DOI: 10.23868/201805007

ИНТЕРЛЕЙКИН-8 СПОСОБЕН ПОДДЕРЖИВАТЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ (МАКРОФАГОВ) ЧЕЛОВЕКА

М.Е. Меняйло[1,2], В.В. Малащенко[1], В.А. Шмаров[1], Н.Д. Газатова[1], О.Б. Мелащенко[1], А.Г. Гончаров[1], Г.В. Селедцова[3], В.И. Селедцов[2]

[1] *Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия*
[2] *Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия*
[3] *Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия*

Interleukin-8 is able to promote pro-inflammatory activity of human monocytes (macrophages)

M.E. Meniailo[1,2], V.V. Malashchenko[1], V.A. Shmarov[1], N.D. Gazatova[1], O.B. Melashchenko[1], A.G. Goncharov[1], G.V. Seledtsova[3], V.I. Seledtsov[2]

[1] *Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia*
[2] *Russian Research Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Moscow, Russia*
[3] *Scientific Research Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia*

e-mail: max89me@yandex.ru

Интерлейкин-8 (IL-8, CXCL8) является одним из основных хемокинов, стимулирующим миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. Цель работы — оценить прямое влияние IL-8 на функциональные свойства активированных липополисахаридом (ЛПС) моноцитов (макрофагов) (Мц (Мф)) человека. CD14$^+$ Мц (Мф) выделяли из мононуклеарных клеток крови (МНК) человека методом позитивной магнитной сепарации. Поверхностные маркеры (CD16, CD119, CD124, CD197) в культуре Мц (Мф) определяли с помощью проточной цитометрии, концентрации IL-10, IL-6, IL-1β и фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) в клеточных супернатантах методом твердофазного иммуноферментного анализа. Показано, что IL-8 заметно снижал количество CD16$^+$ (FcγRIII) клеток среди ЛПС-активированных Мц (Мф). В то же время IL-8 значимо повышал количество клеток, экспрессирующих CD119 (рецептор к IFN-γ) и CD197 (CCR7), снижая при этом количество клеток, несущих CD124 (рецептор к IL-4). Кроме того, IL-8 усиливал секрецию IL-6 и IL-1β активированными макрофагальными клетками, не оказывая при этом существенного влияния на продукцию TNF-α и IL-10. Полученные данные указывают на способность IL-8 непосредственно стимулировать провоспалительную активность макрофагальных клеток.

Ключевые слова: моноцит (макрофаг), интерлейкин-8, воспаление.

Interleukin-8 (IL-8, CXCL8) is one of the main chemokines that stimulates the migration of neutrophils, monocytes and lymphocytes into the inflammatory focus. The aim of this study was to investigate the direct influence of IL-8 on the functionality of human monocytes/macrophages (Mc (Mph)) upon their activation by lipopolysaccharide (LPS). CD14$^+$ cells were isolated from blood mononuclear cells (MNCs) by positive magnetic separation. Surface markers (CD16, CD119, CD124, CD197) in Mc (Mph) cultures were determined by flow cytometry, while IL-10, IL-6, IL-1β and tumor necrosis factor-α (TNF-α) concentrations in cell supernatants by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. IL-8 was found to be capable of significantly reducing the number of CD16$^+$ (FcγRIII) cells among activated Mc (Mph). At the same time, IL-8 detectably increased the number of cells expressing CD119 (receptor to interferon-γ) and CD197 (CCR7), reducing the number of cells carrying CD124 (receptor to IL-4). In addition, IL-8 was able to enhance the secretion of IL-6 and IL-1β by activated Mph cells, without significantly affecting the production of TNF-α and IL-10. The data obtained indicate the ability of IL-8 to directly favor the pro-inflammatory activity of Mph cells.

Keywords: monocyte (macrophage), interleukin-8, inflammation.

Введение

Интерлейкин-8 (IL-8, CXCL8) является одним из основных хемокинов, стимулирующим миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. IL-8 относится к группе CXC хемокинов, состоит из 72 аминокислот, имеет молекулярную массу 8,8 кДа [1, 2]. Моноциты (макрофаги) (Мц (Мф)), фибробласты, лимфоциты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры вырабатывают IL-8 [3, 4]. Рецепторы IL-8 CXCR1 и CXCR2 экспрессируются на лейкоцитах [5, 6]. CXCR1 и CXCR2 являются G-белок-связанными рецепторами, которые участвуют во внутриклеточной сигнальной трансдукции, в результате чего происходит активация фосфолипазы С, которая способствует образованию инозитол-1,4,5-трифосфатной системы вторичных мессенджеров с последующим увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция [5, 7].

IL-8 стимулирует миграцию нейтрофилов и усиливает их функциональную активность посредством как CXCR1, так и CXCR2 [8]. Рецепторы к IL-8 также высоко экспрессируются на Мф [6, 9]. Важно заметить, что Мф являются основными продуцентами IL-8 в иммунной системе. Отсюда, очевидно, что IL-8 должен принимать непосредственное участие в аутокринной регуляции функциональной активности этих клеток. Тем не менее, значимость этой регуляции пока точно не определена. Цель настоящей работы — оценить прямое влияние IL-8 на функциональные свойства Мц (Мф) (CD14$^+$), находящихся под активирующем воздействием бактериального липополисахарада (ЛПС). Для анализа функциональной клеточной активности среди Мц (Мф) определяли количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркеры CD16, CD119, CD124, и CD197, а также оценивали продукцию клетками фактора некроза опухоли-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-10. Выявление экспрессии молекулы CD16 позволяет фенотипически разделить Мц (Мф) на классические (CD14$^+$CD16$^-$) и неклассические (CD14$^+$CD16$^+$) [10]. Экспрессия CD119, CD197 и продукция TNF-α, IL-1β, IL-6 характеризует провоспалительную активность Мф, тогда как экспрессия CD124 и продукция IL-10 ассоциируются с их противовоспалительной активностью [11, 12]. Таким образом, выбранная нами экспериментальная модель позволяет выявить основную направленность функциональных изменений Мц (Мф), происходящих под воздействием IL-8.

Материал и методы

Материалом для исследования служила венозная гепаринизированная кровь, взятая стандартным методом из локтевой вены 14 условно здоровых доноров (мужчин и женщин в возрасте от 21 до 40 лет). Перед забором

крови все доноры подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 7 от 10 марта 2015 г.).

Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли с помощью градиентного центрифугирования на фиколле с плотностью 1,077±0,001 g/ml (Ficoll-Paque Premium, GE Healthcare, США). CD14$^+$-клетки (CD14 — общепринятый маркер Мц (Мф) [13]) получали из МНК методом позитивной магнитной колоночной сепарации (MS Columns, Miltenyi Biotec, Германия) с использованием суперпарамагнитных частиц, конъюгированных с антителами к молекуле CD14 (MicroBeads, Miltenyi Biotec, Германия), согласно инструкции фирмы-производителя. Чистоту и жизнеспособность CD14$^+$-клеток оценивали на проточном цитофлуориметре (Accuri C6, BD Biosciences, США) с применением анти-CD14 антител, конъюгированных с PerCP (eBioscience, США), и раствора пропидиум иодида (PI).

CD14$^+$-клетки культивировали 24 ч. в бессывороточной среде TexMACS (Miltenyi Biotec) в 24-луночных планшетах в концентрации 1,0–1,5×10^6 кл/мл. В качестве активатора использовали бактериальный ЛПС из *Salmonella typhi* (Пирогенал, МЕДГАМАЛ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия) в концентрации 1 мкг/мл для получения наиболее приближенной к природе модели активации макрофагальных клеток [14]. Рекомбинантный IL-8 (Miltenyi Biotec) добавляли в клеточные пробы в концентрациях (0,01; 0,1; 1,0; 10,0 нг/мл) вместе с ЛПС в начале культивирования. Контролем служили только клетки, активированные ЛПС в отсутствие IL-8.

Поверхностные маркеры в клеточных культурах определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре (Accuri C6, BD Biosciences, США) с использованием коктейля моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными метками: CD14-PerCP (eBioscience, США), CD16-FITC, CD119-PE, CD124-APC и CD197-PE/AF488 (BioLegend, США). Настройку цветовой компенсации проводили с помощью одноцветных контролей. Для выставления границ зоны позитива и учета неспецифического связывания использовали неокрашенный контроль и FMO-контроль. Уровень неспецифического фонового сигнала учитывали с помощью изотип контролей (Iso IgG2a, κ — APC, PE, AF488 и Iso IgG1, κ — PE, BioLegend, США).

Концентрации IL-10, IL-6, IL-1β и TNF-α в клеточных супернатантах определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем (Вектор Бест, Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе (ChemWell 2910, Awareness Technology, inc., США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Было сделано по два повтора при исследовании образцов на цитометре и ИФА. Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Анализировали выборку с помощью гипотезы нормальности распределения (Колмогорова-Смирнова). В качестве средневыборочной характеристики использовали медиану (Me), первый и третий квартили (Q1-Q3). Для оценки статистической значимости различий исследуемых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

На рис. 1 представлена стратегия гейтирования, которая позволяла идентифицировать CD14$^+$CD16$^-$ и CD14$^+$CD16$^+$, а также CD14$^+$CD119$^+$, CD14$^+$CD124$^+$ и CD14$^+$CD197$^+$ клетки.

Количество CD14$^+$-клеток, выделенных из крови методом позитивной магнитной сепарации, составляло 98,8% (97,8–99,3), их исходная жизнеспособность — 95,4% (94,0–99,5).

Первоначально мы нашли, что IL-8 не оказывает существенного влияния на жизнеспособность клеток в культуре, и интактные (неактивированные) Мц (Мф) малочувствительны к действию IL-8 (данные не представлены). Однако после активации клеток ЛПС они начинали реагировать на воздействие IL-8. IL-8 заметно снижал количество CD16$^+$-клеток (низкоаффинный Fc-рецептор), среди активированных Мц (Мф) (табл. 1).

Таблица 1. Содержание CD16$^+$, CD119$^+$, CD124$^+$, CD197$^+$ клеток (%) среди активированных Мц (Мф)

Субпопуляция	Активация	Активация+IL-8 нг/мл			
		0,01	0,1	1,0	10,0
CD14$^+$/CD16$^+$	10,5 (4,8–15,3)	7,4* (3,3–10,9)	6,0* (2,7–11,4)	5,9 (3,0–9,1)	5,3 (4,2–11,2)
CD14$^+$/CD119$^+$	80,2 (65,9–88,0)	90,1 (72,9–98,7)	90,7 (63,8–97,9)	90,7 (75,5–98,8)	91,3* (66,1–98,5)
CD14$^+$/CD124$^+$	45,5 (33,9–56,7)	44,7 (33,4–51,6)	44,1 (19,1–49,1)	43,2* (31,2–49,4)	43,1* (31,8–48,0)
CD14$^+$/CD197$^+$	90,7 (63,7–94,4)	97,2* (93,6–98,8)	94,6 (92,5–98,2)	97,1* (93,8–98,9)	97,1* (93,7–98,8)

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде медианы, в скобках первый и третий квартили;
*$p<0,05$ — в сравнении с клетками, активированными ЛПС в отсутствие IL-8 (контроль)

Добавление максимальной концентрации IL-8 (10,0 нг/мл) к ЛПС-активируемым макрофагальным клеткам вызывало заметное увеличение количества клеток, экспрессирующих молекулу CD119 (табл. 1). CD119 является α-цепью рецептора к IFN-γ. Связывание данного рецептора с соответствующим цитокином приводит к классической провоспалительной (M1) активации Мц (Мф) [15, 16].

Под действием двух концентраций IL-8 (1,0 и 10,0 нг/мл) происходило умеренное, но статистически достоверное уменьшение количества активированных CD124$^+$-клеток. Молекула CD124 относится к 1 типу рецепторов IL-4. Связывание этого рецептора с соответствующим лигандом способствует M2 альтернативной активации Мц (Мф), что ослабляет их воспалительную активность [15, 17].

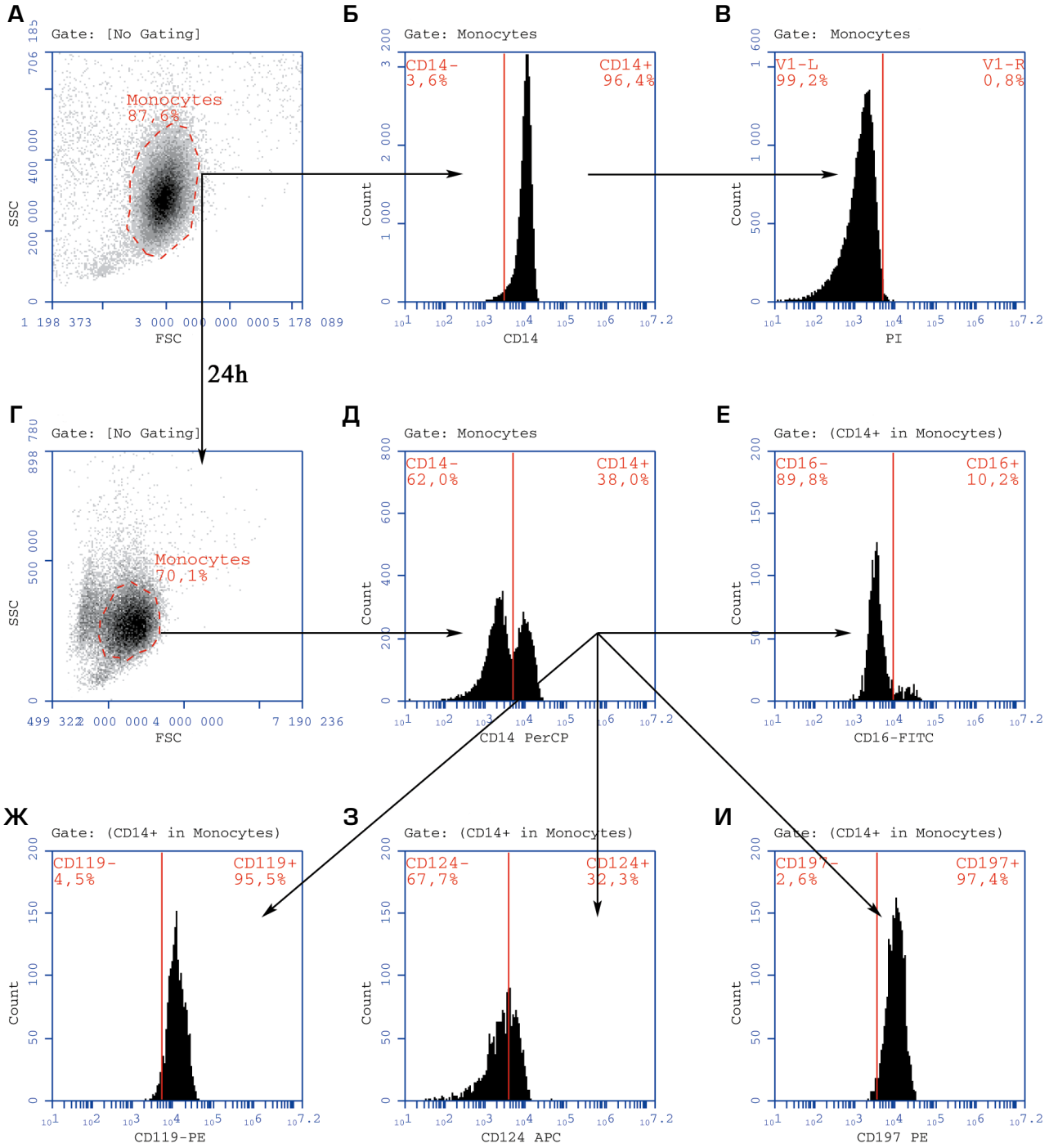

Рис. 1. Алгоритм цитометрического анализа моноцитов (макрофагов) при определении их фенотипа:
А — распределение клеток по прямому (FSC) и боковому (SSC) светорассеянию до инкубации;
Б — содержание CD14$^+$-клеток до инкубации;
В — жизнеспособность клеток, определяемая по окрашиванию PI: зона позитива — мертвые, зона негатива — живые;
Г — распределение клеток по прямому (FSC) и боковому (SSC) светорассеянию после инкубации 24 ч.;
Д — идентификация CD14$^+$ и CD14$^-$-клеток;
Е — содержание CD16$^+$- и CD16$^-$-клеток из CD14-позитивных моноцитов (макрофагов);
Ж — содержание CD119$^+$-клеток среди популяции CD14$^+$-моноцитов (макрофагов);
З — содержание CD124$^+$-клеток среди популяции CD14$^+$-моноцитов (макрофагов);
И — содержание CD197$^+$-клеток среди популяции CD14$^+$-моноцитов (макрофагов)

Кроме того, в макрофагальных культурах IL-8 в двух концентрациях (1,0 и 10,0 нг/мл) вызывал достоверное увеличение содержания CD197$^+$-клеток (табл. 1). CD197 или CCR7 является рецептором к двум хемокиновым лигандам группы С-С, которые выделяются стромальными клетками Т-зон лимфатических узлов. Связывание этих хемокинов с CCR7 на Мц (Мф) вызывает их миграцию в Т-зависимые зоны вторичных лимфоидных органов, где происходит презентация антигена Т-лимфоцитам [12, 18].

Значимое влияние IL-8 на цитокиновую продукцию Мц (Мф) было выявлено только после их активации ЛПС. Молекулы IL-1β и IL-6 являются медиаторами воспалительного ответа, продуцируются активированными Мф, вовлечены в процессы пролиферации, активации и апоптоза лимфоцитов [19]. Было установлено, что

Таблица 2. Продукция цитокинов (пг/мл) активированными макрофагальными клетками

Исследуемый цитокин	Активация	Активация+IL-8 пг/мл			
		0,01	0,1	1,0	10,0
TNF-α	1114,3 (722,2–1586,4)	1223,3 (555,0–1636,0)	1199,9 (806,6–1666,4)	1138,9 (780,3–1723,7)	1136,1 (665,5–1346,7)
IL-1β	390,0 (267,6–631,2)	434,4 (234,0–712,5)	466,2 (266,3–700,4)	498,3 (429,2–800,0)	516,0* (401,6–749,1)
IL-6	14314,0 (9382,5–16584,0)	17850,0* (11856,0–21251,0)	16182,0 (10776,0–20545,0)	15120,0* (12115,0–19545,0)	12554,0 (10212,0–16776,0)
IL-10	126,8 (95,9–152,9)	137,9 (103,1–195,0)	161,7 (96,8–182,0)	149,9 (91,1–166,4)	127,5 (90,2–151,7)

Примечание: *$p<0.05$ — в сравнении с клетками, активированными ЛПС в отсутствие IL-8 (контроль)

IL-8 в максимальной концентрации (10,0 нг/мл) усиливает продукцию IL-1β активированными Мц (Мф). В концентрациях 0,01 и 1,0 нг/мл IL-8 также вызывает повышение секреции IL-6. При этом IL-8 не оказывает существенного влияния на продукцию TNF-α и IL-10 (табл. 2).

Обсуждение

Согласно современным представлениям, Мц (Мф) можно разделить на 3 субпопуляции: классические ($CD14^+CD16^-$), неклассические ($CD14^{++}CD16^+$) и переходные ($CD14^+CD16^{++}$). В некоторых случаях, субпопуляции неклассических и переходных объединяют в одну субпопуляцию ($CD14^+CD16^+$) [10]. CD16 (FcγRIII) обеспечивает вовлечение иммунокомпетентных клеток в процесс антителозависимой цитотоксичности. На основе полученных нами данных, можно предполагать, что провоспалительный эффект IL-8, по-видимому, не связан с усилением экспрессии на Мц (Мф) низкоаффинных рецепторов к Fc фрагменту IgG.

В сравнении с дендритными клетками, Мф являются менее дифференцированными клетками, и должны быть подвержены влиянию цитокинового/хемокинового микроокружения в большей степени. При культивировании in vitro в разных условиях, Мф могут дифференцироваться в классически активированные M1 и альтернативно активированные M2 Мф, а также дендритные клетки [10, 20]. M1 Мф генерируются под воздействием цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа и микробных продуктов. Эти Мф продуцируют активные формы азота (NO) и TNF-α. Они способны разрушать внутриклеточные патогены и обладают противоопухолевой цитодеструктивной активностью [21]. M2 макрофаги генерируются под воздействием цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2 типа, и глюкокортикоидами [22]. Они вырабатывают IL-10, трансформирующий ростовой фактор-β (transforming growth factor-β, TGF-β) и аргиназу (arginase-1, Arg1). Эти клетки эффективны в борьбе с внеклеточными патогенами. Важная особенность альтернативно активированных Мф — их способность стимулировать неоангиогенез и поддерживать регенеративные процессы в организме [21].

Согласно данным, представленным в настоящей работе, IL-8, добавленный в культуру в максимальной концентрации (10,0 нг/мл) заметно увеличивал содержание среди ЛПС-активированных Мф количество клеток, экспрессирующих рецептор к IFN-γ, и снижал содержание клеток, экспрессирующих рецептор к IL-4. Полученные результаты указывают на способность IL-8 поддерживать классическую активацию Мф. Поскольку Мф являются основными продуцентами IL-8 в иммунной системе, мы полагаем, что в ближайшем микроокружении Мф концентрация IL-8 может быть достаточно высокой и, следовательно, он играет значимую роль в аутокринном поддержании провоспалительной макрофагальной активности.

Ранее было показано, что классическая активация Мф характеризуется повышенной экспрессией CCR7 [23]. Мы обнаружили, что IL-8 способен увеличивать среди Мф содержание $CD197^+$-клеток. Таким образом, IL-8 может содействовать миграции вовлеченных в иммуногенез макрофагальных клеток в лимфоидные органы и, тем самым, способствовать генерализации и интенсификации адаптивных иммунных процессов.

В своей модели мы выявили лишь статистически незначимую тенденцию IL-8 повышать макрофагальную продукции TNF-α. Более значимый прирост был, однако, отмечен со стороны секреции IL-1β и IL-6, цитокинов, которые наряду с IL-8 вовлечены в аутокринную регуляцию функциональной активности Мф. Следует учесть, что в наших экспериментах эндогенная продукция IL-8 ЛПС активированными макрофагальными клетками могла несколько смазывать эффекты экзогенного IL-8 как на экспрессию мембранных молекул, так и на продукцию цитокинов.

Таким образом, миграционная и функциональная активность активированных Мф может находиться под непрерывным регуляторным влиянием IL-8. Не только сами Мф, но и взаимодействующие с ними Т-клетки могут быть продуцентами IL-8 [24]. Стимуляция продукции IL-8 иммунокомпетентными клетками обычно ассоциируется с повышением активности транскрипционного фактора NF-κB и в ряде случаев может быть следствием развития аутоиммунных расстройств [25]. Не исключено, что инактивация (или конкурентная блокада) IL-8 была бы более эффективна, в сравнении с инактивацией других провоспалительных цитокинов в сдерживании, как макрофагального воспаления, так и патологических иммунных реакций, приводящих к разрушению тканей и органов.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках госзадания Минобрнауки РФ № 20.5562.2017/8.9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. Neurooncol. 2005; 7(2): 122–33.

2. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А. и соавт. Прямое влияние интерлейкина-8 на активацию Т-клеток. Российский иммунологический журнал 2016; 10(2): 174–8.

3. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. J. periodontol. 1993; 64(5): 456–60.
4. Hedges J.C., Singer C.A., Gerthoffer W.T. Mitogen-activated protein kinases regulate cytokine gene expression in human airway myocytes. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2000; 23(1): 86–94.
5. Casilli F., Bianchini A., Gloaguen I. et al. Inhibition of interleukin-8 (CXCL8/IL-8) responses by repertaxin, a new inhibitor of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2. Biochem. Pharmacol. 2005; 69(3): 385–94.
6. Segerer S., Henger A., Schmid H. et al. Expression of the chemokine receptor CXCR1 in human glomerular diseases. Kidney int. 2006; 69(10): 1765–73.
7. Nasser M.W., Raghuwanshi S.K., Grant D.J. et al. Differential activation and regulation of CXCR1 and CXCR2 by CXCL8 monomer and dimer. J. Immunol. 2009; 183(5): 3425–32.
8. de Oliveira S., Rosowski, E.E., Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. Nat. Rev. Immunol. 2016; 16(6): 378–91.
9. Jacobs J.P., Ortiz-Lopez A., Campbell J.J. et al. Deficiency of CXCR2, but not other chemokine receptors, attenuates autoantibody-mediated arthritis in a murine model. Arthritis Rheum. 2010; 62(7): 1921–32.
10. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. Blood 2010; 116(16): e74–e80.
11. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. Front. immunol. 2014; 5: 514.
12. Allaire M.A., Tanne B., Côte S.C. et al. Prostaglandin E2 does not modulate CCR7 expression and functionality after differentiation of blood monocytes into macrophages. Int. J. Inflam. 2013; 2013: 918016.
13. Yang J., Zhang L., Yu C. et al. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. Biomark. Res. 2014; 2(1): 1.
14. Kitchens R. Role of CD14 in cellular recognition of bacterial lipopolysaccharides. Chem. Immunol. 2000; 74: 61–82.
15. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000 Prime Rep. 2014; 6(13.10): 12703.
16. Tau G., Rothman P. Biologic functions of the IFN-γ receptors. Allergy 1999; 54(12): 1233–51.
17. Nelms K., Keegan A.D., Zamorano J. et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. Annu. Rev. Immunol. 1999; 17(1): 701–38.
18. Junt T., Scandella E., Foster R. et al. Impact of CCR7 on priming and distribution of antiviral effector and memory CTL. J. Immunol. 2004; 173(11): 6684–93.
19. Duque G.A., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. Front. Immunol. 2014; 5: 491
20. Rey-Giraud F., Hafner M., Ries C.H. In vitro generation of monocyte-derived macrophages under serum-free conditions improves their tumor promoting functions. PloS one 2012; 7(8): e42656.
21. Seledtsov V.I., Seledtsova G.V. A balance between tissue-destructive and tissue-protective immunities: a role of toll-like receptors in regulation of adaptive immunity. Immunobiology 2012; 217(4): 430–5.
22. Muraille E., Leo O., Moser M. TH1/TH2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? Front. Immunol. 2014; 5, 603.
23. Zhang Z., Song L., Maurer K. et al. Monocyte polarization: the relationship of genome-wide changes in H4 acetylation with polarization. Genes Immun. 2011; 12(6): 445–56.
24. Gesser B., Deleuran B., Lund M. et al. Interleukin-8 induces its own production in CD4+ T lymphocytes: a process regulated by interleukin 10. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995; 210(3): 660–9.
25. Brown K.D., Claudio E. The roles of the classical and alternative nuclear factor-kappa B pathways: potential implications for autoimmunity and rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther. 2008; 10(4): 212.

Поступила: 11.05.2017