных; 2 – с ИД без лечения, 3 – с ИД в сочетании с введением ликопида, 4 – с ИД в сочетании с введением глюконата кальция, с 5 по 9 группы – с ИД в сочетании с введением глюконатов 3d-металлов (5 – глюконат марганца (MnGl), 6 – глюконат железа

(FeGl), 7 – глюконат кобальта (CoGl), 8 – глюконат меди (CuGl), 9 – глюконат цинка (ZnGl)).

Пероральное введение глюконатов 3d-металлов и препаратов сравнения начинали на 2-е сутки после инъекции циклофосфамида, далее – ежедневно в течение 14 дней.

Все препараты разводили в дистиллированной воде и вводили перорально по 0,2 мл ежедневно, через сутки после внутрибрюшинного инъектирования циклофосфамида в рассчитанных дозировках: ликопид – 0,025 мг/мл согласно инструкции (0,14-0,28 мг/кг); глюконат кальция – исходя из суточной дозы для человека (по инструкции 5-6 г), т.е. в пересчете на средний вес мыши (25 г) – 2,15 мг, или $5 \cdot 10^{-6}$ моль; глюконаты 3d-металлов (3dMeGl) – в концентрации 10^{-2} моль/л, в соответствии с опубликованными данными и дозами, принятыми в медицинской практике.

На 16-е сутки осуществляли вывод животных из эксперимента и забор крови, в которой отделяли сыворотку путем центрифугирования.

Все манипуляции с лабораторными мышами проводили согласно положениям Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и Приказу МЗ РФ №267 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Уровень цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерферона- γ (ИФН- γ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-наборов (ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург).

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программы Statistica 10,0 (Stat Soft Inc., США), определяя медиану (Me), и интерквартильный размах (Q₁-Q₃). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследова-

ний представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что при индуцированном ИД, вызванном инъектированием циклофосфамида, в сыворотке крови мышей происходило снижение уровня цитокинов: ИЛ-1 β – на 75%, ИЛ-6 – на 65,2%, ИФН- γ – на 61,6%, ФНО- α – на 55,6% (для всех $p < 0,05$).

После курса терапии препаратом «Ликопид» продукция цитокинов относительно контрольной группы «ИД без лечения» увеличивалась: ИЛ-1 β – на 61,8%, ИЛ-6 – на 54,6%, ИФН- γ – на 57,6%, ФНО- α – на 35,2% (для всех $p < 0,05$). При этом, глюконат кальция не оказывал значимого влияния на содержание исследуемых цитокинов (для всех цитокинов $p > 0,05$).

Введение соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой индуцировало выработку цитокинов, как провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), так и противовоспалительного (ИФН- γ), в зависимости от используемого металла: MnGl, FeGl, CoGl, CuGl – менее эффективно ($p < 0,05$), чем в группе «ИД + ликопид». При этом, ZnGl оказывал более слабое действие, чем ликопид, только на синтез ИЛ-6; на секрецию ИЛ-1 β и ИФН- γ он действовал подобно ликопиду, а на ФНО- α – в большей степени ($p < 0,05$).

Относительно контрольной группы «ИД без лечения» синтез цитокинов увеличивался под влиянием глюконатов 3d-металлов следующим образом:

1) под действием MnGl: ИЛ-1 β – на 23,4%, ИЛ-6 – на 20,4%, ИФН- γ – на 28,7%, ФНО- α – на 24,3%;

2) под действием FeGl: ИЛ-1 β – на 16,3%, ИЛ-6 – на 8,1%, ИФН- γ – на 7,9%, ФНО- α – без изменений;

3) под действием CoGl: ИЛ-1 β – на 25,2%, ИЛ-6 – на 6,3%, ИФН- γ – на 27,3%, ФНО- α – на 9,6%;

4) под действием CuGl: ИЛ-1 β – на 45,9%, ИЛ-6 – на 26,6%, ИФН- γ – на 35,8%, ФНО- α – на 27,2%;

5) под действием ZnGl: ИЛ-1 β – на 60,1%, ИЛ-6 – на 45,5%, ИФН- γ – на 56,2%, ФНО- α – на 45,4% ($p < 0,05$).

Таблица 1

**Влияние глюконатов 3d-металлов на продукцию цитокинов
(ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α) в сыворотке крови мышей с экспериментальным ИД**

Группы мышей	Статистический показатель	Цитокины			
		ИЛ-1 β , пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	ИФН γ , пкг/мл	ФНО α , пкг/мл
1. Контроль интактные (n=12)	M \pm σ	5,6 \pm 0,6	47,5 \pm 4,8	7,5 \pm 0,8	30,9 \pm 3,2
	Me	5,64	48,2	7,6	31,3
	[Q ₁ -Q ₃]	[5,0-6,2]	[42,9-52,3]	[6,7-8,3]	[27,8-34,1]
2. Контроль - ИД без лечения (n=12)	M \pm σ	1,4 \pm 0,2	16,6 \pm 1,7	2,9 \pm 0,4	13,4 \pm 1,4
	Me	1,41	16,8	2,92	13,6
	[Q ₁ -Q ₃]	[1,2-1,6]	[15,0-18,3]	[2,5-3,3]	[12,1-14,8]
	<i>p</i> ₁₋₂	0,00003	0,00003	0,0326	0,00003
3. ИД+ликопид (n=12)	M \pm σ	4,8 \pm 0,6	42,5 \pm 4,5	7,2 \pm 0,8	24,5 \pm 2,6
	Me	4,84	43,1	7,3	24,6
	[Q ₁ -Q ₃]	[4,2-5,4]	[38,2-47,0]	[6,4-8,0]	[23,1-27,1]
	<i>p</i> ₂₋₃	0,00003	0,00003	0,00003	0,00003
4. ИД + CaGl (n=12)	M \pm σ	1,5 \pm 0,16	17,3 \pm 1,8	3,2 \pm 0,4	13,8 \pm 1,5
	Me	1,5	17,5	3,22	14,0
	[Q ₁ -Q ₃]	[1,3-1,6]	[15,6-19,1]	[2,8-3,6]	[12,3-15,3]
	<i>p</i> ₂₋₄	0,1939	0,2482	0,0734	0,3263
5. ИД + MnGl (n=12)	M \pm σ	2,7 \pm 0,3	26,3 \pm 2,7	4,9 \pm 1,6	20,9 \pm 2,1
	Me	2,73	26,6	5,1	21,2
	[Q ₁ -Q ₃]	[2,4-3,0]	[23,7-29,0]	[3,3-6,5]	[18,9-23]
	<i>p</i> ₂₋₅	0,00003	0,00003	0,0014	0,00003
	<i>p</i> ₃₋₅	0,00003	0,00003	0,0008	0,0018
6. ИД + FeGl (n=12)	M \pm σ	2,3 \pm 0,3	20,4 \pm 2,2	3,5 \pm 0,4	14,3 \pm 1,5
	Me	2,33	20,7	3,52	14,5
	[Q ₁ -Q ₃]	[2,0-2,6]	[18,3-22,6]	[3,1-3,9]	[12,8-15,8]
	<i>p</i> ₂₋₆	0,00003	0,0004	0,0038	0,119
	<i>p</i> ₃₋₆	0,00003	0,0004	0,00003	0,00003
7. ИД + CoGl (n=12)	M \pm σ	2,8 \pm 0,3	19,6 \pm 2,0	4,9 \pm 0,5	16,4 \pm 1,7
	Me	2,83	19,8	5,0	16,6
	[Q ₁ -Q ₃]	[2,5-3,1]	[17,7-21,6]	[4,4-5,4]	[14,8-18,1]
	<i>p</i> ₂₋₇	0,00003	0,0026	0,00003	0,00003
	<i>p</i> ₃₋₇	0,00003	0,00003	0,00003	0,00003
8. ИД + CuGl (n=12)	M \pm σ	3,9 \pm 0,5	29,2 \pm 3,0	5,6 \pm 0,6	21,8 \pm 2,2
	Me	4,0	29,6	5,64	22,1
	[Q ₁ -Q ₃]	[3,4-4,4]	[26,3-32,2]	[5,0-6,2]	[19,7-24]
	<i>p</i> ₂₋₈	0,00003	0,00003	0,00003	0,00003
	<i>p</i> ₃₋₈	0,0029	0,00003	0,0001	0,0153
9. ИД + ZnGl (n=12)	M \pm σ	4,7 \pm 0,5	38,2 \pm 3,9	7,1 \pm 0,8	27,4 \pm 2,8
	Me	4,8	38,7	7,19	27,8
	[Q ₁ -Q ₃]	[4,2-5,2]	[34,5-42,1]	[6,2-7,9]	[24,7-30,2]
	<i>p</i> ₂₋₉	0,00003	0,00003	0,00003	0,00003
	<i>p</i> ₃₋₉	0,5833	0,0326	0,6236	0,0326
	<i>p</i> ₄₋₉	0,00003	0,00003	0,00003	0,00003

Примечание: *p*_{2-n}<0,05 – статистически значимые отличия по сравнению с группой «ИД без лечения»; *p*_{3-n} и *p*_{4-n}<0,05 – статистически значимые отличия по сравнению с группами сравнения: «ИД + Ликопид» и «ИД + CaGl»

Известно, что ИЛ-1 является первым представителем семейства структурно связанных цитокинов, включающих 2 изоформы – α и β . Показано, что ИЛ-1 β является ключевым активатором NF κ B-регулируемых (комплекс ядерного фактора «каппа-би») генов, запускающим транскрипцию при воздействии самых различных агентов [3], в т.ч. и иммуностимулирующих, которыми являются применяемые соединения 3d-металлов с глюконовой кислотой [4].

ИЛ-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, играющих значительную роль в развитии многих заболеваний, поскольку повышение его уровня наблюдается при различных воспалительных процессах и злокачественных заболеваниях [5]. В то же время, он может проявлять и противовоспалительные свойства, т.к. синтезируется при активации макрофагов и Т-клеток, вызывая стимуляцию иммунного ответа организмом.

ИФН- γ активирует нормальные киллеры и фагоциты, индуцирует формирование гранул, играющих барьерную функцию против внутриклеточных патогенов.

ФНО- α (англ. – TNF- α) является провоспалительным цитокином, который синтезируется кроветворными и некроветворными клетками и считается агентом, связывающим воспаление с развитием опухоли [6]. ФНО- α действует, главным образом, через рецептор TNFR $_1$, активируя транскрипционный фактор NF- κ B [7], вызывая клеточный апоптоз за счет активация каспаз [8]. Провоспалительное действие ФНО- α заключается в увеличении продукции различных молекул: белковых факторов роста, ферментов металлопротеиназ, эйкозаноидов простагландинов и лейкотриенов, а также провоспалительных цитокинов [9].

Известно, что в процессе иммунного ответа большую роль играет нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B, состоящий из комбинации белков, связывающихся с ДНК [10]. Показано, что продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) зависит от экспрессии синтеза данного ядерного фактора, который в норме

находится в связанном состоянии с белком I κ B. Провоспалительные цитокины (например, ФНО- α , ИЛ-6) оказывают активирующее действие на комплекс I κ B киназы, катализирующей реакцию фосфорилирования белка I κ B α по серину (в положениях 32 и 36), что приводит к активации фактора NF- κ B и разрыву его связи с I κ B α . Активация NF- κ B, в свою очередь, вызывает увеличение синтеза ФНО- α и ИЛ-6, и, соответственно, способствует росту продукции других цитокинов [11].

Полученные в данной работе результаты показали, что наиболее выраженным действием на выработку цитокинов обладает глюконат цинка. Из литературы известно, что на активацию фактора NF- κ B существенное влияние оказывает поступление ионов цинка [12]. Сопоставление этих результатов о роли фактора NF- κ B, контролирующего экспрессию цитокинов и активирующегося при поступлении цинка, позволяет сделать вывод об иммуностимулирующем действии глюконата цинка за счет выработки цитокинов, в свою очередь индуцирующих продукцию антител через активацию нуклеарного фактора транскрипции.

Значимое влияние других глюконатов 3d-металлов на увеличение уровня цитокинов в сыворотке крови иммунодефицитных мышей указывает также и на их важную роль в активации синтеза цитокинов. При этом введение глюконата кальция различий с показателями группы иммунодефицитных мышей «без лечения» не выявило, что подчеркивает определяющую роль в действии данных соединений 3d-металлов.

Заключение

Глюконаты 3d-металлов индуцируют продукцию цитокинов (интерлейкина 1 β , интерлейкина 6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α) у мышей при экспериментальном иммунодефиците, в большей степени – при поступлении ионов цинка, что указывает на важную роль этих соединений в поддержании иммунного гомеостаза.

Сопоставление полученных результатов с литературными данными о роли нуклеарного фактора транскрипции NF- κ B,

контролирующего экспрессию цитокинов и активирующегося при введении ионов цинка, указывает на возможный механизм иммунокорректирующего действия данных

соединений – за счет активации транскрипционного фактора, индуцирующего синтез цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют продукцию антител.

Литература

1. Baldo V.A. Side effects of cytokines approved for therapy // *Drug Safety*. 2014. Vol. 37, №11. P. 921-943. doi:10.1007/s40264-014-0226-z
2. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., и др. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II) // *Химико-фармацевтический журнал*. 2002. Т. 36, №1. С. 18-21. doi:10.30906/0023-1134-2002-36-1-18-21
3. Wang W., Nag S.A., Zhang R. Targeting the NFκB Signaling Pathways for Breast Cancer Prevention and Therapy // *Current Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 22, №2. P. 264-289. doi:10.2174/0929867321666141106124315
4. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., и др. Антииммуносупрессивное действие глюконатов 3d-металлов при экспериментальном иммунодефиците // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99, №2. С. 255-259. doi:10.17816/KMJ2018-255
5. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance // *Tumor Biology*. 2016. Vol. 37, №9. P. 11553-11572. doi:10.1007/s13277-016-5098-7
6. West N.R., McCuaig S., Franchini F., et al. Emerging cytokine networks in colorectal cancer // *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15, №10. P. 615-629. doi:10.1038/nri3896
7. Kotiyal S., Bhattacharya S. Breast cancer stem cells, EMT and therapeutic targets // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014. Vol. 453, №1. P. 112-116. doi:10.1016/j.bbrc.2014.09.069
8. Van Herreweghe F., Festjens N., Declercq W., et al. Tumor necrosis factor-mediated cell death: to break or to burst, that's the question // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010. Vol. 67, №10. P. 1567-1579. doi:10.1007/s00018-010-0283-0
9. Nenu I., Tudor D., Filip A.G., et al. Current position of TNF-α in melanomagenesis // *Tumor Biology*. 2015. Vol. 36, №9. P. 6589-6602. doi:10.1007/s13277-015-3639-0
10. Jobin Ch., Sartor R.B. The IκB/NF-κB system: A key determinant of mucosal inflammation and protection // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2000. Vol. 278, №3 47-3. P. 451-462.
11. Rhodus N.L., Cheng B., Myers S. A comparison of the pro-inflammatory, NF-κB-dependent cytokines: TNF-α, IL-1-α, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients

- // *Clinical Immunology*. 2005. Vol. 114, №3. P. 278-283. doi:10.1016/j.clim.2004.12.003
12. Кунцевич Н.В. Роль нуклеарного фактора транскрипции NF-κB в развитии отторжения трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. 12, №1. С. 72-77. doi:10.15825/1995-1191-2010-1-72-77

References

1. Baldo V.A. Side Effects of Cytokines Approved for Therapy. *Drug Safety*. 2014;37(11):921-43. doi:10.1007/s40264-014-0226-z
2. Konkina IG, Ivanov SP, Knyazeva OA, et al. Physicochemical properties and pharmacological activity of Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II), and Zn(II) gluconates. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2002;36(1):18-21. (In Russ). doi:10.30906/0023-1134-2002-36-1-18-21
3. Wang W, Nag SA, Zhang R. Targeting the NFκB Signaling Pathways for Breast Cancer Prevention and Therapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2015; 22(2):264-89. doi:10.2174/0929867321666141106124315
4. Knyazeva OA, Urazaeva SI, Konkina IG, et al. Antiimmunosuppressive action of 3d-metal gluconates in experimental immunodeficiency. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):255-59. (In Russ). doi:10.17816/KMJ2018-255
5. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biology*. 2016;37(9):11553-72. doi:10.1007/s13277-016-5098-7
6. West NR, McCuaig S, Franchini F, et al. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(10):615-29. doi:10.1038/nri3896
7. Kotiyal S, Bhattacharya S. Breast cancer stem cells, EMT and therapeutic targets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;453(1):112-16. doi:10.1016/j.bbrc.2014.09.069
8. Van Herreweghe F, Festjens N, Declercq W, et al. Tumor necrosis factor-mediated cell death: to break or to burst, that's the question. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67(10):1567-79. doi:10.1007/s00018-010-0283-0
9. Nenu I, Tudor D, Filip AG, et al. Current position of TNF-α in melanomagenesis. *Tumor Biology*. 2015;36(9):6589-602. doi:10.1007/s13277-015-3639-0
10. Jobin Ch, Sartor RB. The IκB/NF-κB system: a key determinant of mucosal inflammation and protec-

- tion. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2000;278(3 47-3):451-62.
11. Rhodus NL, Cheng B, Myers S. A comparison of the pro-inflammatory, NF-kappa B-dependent cytokines: TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. *Clinical Immunology*. 2005;114(3):278-83. doi:10.1016/j.clim.2004.12.003
12. Kuncovich NV. Role of nuclear factor NF-κB in allograft rejection. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2010;12(1):72-7. (In Russ.). doi:10.15825/1995-1191-2010-1-72-77

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России. [Financing of study. Budget of Bashkir State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Князева О.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, Уразаева С.И. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста. [Participation of authors. O.A. Knyazeva – concept and design of the study, writing the text, editing, S.I. Urazaeva – collection and processing of the material, statistical processing, writing the text.]

Информация об авторах [Authors Info]

*Князева Ольга Александровна – д.б.н., доцент, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия. [Olga A. Knyazeva – PhD in Biological of Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.]
SPIN: 3828-3978, ORCID ID: 0000-0002-1753-4784, Researcher ID: V-2621-2018. E-mail: olga_knyazeva@list.ru

Уразаева Сабина Ильясовна – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия. [Sabina I. Urazaeva – Assistant of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.]
SPIN: 9239-6795, ORCID ID: 0000-0002-6417-8671, Researcher ID: V-2626-2018.

Цитировать: Князева О.А., Уразаева С.И. Исследование влияния комплексов ионов 3d-металлов с глюконовой кислотой на синтез цитокинов при экспериментальном иммунодефиците // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №4. С. 459-465. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264459-465

To cite this article: Knyazeva OA, Urazaeva SI. A study of the effect of complexes of 3d-metal ions with gluconic acid on synthesis of cytokines in experimental immunodeficiency. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(4):459-65. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264459-465

Поступила/Received: 28.07.2018
Принята в печать/Accepted: 12.12.2018