© Чекнёв С.Б., 2021

Чекнёв С.Б.

Белки γ -глобулиновой фракции, хелатирующие катионы металлов, в физиологической иммунорегуляции. Сонаправленное действие меди и цинка

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

В работе обобщаются результаты исследований, свидетельствующие в пользу предположения о том, что в условиях любого тканевого повреждения или воспаления белки γ -глобулиновой фракции хелатируют из периглобулярного пространства умеренные молярные избытки катионов металлов. Хелатируемые белками γ -глобулиновой фракции и локализуемые в молекулах антител общими группами сайтов связывания катионы меди и цинка вызывают сходные изменения эффекторных свойств γ -глобулинов, проявляющиеся сонаправленным изменением клеточных функций в ответ на активацию Fc-рецепторов клетки трансформированными металлом белками. При этом на уровне первичного тканевого повреждения или воспаления связывающие молярные избытки катионов меди и цинка γ -глобулины реализуют общие свойства, поддерживают определенную напряженность клеточного иммунитета и исключают возможность повреждения собственных неизмененных клеток организма, усиливая выработку оппозитных по функциональному потенциалу цитокинов.

Ключевые слова: γ -глобулины; катионы металлов; хелатирование; сонаправленное действие

Статья получена 09.06.2021. Принята в печать 17.08.2021.

Для цитирования: Чекнёв С.Б. Белки γ -глобулиновой фракции, хелатирующие катионы металлов, в физиологической иммунорегуляции. Сонаправленное действие меди и цинка. Иммунология. 2021; 42 (5): 546–551. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-546-551>

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Минздрава России «Механизмы регуляции врожденного и адаптивного противоинфекционного иммунитета» от 18 февраля 2015 г. (государственная регистрация №115030470028).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Чекнёв Сергей Борисович –
доктор медицинских наук,
заместитель директора
по научной работе
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: cheknev@gamaleya.org
<http://orcid.org/0000-0002-9512-7148>

Cheknev S.B.

The proteins of γ -globulin fraction binding metal ions, in physiological immune regulation. Mutual action of copper and zinc

N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russian Federation

Abstract

The data are summarized in the paper concerning possibility of chelation by proteins of human γ -globulin fraction of slow molar excess of metal ions from their periglobular space during tissue damages or inflammation. Copper and zinc ions bound by γ -globulin fraction proteins and localized within antibodies molecules by common groups of their binding sites cause similar changes of effector properties of γ -globulins that similarly shift cell functions in response to Fc receptor activation by the proteins transformed with metal binding. During tissue damages or inflammation the proteins of γ -globulin fraction chelating the slow molar

For correspondence
Sergey B. Cheknev – MD, PhD,
Deputy Director for Science,
N.F. Gamaleya NRCM
of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: cheknev@gamaleya.org
<http://orcid.org/0000-0002-9512-7148>

excess of copper and zinc ions exert mutual effector properties, support induction of cellular immunity, and simultaneously exclude pathological reactions towards own normal human cells by enhancing production of functionally opposite cytokines.

Keywords: γ -globulins; metal ions; chelation; mutual action

Received 09.06.2021. Accepted 17.08.2021.

For citation: Cheknev S.B. The proteins of γ -globulin fraction binding metal ions, in physiological immune regulation. Mutual action of copper and zinc. *Immunologiya*. 2021; 42 (5): 546–551. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-546-551> (in Russian)

Funding. The study was performed in the frame of State task of the Ministry of Health of the Russian Federation «Mechanisms of regulation of natural and adaptive anti-infectious immunity» dated February 18, 2015 (state registration N115030470028).

Conflict of interests. Author declares no conflict of interests.

Введение

Продолжая обобщение и анализ результатов, полученных в рамках формирования новых представлений о месте и роли катионов металлов в физиологической иммунорегуляции и контроле клеточных функций, осуществляемых посредством конформационных преобразований связывающих металл белков γ -глобулиновой фракции, что сообщает этим белкам новые эффектор-ные свойства в отношении лимфоцитов человека [1], перейдем к рассмотрению закономерностей и особенностей взаимодействий, реализующихся в условиях хелатирования белком умеренного молярного избытка катионов меди (Cu^{2+}) и цинка (Zn^{2+}).

Возможность такого хелатирования определяется экспрессией молекулами белков γ -глобулиновой фракции нескольких групп неэквивалентных и зависимых друг от друга сайтов связывания металла, различающихся пространственной локализацией, константами связывания катионов и заполняемых металлом последовательно, по мере увеличения количества уже присоединенных Cu^{2+} или Zn^{2+} [1, 2]. Динамическое состояние молекулы белка, связывающей умеренный молярный избыток ионов металла и трансформируемой прежде всего по своему Fc-фрагменту, возникает как реализация распределения катионов по внешним и внутриглобулярным, исходно доступным и получившим возможность служить доступными для присоединения катионов в ходе текущего конформационного преобразования сайтам связывания Zn^{2+} или Cu^{2+} [1, 2].

В отличие от эквимольного связывания, реализуемого как событие случайное и предсказуемое в физиологическом обмене металлом лишь в вероятностных категориях, поскольку локализовать топiku присоединения сложной белковой молекулой отдельных, единичных катионов металла достаточно сложно [1, 3], умеренный молярный избыток Cu^{2+} или Zn^{2+} более прогнозируем с позиций результата его взаимодействия с молекулой белка. Степень компактизации или декомпактизации белковой глобулы, повышения ее конформационной жесткости или пластичности в условиях возникновения новой пространственной конфигурации будет определяться уже не отдельными металлосвязывающими сай-

тами, а группой или группами сайтов, присоединивших катионы, участком или участками аминокислотной последовательности, трансформированными связыванием ионов металла. Динамическое состояние такой структуры с необходимостью будет характеризоваться более высокой стабильностью как с точки зрения гидродинамических показателей, так и в плане реализации эффекторных функций в отношении клеток человека.

Аналогично тому, как физиологическая иммунорегуляция осуществляется в условиях постоянной возможности нахождения в циркуляции или появления в микроокружении молекул белков γ -глобулиновой фракции отдельных катионов Cu^{2+} или Zn^{2+} , доступных для хелатирования белком и реализации последующих конформационных преобразований γ -глобулинов [1], процессы обмена металлом в нормальных межмолекулярных или межклеточных взаимодействиях определяют физиологические возможности для появления или нахождения в локальном окружении молекулы белка умеренных молярных избытков металла.

Хорошо известно, что любое тканевое повреждение или воспаление сопровождается высвобождением из α -гранул тромбоцитов значительных количеств свободного Zn^{2+} , существенно повышающих локальную концентрацию металла. Активация в этих условиях протеолитических ферментов поверхности клеток может способствовать выходу из медь-содержащих белков значительных количеств Cu^{2+} .

В контексте общей иммунорегуляции хелатирующий молярные избытки металла белок, обретающий более высокую, чем в режиме эквимольного связывания катионов, степень гидродинамической стабильности и конформационной устойчивости в ходе межмолекулярных или лиганд-рецепторных взаимодействий, будет реализовать более высокие уровни клеточных ответов, которые, в свою очередь, должны предполагать включение более эффективных механизмов рационального ограничения, нежели основанные на реципрокном воздействии белков γ -глобулиновой фракции, трансформированных эквимольным связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} , на выработку отдельных иммунорегуляторных цитокинов [1].

Металлокомплексы белков γ -глобулиновой фракции, образованные с катионами меди и цинка, в индукции выработки фактора некроза опухоли α

Как показано на рис. 1, трансформированные связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} белки γ -глобулиновой фракции усиливают выработку клетками крови человека фактора некроза опухоли α (ФНО α), одного из ключевых провоспалительных цитокинов, реализующего функциональную активность преимущественно в ходе продуктивной фазы ответа и во многом определяющего степень развертывания воспалительных реакций.

Металлокомплексы γ -глобулина индуцируют продукцию раннего ФНО α (24 ч инкубации клеток) в количествах, превосходящих эффекты контрольных белков и изолированных Cu^{2+} или Zn^{2+} и достигающих концентрации 110 пг/мл в случае Zn^{2+} и 130 пг/мл в случае Cu^{2+} [4]. В динамике наблюдения действие хелатирующих

Рис. 1. Индукция выработки фактора некроза опухоли α (ФНО α) металлокомплексами γ -глобулина

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс – время инкубации, ч; по оси ординат – концентрация цитокина за вычетом эффектов контрольного γ -глобулина, усл. ед; линия 1 и светлые кружки – γ -глобулин с Cu^{2+} ; линия 2 и темные кружки – γ -глобулин с Zn^{2+} .

Рис. 2. Индукция выработки интерлейкина-10 (ИЛ-10) металлокомплексами γ -глобулина

металл белков реализуется на уровне промежуточного (48 ч индукции) и пролонгируется до уровня позднего (72 ч инкубации клеток) ответа [4], поддерживая тем самым в культуре клеток определенное количество ФНО α на протяжении всего срока наблюдения (см. рис. 1).

Полагая при этом, что трансформированные присоединением Cu^{2+} и Zn^{2+} белки будут характеризоваться различающимися константами связывания их Fc-фрагментов с Fc-рецепторами клетки, можно определить расчетное содержание ФНО α в микроокружении клетки как эффект кумуляции ответов на действие металлокомплексов, образованных белками γ -глобулиновой фракции с Cu^{2+} и Zn^{2+} . На пике раннего ответа оно составит до 240 пг/мл и будет свидетельствовать о формировании в клеточной культуре и поддержании в динамике наблюдения выраженного провоспалительного статуса (см. рис. 1 и работу [4]).

Металлокомплексы белков γ -глобулиновой фракции, образованные с катионами меди и цинка, в индукции выработки интерлейкина-10

Как показано на рис. 2, трансформированные связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} белки γ -глобулиновой фракции усиливают выработку клетками крови человека интерлейкина (ИЛ)-10, определяющего дифференцировку Th2-лимфоцитов, тормозящего реакции I типа иммунного ответа, ослабляющего эффекты ФНО α и способного предотвращать избыточную активацию аутореактивных эффекторов в условиях развития воспалительных реакций.

Металлокомплексы γ -глобулина индуцируют продукцию ИЛ-10 в ранние (24 ч инкубации клеток), промежуточные (48 ч) и поздние (72 ч инкубации) сроки наблюдения в количествах, превосходящих уровни при действии контрольных белков и изолированных Cu^{2+} или Zn^{2+} и достигающих на пике позднего ответа концентрации почти 70 пг/мл в случае Zn^{2+} и почти 60 пг/мл в случае Cu^{2+} [5]. В культуре клеток при этом постоянно поддерживается определенное, нарастающее к поздним срокам содержание ИЛ-10, достигающее на пике позднего ответа, с учетом возможности реализации эффекта кумуляции (см. выше), концентрации порядка 130 пг/мл [5]. На рис. 2 хорошо заметно, что в системе продукции ИЛ-10 хелатирующие Cu^{2+} и Zn^{2+} γ -глобулины ориентированы на взаимную компенсацию в случае недостаточности эффекта индукции.

Следовательно, в присутствии трансформированных связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} белков γ -глобулиновой фракции в микроокружении клеток в результате усиленной выработки ИЛ-10 создается и поддерживается активное противовоспалительное состояние, предотвращающее возможность воспалительного повреждения собственных клеток организма в условиях развертывания форсированных воспалительных реакций (см. рис. 2 и работу [5]).

Если при этом наиболее выраженное усиление выработки ФНО α реализуется на уровне раннего ответа

и связано с инициацией воспаления (см. рис. 1 и работу [4]), то продукция ИЛ-10, нарастающая к поздним срокам индукции, относит эффекты металлокомплексов γ -глобулина к стадии разрешения воспаления и торможения воспалительных реакций, в реализации которой выработка ФНО α будет активно ослабляться (см. рис. 2 и работу [5]).

Структурные основы сонаправленного действия катионов меди и цинка – общая группа сайтов связывания

В наших исследованиях сонаправленное действие Cu^{2+} и Zn^{2+} реализовалось не только на уровне выработки оппозитных цитокинов, но и в реакциях индукции, в основном сопровождавшихся оппозитным действием катионов, транслируемым реципрокными эффектами связавших их и трансформированных ими γ -глобулинов.

В реакциях раннего ответа белки γ -глобулиновой фракции, присоединившие Zn^{2+} , а в реакциях позднего ответа – Cu^{2+} , усиливают выработку клетками крови человека ИЛ-18 [6]. В поздних реакциях γ -глобулины, конформационно преобразованные связыванием Cu^{2+} или Zn^{2+} , усиливают выработку интерферона- α [7] и ослабляют индукцию ИЛ-1 β [8].

В основе этих эффектов, как и сонаправленной регуляции γ -глобулинами, трансформированными связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} , ФНО α и ИЛ-10, лежит способность ионов металлов хелатироваться, в зависимости от содержания катионов в периглобулярном пространстве, на одни и те же свободные и доступные для контакта сайты связывания, вызывая сходные конформационные преобразования и иммунохимические изменения [9].

Антигенная характеристика γ -глобулинов, специфически присоединивших 6 Cu^{2+} и 12 Zn^{2+} на молекулу белка, в «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа (ИФА) – Zn^{2+} в 2 раза больше, чем Cu^{2+} – обнаруживает, что линеаризованная и спрямленная концентрационная зависимость реакции с антителами к IgG человека у трансформированного связыванием Zn^{2+} белка круто пересекает параллельные линии контрольного и преобразованного присоединением Cu^{2+} γ -глобулина [9]. «Сэндвич»-вариант ИФА с белками, специфически присоединившими 8 Cu^{2+} и 4 Zn^{2+} на молекулу (Cu^{2+} в 2 раза больше, чем Zn^{2+}), демонстрирует, что соответствующая концентрационная зависимость у трансформированного связыванием уже Cu^{2+} γ -глобулина пересекает параллельные линии контрольного и преобразованного присоединением Zn^{2+} белков [9]. Она пересекает их под меньшим углом наклона, поскольку Cu^{2+} , в отличие от Zn^{2+} , не повышает степень конформационной жесткости белковой глобулы [10].

Как известно, будучи по своей природе полидентатными лигандами, белки формируют структуру глобулы с участием координационных связей с ионами металлов. Они присоединяют металлы, стабилизирующие малые домены молекулы и контролирующие локальную

конформацию, и обнаруживают вследствие образования координационных связей с металлами принципиально новые свойства. Во многом это происходит потому, что связывание катиона металла включает серию перекрестных реакций, сокращающих число приемлемых конформаций и одновременно приводящих к формированию выступов и гребней, облегчающих взаимодействие белка с другими макромолекулами [11].

В физиологических условиях эквивалентного связывания γ -глобулинами Cu^{2+} и Zn^{2+} образующиеся металлокомплексы проявляют в отношении активности клеток крови человека оппозитные свойства [1]. Большой, чем у Zn^{2+} , радиус Cu^{2+} , менее концентрированный заряд, меньшая химическая стабильность, более высокая способность к комплексообразованию, формирование не образуемых Zn^{2+} планарных комплексов и участие в окислительно-восстановительных реакциях, в которые Zn^{2+} оказывается не вовлекаемым, превалирующая активность Cu^{2+} на внешних связях белковой глобулы и тропность Zn^{2+} к внутриглобулярным сайтам связывания – создают основу реализации белками γ -глобулиновой фракции, трансформированными связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} , реципрокных эффектов в клеточных системах [1, 2, 10, 11].

Вместе с тем сохраняющие высокое сходство электронных конфигураций, имеющие достаточно близкие ионные радиусы, реализующие одинаковую геометрию окружения лигандами, способные к образованию комплексов с сайтами, содержащими кислород, азот или серу, демонстрирующие близкую устойчивость координационных соединений с биолигандами и высокую аффинность взаимодействия с белками Cu^{2+} и Zn^{2+} проявляют принципиально сходные свойства в динамике взаимодействия и связывания с белками γ -глобулиновой фракции [9, 11].

Эта динамика характеризуется одинаковой последовательностью конформационных событий, совпадающей локализацией структурных перестроек, наличием для каждого катиона нескольких групп неэквивалентных и зависимых друг от друга сайтов связывания металла, сходными оптическими и иммунохимическими эффектами [2]. Последние указывают на отсутствие условий для экспрессии молекулой связавшего ионы металла белка новых антигенных детерминант и формирования новой антигенной специфичности белковой глобулы, которая могла бы индуцировать в организме выработку антител к собственному, связавшему металл и трансформированному этим связыванием γ -глобулину [2, 9].

Вся совокупность результатов наших исследований свидетельствует о том, что белки γ -глобулиновой фракции всегда, вне зависимости от условий эксперимента и концентрационных соотношений в растворе, связывают то или иное количество катионов металлов. Сказанное означает, что γ -глобулины циркулируют в плазме крови в таком конформационном состоянии и с такими структурными характеристиками поверхности молекулы белка, которые формируют возможности

хелатирования любого катиона, оказывающегося в периглобулярном пространстве, не ограниченные строгой специфичностью реакции.

Такую специфичность, действительно, представить себе довольно трудно, поскольку она с необходимостью была бы связана с категориями доступности сайтов связывания для хелатируемых катионов металлов. Последняя, в свою очередь, не может определяться свойствами катионов, а происходит исключительно из локальных структурных особенностей макромолекулы, организующей участки связывания, способные в принципе хелатировать металл. Отсутствие структурной специфичности по металлу правомочно относить ко всем участвующим в присоединении катионов образованиям молекулы белка – разветвленным антеннам вар-фракции олигосахаридов шарнирной области, металлосвязывающим участкам первичной аминокислотной последовательности, сиаловым кислотам, моно- и дисахаридам поверхности глобулы, свободным остаткам цистеина, не задействованным на образование межцепевых дисульфидных связей [1, 9].

Одновременно, трудно себе представить нахождение в физиологическом микроокружении γ -глобулина одинаковых количеств свободных Cu^{2+} и Zn^{2+} , когда категории специфичности и доступности могли бы реально определять преимущество одних катионов перед другими в их естественной конкуренции за места связывания на поверхности или внутри белковой глобулы.

С учетом сказанного, а также принимая во внимание результаты приведенных в работе оптических и иммунохимических исследований, остается полагать, что топика и динамика хелатирования ионов металла, определяющие последующие конформационные преобразования молекулы белка и изменения ее эффекторных функций в отношении клеток крови человека, зависят от конкретных условий микроокружения и общей конформации белковой глобулы, создающих возможность

хелатирования Cu^{2+} на сайты, относимые нами по результату реакции к сайтам связывания Zn^{2+} , а Zn^{2+} – на сайты связывания Cu^{2+} с естественной последующей реализацией сходных структурных эффектов и индукцией совпадающих клеточных ответов в присутствии трансформированных связыванием Cu^{2+} и Zn^{2+} белков γ -глобулиновой фракции [2, 9].

Обобщая изложенное, можно обоснованно заключить, что в условиях первичного тканевого повреждения или воспаления, реализующихся возможностью нахождения в локальном микроокружении γ -глобулинов умеренного молярного избытка катионов Cu^{2+} или Zn^{2+} , ионы металлов хелатируются белком на общие группы сайтов связывания и вызывают сходные конформационные преобразования белковой глобулы, транслируемые сопоставленными ответами клеток крови на действие трансформированных связыванием этих катионов белков γ -глобулиновой фракции [4, 5].

При этом, если базальные, физиологические уровни реагирования, определяющие случайный характер связывания отдельных катионов Cu^{2+} и Zn^{2+} , предполагают реализацию процессов индукции клеточных ответов и их ограничение на основе оппозитного действия катионов на выработку ключевых иммуоактивных цитокинов, в условиях форсированных реакций и хелатирования белком умеренных молярных избытков катионов с вовлечением уже не отдельных сайтов, а участков (групп сайтов) связывания ионов металла, индукция ответа клетки и ее рациональное ограничение происходят на основе сопоставленного действия трансформированных присоединением катионов Cu^{2+} и Zn^{2+} белков на выработку оппозитных по своему функциональному потенциалу цитокинов.

Благодарности. Автор выражает признательность научным сотрудникам Е.И. Востровой и М.А. Сарычевой за помощь, оказанную при подготовке рукописи к печати.

■ Литература

1. Чекнёв С.Б. Белки γ -глобулиновой фракции, хелатирующие катионы металлов, в физиологической иммунорегуляции. Оппозитные эффекты меди и цинка. Иммунология. 2021; 42 (3): 293–300. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-293-300>
2. Чекнёв С.Б., Бабаева Е.Е., Голуб А.Е., Денисова Е.А., Воробьева У.А. Эффекты меди и цинка при связывании с человеческим сывороточным γ -глобулином. Медицинская иммунология. 2006; 8 (5–6): 615–22.
3. Чекнёв С.Б., Бабаева Е.Е., Денисова Е.А., Воробьева У.А., Монгуш Э.М. Антигенная специфичность образцов человеческого сывороточного γ -глобулина, полученных в условиях эквивалентного связывания катионов меди и цинка. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; 143 (2): 170–4.
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. 2012; 154 (12): 726–9.
5. Чекнёв С.Б., Апресова М.А., Ефремова И.Е., Писковская Л.С., Бабаянц А.А. Участие металлокомплексов γ -глобулина в регуляции выработки ИЛ-10. Иммунология. 2013; 34 (4): 189–93.
6. Чекнёв С.Б., Апресова М.А., Ефремова И.Е., Бабаянц А.А. Выработка ИЛ-18 в присутствии металлокомплексов γ -глобулина. Медицинская иммунология. 2013; 15 (1): 13–20.
7. Чекнёв С.Б., Бабаянц А.А., Ефремова И.Е., Писковская Л.С. Выработка позднего ИФН- α , индуцированного белками γ -глобулиновой фракции плазмы крови и их металлокомплексами. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010; 150 (12): 666–9.
8. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Писковская Л.С., Юшковец Е.Н., Бабаянц А.А. Определение ИЛ-1 β , вырабатываемого клетками крови человека в присутствии белков γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексов. Медицинская иммунология. 2010; 12 (6): 497–502.
9. Чекнёв С.Б., Денисова Е.А., Бабаева Е.Е., Воробьева У.А., Монгуш Э.М. Конформационное состояние и антигенные характеристики γ -глобулина человека, модифицированного связыванием катионов меди и цинка. Иммунология. 2007; 28 (5): 274–80.
10. 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; 2 [11 (1)]: 55–62.
11. Чекнёв С.Б. Сопоставление эффектов меди и цинка в условиях их взаимодействия с человеческим сывороточным γ -глобулином. Иммунология. 2006; 27 (4): 212–5.

■ References

1. Cheknev S.B. The proteins of γ -globulin fraction, that bind metal ions, in physiological immune regulation. Opposite effects of copper and zinc. *Immunologiya*. 2021, 42 (3): 293–300. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-293-300> (in Russian)
2. Cheknev S.B., Babaeva E.E., Golub A.E., Denisova E.A., Vorob'eva U.A. The effects of copper and zinc ions during their binding with human serum γ -globulin. *Meditinskaya immunologiya*. 2006; 8 (5–6): 615–22. (in Russian)
3. Cheknyov S.B., Babaeva E.E., Denisova E.A., Vorob'eva U.A., Mongush E.M. Antigenic specificity of human serum γ -globulin samples obtained under conditions of equimolar binding of copper and zinc cations. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2007; 143 (2): 210–3. (in Russian)
4. Cheknev S.B., Efremova I.E., Apresova M.A., Babayants A.A. Induction of TNF- α production by metal complexes of γ -globulin fraction proteins and copper and zinc cations. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 154 (6): 758–61. (in Russian)
5. Cheknev S.B., Apresova M.A., Efremova I.E., Piskovskaya L.S., Babayanz A.A. Involvement of the γ -globulin metal complexes in regulation of the interleukin-10 production. *Immunologiya*. 2013; 34 (4): 189–93. (in Russian)
6. Cheknev S.B., Apresova M.A., Efremova I.E., Babayants A.A. Production of IL-18 in presence of metal- γ -globulin complexes. *Meditinskaya immunologiya*. 2013; 15 (1): 13–20. (in Russian)
7. Cheknev S.B., Babayants A.A., Efremova I.E., Piskovskaya L.S. Production of late IFN- α induced by plasma γ -globulin fraction proteins and their metal complexes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011; 150 (6): 722–4. (in Russian)
8. Cheknev S.B., Efremova I.E., Piskovskaya L.S., Yushkovets E.N., Babajanz A.A. Detection of IL-1 β produced by human blood cells in response to proteins from γ -globulin fraction and their complexes with metals. *Meditinskaya immunologiya*. 2010; 12 (6): 497–502. (in Russian)
9. Cheknev S.B., Denisova E.A., Babaeva E.E., Vorob'eva U.A., Mongush E.M. Conformational state and antigen characteristics of human γ -globulin modified by binding the copper and zinc ions. *Immunologiya*. 2007; 28 (5): 274–80. (in Russian)
10. Cheknev S.B., Efremova I.E., Denisova E.N., Yushkovets E.N. Immuno-enzyme analysis of the γ -globulin which has bound metal ions, at the low samples concentrations. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2008; 2 [11 (1)]: 55–62 (in Russian)
11. Cheknev S.B. Comparison of the copper and zinc effects during interaction of the metals with human serum γ -globulin. *Immunologiya*. 2006; 27 (4): 212–5. (in Russian)

Сведения об авторе

Чекнёв Сергей Борисович – д-р мед. наук, зам. директора по научной работе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: cheknev@gamaleya.org
<http://orcid.org/0000-0002-9512-7148>

Author's information

Sergey B. Cheknev – MD, PhD, Deputy Director for Science, N.F. Gamaleya NRCM of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: cheknev@gamaleya.org
<http://orcid.org/0000-0002-9512-7148>