

**С.С. Бондарь¹, И.В. Терехов*², В.С. Никифоров³,
В.К. Парфенюк⁴, Н.В. Бондарь⁵**



¹ — Калужская областная клиническая больница, Калуга, Россия

² — Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет», Саратов, Россия

⁵ — ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия

РОЛЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ SOCS2 В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

S.S. Bondar¹, I.V. Terekhov*², V.S. Nikiforov³, V.K. Parfenyuk⁴, N.V. Bondar⁵

¹ — Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

² — Kaluga State University, Kaluga, Russia

³ — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ — Saratov State Medical University, Saratov, Russia

⁵ — Orel State University, Orel, Russia

The Role of SOCS2 Cytokine Signaling Suppressor in the Regulation of Pro-Inflammatory Activity of Whole Blood Cells after Lower Respiratory Tract Infection

Резюме

Цель исследования — изучение взаимосвязи содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови при пневмонии и у практически здоровых лиц супрессора цитокиновой сигнализации 2 (SOCS2) с продукцией цитокинов (ФНО α , TGF β , ИФН α , ИФН β , ИФН γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17A, РАИЛ-1, RANTES) и отдельными факторами NF- κ B и JAK/STAT-сигнальных путей (NF- κ B2, p65, p50, STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6). **Материалы и методы исследования.** Материалом исследования служили мононуклеарные клетки, выделяемые из образцов венозной крови, а также плазма крови практически здоровых лиц и больных пневмонией. В ядерно-цитоплазматических лизатах мононуклеарных клеток крови методом иммуноферментного анализа оценивали концентрацию компонентов ядерного фактора транскрипции NF- κ B: p65, p50, NF- κ B2, факторов STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6, протеина SOCS2. Также определяли концентрацию ФНО α , ИЛ-1 β , TGF β , ИФН α , ИФН β , ИФН γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, РАИЛ-1, RANTES. **Результаты** проведенного исследования свидетельствуют о том, что стадия реконвалесценции пневмонии сопровождается дисрегуляцией продукции основных провоспалительных цитокинов, проявляющейся снижением уровня ФНО α , TGF β , RANTES, ИЛ-4, ИЛ-17A, ИФН β , ИФН γ и повышением продукции ИЛ-2 и ИФН α . На этом фоне отмечено снижение фосфорилирования факторов STAT3 и STAT4, а также снижение содержания в МНК протеинов p50 и p65. Указанные изменения ассоциировались с повышенным содержанием в МНК фактора SOCS2. Проведенный анализ показал, что повышение содержания в МНК SOCS2 от минимального уровня, определяющегося концентрацией, соответствующей 1 квартилю выборки (1,3 нг/мл) до максимального, определяющегося 4-м квартилем выборки (1,7 нг/мл) ассоциировано со снижением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, TGF β , RANTES и ИФН β на фоне повышения уровня ИФН α , ИФН γ и ИЛ-2. Изменения продукции цитокинов сопровождались повышением содержания STAT5B, STAT4 и NF- κ B2 и снижением фосфорилирования STAT3, уменьшением содержания в клетке компонентов ядерного фактора транскрипции NF- κ B, в частности, p50, p65. **Заключение.** Особенности взаимосвязей SOCS2 с исследуемыми факторами

*Контакты: Игорь Владимирович Терехов, e-mail: trft@mail.ru

*Contacts: Igor V. Terekhov, e-mail: trft@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-083X>

позволяет говорить о том, что его высокий уровень способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов, в особенности, продуцирующихся Т-хелперами 2 типа и Th17, стимулирует усиление чувствительности ИКК к ИЛ-2 и стимуляции Т-хелперов 1 типа. Указанные эффекты реализуются за счет повышения фосфорилирования факторов STAT5 и STAT4, снижения активности STAT3, изменения соотношения в клетке компонентов p50, p65 и NF-κB ядерного фактора транскрипции NF-κB.

Ключевые слова: SOCS2, NF-κB, STAT3, STAT5, ИФН α , ИЛ-2, пневмония

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.10.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

Для цитирования: Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. РОЛЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ SOCS2 В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. Архив внутренней медицины. 2022; 12(3): 212-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-212-220. EDN: UJRNMF

Abstract

The aim of the investigation was to study the relationship between the content of whole blood in mononuclear leukocytes in pneumonia and in apparently healthy individuals of cytokine signaling suppressor 2 (SOCS2) with the production of cytokines (TNF α , TGF β , IFN α , IFN β , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-17A, RAIL-1, RANTES) and individual factors of the NF-κB and JAK / STAT signaling pathways (NF-κB2, p65, p50, STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6). **Materials and research methods.** The research material was mononuclear cells isolated from venous blood samples, as well as blood plasma of practically healthy individuals and patients with pneumonia. In nuclear-cytoplasmic lysates of mononuclear blood cells, the concentration of the components of the nuclear transcription factor NF-κB, p65, p50, NF-κB2, factors STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6, and protein SOCS2, was assessed by enzyme immunoassay. We also determined the concentration of TNF α , IL-1 β , TGF β , IFN α , IFN β , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17A, RAIL-1, RANTES. **The results** of this study indicate that the stage of pneumonia convalescence is accompanied by dysregulation of the production of the main proinflammatory cytokines, manifested by a decrease in the level of TNF α , TGF β , RANTES, IL-4, IL-17A, IFN β , IFN γ and an increase in the production of IL-2 and IFN α . Against this background, a decrease in the phosphorylation of the STAT3 and STAT4 factors was noted, as well as a decrease in the content of p50 and p65 proteins in MNCs. These changes were associated with an increased content of the SOCS2 factor in MNCs. The analysis showed that an increase in the content of SOCS2 in MNCs from the minimum level determined by the concentration corresponding to the 1st quartile of the sample (1.3 ng / ml) to the maximum, determined by the 4th quartile of the sample (1.7 ng / ml) is associated with a decrease in production IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-17A, TGF β , RANTES and IFN β against the background of an increase in the level of IFN α , IFN γ and IL-2. Changes in cytokine production were accompanied by an increase in STAT5B, STAT4, and NF-κB2 levels and a decrease in STAT3 phosphorylation. a decrease in the content in the cell of the components of the nuclear transcription factor NF-κB, in particular, p50, p65. **Conclusion.** The peculiarities of the relationship of SOCS2 with the studied factors suggests that its high level helps to limit the production of proinflammatory cytokines, in particular those produced by type 2 T-helpers and Th17, stimulates an increase in ICC sensitivity to IL-2 and stimulation of type 1 T-helpers. These effects are realized due to an increase in the phosphorylation of the STAT5 and STAT4 factors, a decrease in the STAT3 activity, and a change in the ratio of the components p50, p65 and NF-κB2 of the nuclear transcription factor NF-κB in the cell.

Key words: NF-κB, STAT3, STAT5, SOCS2, IFN α , IL-2, pneumonia

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.10.2021

Accepted for publication on 16.03.2022

For citation: Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The Role of SOCS2 Cytokine Signaling Suppressor in the Regulation of Pro-Inflammatory Activity of Whole Blood Cells after Lower Respiratory Tract Infection. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 212-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-212-220. EDN: UJRNMF

ВП — внебольничная пневмония, ИКК — иммунокомпетентные клетки, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИФН — интерферон, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНК — мононуклеарные клетки, СРБ — С-реактивный белок, ФНО — фактор некроза опухоли, CCL5 — хемокина (с-с мотив) лиганд 5, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, JAK — янус-киназа, Me — медиана выборки, NF-κB — ядерный фактор транскрипции κB, p50, p52, p65 — субъединицы ядерного фактора транскрипции κB, PIAS — белковый ингибитор активированного STAT, SOCS — супрессор цитокиновой сигнализации, STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции, TGF — трансформирующий фактор роста, 25 %, 75 % — 25 и 75 перцентили выборки

Реактивность иммунокомпетентных клеток (ИКК) в отношении цитокинов в значительной мере определяется состоянием JAK/STAT/SOCS-сигнального пути [1]. Участвуя в регуляции воспалительной реакции,

указанный сигнальный путь играет ключевую роль в развитии и поддержании активности адаптивного иммунного ответа при различных инфекционных, аутоиммунных и аллергических патологиях, обеспечивая

восприятие клеткой и передачу к исполнительному аппарату сигналов, передаваемых цитокинами [2-4]. Развитие инфекционного процесса, инициирующего ответ острой фазы сопровождается продукцией таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1, обеспечивающих активацию неспецифических защитных механизмов, а также врожденного и приобретенного иммунитета. В продукции данных цитокинов, важную роль играет активация ядерного фактора транскрипции NF-κB, представляющего собой димер, в составе которого, в частности, могут входить субъединицы p65, p52, p50 и др. [1].

Под воздействием указанных цитокинов отмечается повышение продукции цитокинов, стимулирующих адаптивный иммунный ответ, в частности, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, интерферона-гамма (ИФНγ), ИЛ-10, ИЛ-17A, TGFβ1, баланс продукции которых определяет соотношение между гуморальными и клеточно-опосредованными иммунными реакциями. Под влиянием хемокинов, в частности, CCL5, активированные клетки адаптивного иммунного ответа привлекаются в воспалительный очаг. При этом янус-киназа 1 (JAK1) обеспечивает проведение внутриклеточного сигнала от рецепторов интерферонов, цитокинов семейства ИЛ-10, ИЛ-6, JAK2 — рецепторов ИЛ-3, -5, эритропоэтина, гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (GM-CSF) и т.п., JAK3 — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и др. Таким образом, фосфорилирование в ответ на цитокиновую стимуляцию янус-киназ с последующим фосфорилированием и димеризацией трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) приводит к активации указанного сигнального пути и дифференцировке ИКК, в частности, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, что в значительной мере определяет характер развивающегося патологического процесса и его исход [2, 4]. При этом активация в клетках факторов STAT1 под влиянием интерферонов альфа и бета (ИФН α , β) способствует повышению их противовирусной защиты за счет экспрессии специфических протеинов [3]. В свою очередь, активация STAT3, -4, -6 определяет дифференцировку различных субпопуляций Т-хелперов (Т-хелперы 1 и 2 типов, Т-хелперы 17 и др.), фосфорилирование STAT5 требуется для нормального протекания процессов гемопоэза [2, 4].

Также следует отметить, что активация рассматриваемого сигнального пути играет важную роль в процессах репарации, способствуя пролиферации и дифференцировке мезенхимных клеток-предшественников фибробластов, что наиболее актуально в репаративную фазу патологических процессов [3].

Негативная регуляция иммунного ответа, реализуемого с участием JAK/STAT/SOCS-сигнального пути обеспечивается семейством супрессоров цитокиновой сигнализации, представленных белками SOCS1-7 и PIAS, обладающих способностью дефосфорилировать янус-киназы и факторы STAT, а также другие внутриклеточные белки, в частности, компоненты ядерного фактора транскрипции NF-κB [2, 4]. Следует отметить, что продукция SOCS-протеинов стимулируется STAT-факторами [5-8]. Таким образом, регулируя активность янус-киназ и STAT-факторов, супрессоры цитокиновой

сигнализации снижают чувствительность соответствующих клеток к цитокинам.

Одним из регуляторов JAK/STAT-сигнального пути является протеин SOCS2, играющий важную роль в регуляции инфекционно-воспалительных и аутоиммунных процессов. Показана его роль в дифференцировке Т-хелперов 1 и 2 типов, Т-хелперов-17, Т-регуляторных клеток. При этом низкий уровень SOCS2 способствует дифференцировке Т-хелперов 2 типа и развитию аллергического ответа [9-12]. Также установлена важная роль SOCS2 в процессах саногенеза при аутоиммунном воспалении в фазу выздоровления [13]. Контроль активности SOCS белков может рассматриваться в качестве перспективной терапевтической стратегии при патологических состояниях, связанных с повышенной активацией JAK/STAT-сигнального пути, а также у пациентов отдельными вариантами иммунодефицитов [14, 15].

Учитывая важную роль SOCS2 в процессах саногенеза и регуляции активности JAK/STAT, а также NF-κB-сигнальных путей, целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи содержания в МНК пациентов, перенесших внебольничную пневмонию супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 с уровнем в крови цитокинов, регулирующих адаптивный иммунный ответ и содержанием в клетках компонентов JAK/STAT и NF-κB-сигнальных путей.

Материал и методы исследования

В соответствии с целью настоящей работы обследовано 45 пациентов мужского пола с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения на 13–15-е сутки заболевания, перед выпиской из стационара, составившие основную группу. Диагноз верифицирован в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике пневмонии [16]. Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых лиц из числа доноров крови.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

У 34 (76 %) пациентов основной группы в образцах мокроты при их микробиологическом исследовании идентифицирован *S.pneumoniae*, в 3 случаях — 6,7 % был выделен *S.aureus*, у одного (2,2 %) — *E.coli*. У остальных пациентов возбудитель заболевания идентифицирован не был. Все пациенты основной группы в процессе лечения получали антибактериальную терапию. При нетяжелом течении пневмонии эмпирическая антибактериальная терапия включала назначение защищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота, либо амоксициллин/сульбактам; при непереносимости назначали респираторные фторхинолоны — левофлоксацин). При тяжелом течении назначалась комбинированная антибактериальная терапия, включавшая цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, либо цефотаксим) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин либо моксифлоксацин) в средних терапевтических дозах. Антибактериальная терапия корректировалась по результатам бактериологического

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined persons

Характеристика / Characteristic	Основная группа/ Main group (n = 45)	Контрольная группа/ Control group (n = 15)
Возраст (лет), среднее значение (минимум, максимум)/ Age (years), mean (minimum, maximum)	25 (18 — 42)	26 (18 — 44)
Пол, n (%) / Gender, n (%)		
Мужской/Male	24 (53,3)	9 (60,0)
Женский/Female	21 (46,7)	6 (40,0)
Сопутствующая патология, n (%) / Concomitant pathology, n (%)		
Ожирение (ИМТ >35 кг/м ²)/Obesity (BMI >35 kg/m ²)	8 (17,8)	3 (20,0)
Хронический бронхит/Chronical bronchitis	7 (15,6)	2 (13,3)
Артериальная гипертензия/Arterial hypertension	4 (8,8)	1 (6,7)
Сахарный диабет/Diabetes	5 (11,1)	2 (13,3)
Клинические симптомы/Clinical symptoms, n (%)		
Лихорадка/Fever	38 (84,4)	-
Кашель/Cough	30 (66,7)	-
Боль в грудной клетке/Chest pain	5 (11,1)	-
Одышка/Dyspnea	22 (48,8)	-
Лабораторные показатели/Laboratory indicators, n (%)		
Лейкоцитоз >12,0×10 ⁹ /л/Leukocytosis >12.0×10 ⁹ /l	40 (88,9)	-
СРБ >10 мг/л/CRP >10 mg/l	45 (100,0)	-
Мочевина >7 ммоль/л /Urea >7 mmol/l	14 (31,1)	-
ЛДГ >300 мг/л /LDH >300 mg/l	16 (35,6)	-
Сатурация менее 90%/Saturation less than 90%	11 (24,4)	-
Тяжесть состояния при поступлении/Severity of condition on admission, n (%)		
Нетяжелое/Non-Severe Condition	32 (71,1)	-
Тяжелое/Grave condition	13 (28,9)	-
Рентгенологические симптомы/X-ray symptoms, n (%)		
Альвеолярный тип инфильтрации/Alveolar type of infiltration	38 (84,4)	-
Очаговый тип инфильтрации/Focal type of infiltration	7 (15,6)	-
Одностороннее поражение в пределах 1-2 сегментов легкого/ Unilateral lesion within 1-2 segments of the lung	36 (80,0)	-
Полисегментарное поражение/Polysegmental lesion	5 (11,1)	-
Двусторонняя локализация/Bilateral localization	8 (17,8)	-
Экссудативный плеврит/Exudative pleurisy	6 (13,3)	-
Наличие остаточных (малых) форм инфильтрации при выписке (малоинтенсивная очаговая, перибронхиальная инфильтрация, усиление сосудистого рисунка)/ The presence of residual (small) forms of infiltration at discharge (low-intensity focal, peribronchial infiltration, increased vascular pattern)	5 (11,1)	-

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок, ЛДГ — лактатдегидрогеназа
Note: BMI — body mass index, CRP — C-reactive protein, LDH — lactate dehydrogenase

исследования. Также, по показаниям пациенты получали симптоматическую, респираторную и инфузионную терапию [16].

Материалом для исследования цитокинов и иммунорегуляторных факторов служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы из локтевой вены обследуемых лиц. Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл), с последующим выделением на градиенте фиколл-верографина ($\rho = 1,077$) МНК

и приготовлением клеточных лизатов [5, 8]. В ядерно-цитоплазматических лизатах МНК методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали концентрацию компонентов ядерного фактора транскрипции NF-кВ — p65, p50, p52, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) — STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6, а также супрессора цитокиновой сигнализации (SOCS) SOCS2. В клеточных супернатантах определяли концентрацию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, интерферонов (ИФН) — ИФН α , ИФН β , ИФН γ , хемокина CCL5.

При проведении ИФА использовали наборы реактивов Cusabio Biotech (КНР). Статистическую обработку проводили в программе Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: медиана (Me), 25 и 75 процентиля выборки (25%; 75%). Статистическую значимость (*p*) межгрупповых различий оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования

Проведенный анализ показал, что фаза реконвалесценции ВП характеризуется статистически значимым снижением продукции ФНО α , CCL5, ИЛ-4, ИЛ-17А, ИФН β , повышением продукции ИФН α . На этом фоне в МНК отмечается снижение фосфорилирования факторов STAT3, при повышении уровня STAT5B и STAT1, а также снижение содержания в клетке протеинов p50, p65, протеинкиназы JAK1 и повышение — JAK3 и

SOCS2. Следует отметить, что продукция ИЛ-1 β , ИЛ-5 и ИЛ-10, а также содержание в МНК факторов JAK2, STAT4, STAT6 и p52 у реконвалесцентов и практически здоровых лиц статистически значимо не различались.

Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таким образом, у реконвалесцентов ВП отмечается угнетение продукции цитокинов, регулирующих адаптивный иммунный ответ, что ассоциируется со снижением внутриклеточного уровня отдельных компонентов NF- κ B и JAK/STAT-сигнального пути. На этом фоне отмечается статистически значимое повышение продукции ИЛ-2 и фосфорилирования фактора STAT5B, а также содержания в МНК янус-киназы 3. Полученные данные указывают на снижение у реконвалесцентов активности Т-хелперов 2 типа и Т-хелперов-17 (Th17), а также чувствительности МНК к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21. Следует отметить, что выявленные изменения ассоциируются с повышением соотношения SOCS2 / STAT3.

Таблица 2. Уровень исследуемых факторов в группах
Table 2. The level of the studied factors in the groups

Исследуемый фактор/ Researched factor	Группа контроля/ Control group	Основная группа/ Main group	Δ , %	p
	Me (25; 75 %)	Me (25; 75 %)		
ФНО α , пг/мл/TNF α , pg/ml	15,3 (14,7; 16,3)	14,0 (13,6; 14,9)	-8,5	0,047
CCL5, пг/мл (pg/ml)	7,36 (6,3; 8,7)	6,5 (5,8; 7,1)	-11,7	0,0001
ИЛ-1 β , пг/мл/IL-1 β , pg/ml	16,1 (12,7; 18,1)	14,7 (12,5; 17,4)	-8,7	0,58
ИЛ-4, пг/мл/IL-4, pg/ml	3,15 (2,7; 3,4)	2,50 (2,0; 2,6)	-20,6	0,0001
ИЛ-5, пг/мл/IL-5, pg/ml	2,47 (2,0; 3,1)	2,42 (2,2; 2,8)	-2,0	0,71
ИЛ-10, пг/мл/IL-10, pg/ml	13,4 (12,9; 15,7)	14,1 (12,8; 16,0)	5,2	0,56
ИЛ-17А, пг/мл/IL-17A, pg/ml	2,59 (2,3; 2,8)	2,24 (1,9; 2,4)	-13,5	0,0023
ИФН α , пг/мл/IFN α , pg/ml	11,4 (10,1; 13,1)	17,2 (15,5; 19,6)	50,9	0,0001
ИФН β , пг/мл/IFN β , pg/ml	2,46 (2,0; 2,8)	1,84 (1,7; 1,9)	-25,2	0,005
ИФН γ , пг/мл/IFN γ , pg/ml	3,1 (2,9; 3,9)	3,06 (2,8; 3,3)	-1,3	0,31
STAT5B, ед/нг	0,73 (0,6; 0,8)	1,45 (0,9; 1,7)	98,6	0,0001
STAT6, ед/нг	2,35 (2,2; 2,5)	2,21 (2,0; 2,9)	-6,0	0,26
STAT1, ед/нг	1,1 (0,8; 1,6)	1,37 (1,1; 1,5)	24,5	0,06
STAT3, ед/нг	1,42 (1,0; 2,1)	1,13 (1,0; 1,5)	-20,4	0,051
STAT4, ед/нг	0,8 (0,7; 1,4)	0,86 (0,7; 1,1)	7,5	0,96
p50, нг/мл	0,73 (0,7; 0,8)	0,68 (0,4; 0,7)	-6,8	0,002
p65, нг/мл	0,58 (0,5; 0,7)	0,56 (0,3; 0,6)	-3,4	0,03
p52, нг/мл	0,75 (0,68; 0,82)	0,71 (0,67; 0,87)	-5,3	0,88
JAK1, нг/мл	52,0 (51,3; 52,5)	51,2 (50,7; 52,7)	-1,5	0,05
JAK2, нг/мл	5,28 (4,9; 5,4)	5,3 (5,1; 5,4)	0,4	0,18
JAK3, нг/мл	24,8 (22,5; 25,0)	26,27 (24,2; 27,0)	5,9	0,007
SOCS2, нг/мл	1,38 (1,31; 1,4)	1,59 (1,5; 1,7)	15,2	0,0001
SOCS2 / STAT3, ед. (ui.)	1,07 (0,66; 1,41)	1,33 (1,09; 1,77)	24,3	0,0001

Примечание: Δ — различие концентрации исследованных факторов в первой и третьей подгруппах на фоне, соответственно, низкого и высокого уровня SOCS2 (%); Me, 25%, 75% — медиана, значения процентилей выборки. ИЛ-1 β — интерлейкин 1 бета, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-5 — интерлейкин-5, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИЛ-17А — интерлейкин 17А, ИФН α — интерферон альфа, ИФН β — интерферон бета, ИФН γ — интерферон гамма, STAT1 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1, STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3, STAT4 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 4, STAT5B — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 5B, STAT6 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6, p50 — субъединица p50 ядерного фактора транскрипции NF- κ B, p52 — субъединица p52 ядерного фактора транскрипции NF- κ B, p65 — субъединица p65 ядерного фактора транскрипции NF- κ B, JAK1 — янус-киназа 1, JAK2 — янус-киназа 2, JAK3 — янус-киназа 3, SOCS2 — супрессор цитокиновой сигнализации 2
Note: Δ is the difference in the concentration of the studied factors in the first and third subgroups against the background of low and high levels of SOCS2, respectively (%); Me, 25%, 75% — median, percentile values of the sample, IL-1 β — interleukin 1 beta, IL-4 — interleukin-4, IL-5 — interleukin-5, IL-10 — interleukin-10, IL-17A — interleukin 17A, IFN α — interferon alpha, IFN β — interferon beta, IFN γ — gamma interferon, STAT1 — signal transducer and transcription activator 1, STAT3 — signal transducer and transcription activator 3, STAT4 — signal transducer and transcription activator 4, STAT5B — signal transducer and transcription activator 5B, STAT6 — signal transducer and transcription activator 6, p50 — p50 subunit of nuclear transcription factor NF- κ B, p52 — p52 subunit of nuclear transcription factor NF- κ B, p65 — p65 subunit of nuclear transcription factor NF- κ B, JAK1 — Janus kinase 1, JAK2 — Janus kinase 2, JAK3 — Janus kinase 3, SOCS2 — cytokine signaling suppressor 2; ед/нг — ui/ng, нг/мл — ng/ml

В соответствии с целью исследования, в зависимости от содержания в МНК реконвалесцентов ВП SOCS2 (табл. 1) основная группа была разделена на три подгруппы. В первую подгруппу (подгруппа № 1) вошли образцы МНК с уровнем SOCS2 менее 1,48 пг/мл (соответствуют 1-му квартилю выборки), во вторую подгруппу (подгруппа № 2) включены образцы с уровнем от 1,48 пг/мл до 1,66 пг/мл, соответствующие 2-му квартилю выборочной совокупности, в третью подгруппу (подгруппа № 3) вошли образцы с содержанием SOCS2 более 1,66 пг/мл, соответствовавшие 3-му квартилю. Таким образом, в первую подгруппу включены образцы с минимальным уровнем SOCS2, во вторую соответствующие средним значениям, в третью — с максимальным содержанием исследуемого фактора в выборочной совокупности.

Концентрация исследуемых факторов в зависимости от содержания в МНК SOCS2 представлена в табл.3.

Результаты проведенного анализ показали, что повышение содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 способствует снижению продукции ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17А, CCL5 и ИФНβ. В тоже время, повышенный уровень SOCS2, ассоциировался со статистически значимым повышением продукции ИФНγ и ИЛ-2. Следует отметить, что наиболее существенно на фоне повышения уровня SOCS2 снижалась продукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17А и CCL5.

Указанные изменения сопровождались ростом фосфорилирования факторов STAT5B и STAT4, повышением содержания в МНК компонента ядерного фактора транскрипции NF-κB — p52, янус-киназы 3, снижением фосфорилирования STAT3 и содержания факторов p50 и p65, а также янус-киназы 1. Следует отметить, что угнетение у реконвалесцентов ВП продукции ключевых цитокинов, определяющих активность адаптивного ответа, по сравнению с практически здоровыми лицами,

Таблица 3. Уровень исследуемых факторов в зависимости от содержания в МНК протеина SOCS2
Table 3. The level of the studied factors depending on the content of the SOCS2 protein in the MNC

Фактор / Factor	Подгруппа № 1 / Subgroup № 1 n = 16	Подгруппа № 2 / Subgroup № 2 n = 15	Подгруппа № 3 / Subgroup № 3 n = 14	Δ, %	p
	Me (25% 75%)	Me (25% 75%)	Me (25% 75%)		
ИЛ-1β, пг/мл/IL-1b, pg/ml	16,1 (15,8; 16,3)	15,9 (11,9; 18,3)	13,6 (12,4; 17,0)	-15,5	0,028
ИЛ-4, пг/мл/IL-4, pg/ml	2,72 (2,3; 3,2)	2,62 (2,4; 3,1)	2,24 (1,9; 2,5)	-17,6	0,0028
ИЛ-5, пг/мл/IL-5, pg/ml	2,9 (2,3; 3,5)	2,38 (2,1; 2,8)	2,37 (2,0; 2,5)	-18,3	0,0028
ИЛ-10, пг/мл/IL-10, pg/ml	15,2 (12,8; 17,5)	14,1 (12,9; 14,9)	13,5 (12,8; 15,4)	-11,2	0,29
ИЛ-17А, пг/мл/IL-17A, pg/ml	2,57 (2,3; 2,8)	2,36 (2,2; 2,6)	1,87 (1,6; 2,3)	-27,2	0,0005
ИФНγ, пг/мл/IFNγ, pg/ml	2,89 (2,7; 3,1)	3,02 (2,8; 3,3)	3,19 (2,8; 3,4)	10,4	0,053
ФНОα, пг/мл/TNFα, pg/ml	14,7 (14,2; 15,2)	15,0 (14,3; 17,2)	13,7 (13,6; 14,4)	-6,8	0,005
CCL5, пг/мл	8,65 (8,1; 9,2)	6,84 (5,9; 7,1)	5,97 (5,7; 6,5)	-31,0	0,0001
ИФНα, пг/мл/IFNα, pg/ml	11,0 (9,6; 12,4)	15,5 (13,8; 17,1)	17,4 (15,6; 19,6)	58,2	0,0002
ИФНβ, пг/мл/IFNβ, pg/ml	2,04 (1,5; 2,5)	1,93 (1,8; 2,3)	1,72 (1,7; 1,8)	-15,7	0,87
STAT5B, ед/нг	0,81 (0,8; 0,8)	0,86 (0,7; 1,5)	1,45 (1,0; 1,7)	79,0	0,0028
STAT6, ед/нг	2,34 (2,1; 2,5)	2,24 (2,0; 2,4)	2,47 (2,0; 2,9)	5,6	0,26
STAT1, ед/нг	1,31 (0,8; 1,8)	1,44 (0,9; 1,5)	1,33 (1,1; 1,4)	1,5	0,88
STAT3, ед/нг	1,68 (1,0; 2,4)	1,37 (1,1; 1,9)	1,01 (0,9; 1,3)	-39,9	0,08
STAT4, ед/нг	0,72 (0,7; 0,8)	0,89 (0,7; 1,6)	1,00 (0,8; 1,1)	38,9	0,0005
p50, нг/мл	0,74 (0,6; 0,8)	0,68 (0,6; 0,7)	0,68 (0,4; 0,7)	-8,1	0,06
p65, нг/мл	0,62 (0,5; 0,7)	0,49 (0,3; 0,6)	0,56 (0,5; 0,6)	-9,7	0,051
p52, нг/мл	0,68 (0,6; 0,7)	0,74 (0,7; 0,9)	0,78 (0,6; 0,9)	14,7	0,038
ЈАК1, нг/мл	51,3 (51,3; 51,4)	52,0 (51,2; 52,5)	50,9 (50,4; 52,5)	-0,8	0,004
ЈАК2, нг/мл	5,05 (4,6; 5,5)	5,20 (5,1; 5,3)	5,36 (5,2; 5,4)	6,1	0,53
ЈАК3, нг/мл	25,0 (24,8; 25,2)	24,7 (23,7; 26,3)	26,3 (23,4; 27,0)	5,2	0,02
SOCS2, нг/мл	1,3 (1,26; 1,33)	1,47 (1,4; 1,5)	1,66 (1,6; 1,7)	27,7	0,001
SOCS2 / STAT3, ед.	0,97 (0,53; 1,42)	1,18 (0,78; 1,38)	1,68 (1,20; 1,91)	73,2	0,0001

Примечание: Δ — различие концентрации исследованных факторов в первой и третьей подгруппах на фоне, соответственно, низкого и высокого уровня SOCS2 (%); Me, 25%, 75% — медиана, значения процентилей выборки, ИЛ-1β — интерлейкин 1 бета, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-5 — интерлейкин-5, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИЛ-17А — интерлейкин 17А, ИФНα — интерферон альфа, ИФНβ — интерферон бета, ИФНγ — интерферон гамма, STAT1 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1, STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3, STAT4 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 4, STAT5B — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 5B, STAT6 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6, p50 — субъединица p50 ядерного фактора транскрипции NF-κB, p52 — субъединица p52 ядерного фактора транскрипции NF-κB, p65 — субъединица p65 ядерного фактора транскрипции NF-κB, ЈАК1 — янус-киназа 1, ЈАК2 — янус-киназа 2, ЈАК3 — янус-киназа 3, SOCS2 — супрессор цитокиновой сигнализации 2.
Note: Δ is the difference in the concentration of the studied factors in the first and third subgroups against the background of low and high levels of SOCS2, respectively (%); Me, 25%, 75% — median, percentile values of the sample, IL-1β — interleukin 1 beta, IL-4 — interleukin-4, IL-5 — interleukin-5, IL-10 — interleukin-10, IL-17A — interleukin 17A, IFNα — interferon alpha, IFNβ — interferon beta, IFNγ — gamma interferon, STAT1 — signal transducer and transcription activator 1, STAT3 — signal transducer and transcription activator 3, STAT4 — signal transducer and transcription activator 4, STAT5B — signal transducer and transcription activator 5B, STAT6 — signal transducer and transcription activator 6, p50 — p50 subunit of nuclear transcription factor NF-κB, p52 — p52 subunit of nuclear transcription factor NF-κB, p65 — p65 subunit of nuclear transcription factor NF-κB, ЈАК1 — Janus kinase 1, ЈАК2 — Janus kinase 2, ЈАК3 — Janus kinase 3, SOCS2 — cytokine signaling suppressor 2; ед/нг — ui/ng, нг/мл — ng/ml

является потенциально неблагоприятным фактором с точки зрения развития повторных пневмоний и другой инфекционно-воспалительной патологии [16, 17].

Результаты исследования позволяют говорить о том, что SOCS2 является одним из регуляторов активности внутриклеточных сигнальных путей, оказывающим влияние не только на продукцию цитокинов (в первую очередь, на ИЛ-5, ИЛ-12, ИЛ-17А, ССЛ5), но и на реактивность к ним ИКК, определяющееся изменением фосфорилирования факторов STAT5B, STAT3 и STAT4, а также содержанием в клетке компонентов ядерного фактора NF-κB, в частности, p50, p65 и NF-κB2 [15].

На рис.1 представлена динамика соотношения SOCS2 / STAT3 и продукции ИЛ-17А в зависимости от уровня в клетке протеина SOCS2.

Графический анализ динамики соотношения SOCS2 / STAT3 и продукции ИЛ-17А позволяет говорить о существовании между ними функциональной зависимости, на что указывает зеркальный характер графиков. При этом, в нормальных условиях, у практически здоровых людей, соотношение SOCS2 / STAT3 близко к 1,0, в то время как у лиц, перенесших ВП, его значение достоверно превышает указанный уровень. Увеличение данного соотношения более единицы, сопровождающееся пропорциональным снижением продукции ИЛ-17А, одного из ключевых цитокинов, обеспечивающих защиту нижних отделов респираторного тракта от бактериальной инфекции, ниже уровня здоровых лиц, указывает на формирование иммуносупрессивной реакции у таких пациентов. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что в диапазоне физиологических значений, характерных для здоровых лиц — 0,66-1,41 ед. соотношение SOCS2/STAT3 определяет оптимальную реактивность ИКК. Повышение данного соотношения ассоциировано с подавлением активности Т-хелперов17.

Таким образом, можно полагать, что наблюдаемые особенности цитокинового профиля у пациентов, перенесших пневмонию, в значительной степени могут

определяться изменением содержания в МНК супрессоров цитокиновой сигнализации, в частности, ассоциироваться с повышенным уровнем SOCS2.

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты позволяют говорить о том, что стадия реконвалесценции ВП протекает на фоне подавления активности моноцитарно-макрофагального пула иммунокомпетентных клеток, а также Т-хелперов, что может рассматриваться в качестве проявлений дисрегуляции на фоне избыточного угнетения иммунного ответа. Очевидно, что одним из механизмов наблюдаемого явления является снижение активности ядерного фактора транскрипции NF-κB и отдельных STAT-белков. При этом можно полагать, что выявленные изменения, ограничивающие эффективность как врожденных, так и приобретенных механизмов инфекционного иммунитета, являются одним из предрасполагающих факторов к реинфекции и суперинфекции [6, 9, 17].

В этих условиях показана возможность супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 модулировать активность JAK/STAT-сигнального пути и ядерного фактора транскрипции NF-κB, регулируя тем самым провоспалительную реактивность ИКК и их чувствительность к цитокинам. При этом противовоспалительное действие SOCS2, очевидно определяющееся его влиянием на уровень отдельных компонентов ядерного фактора транскрипции NF-κB, сочетается с иммунорегулирующим влиянием, выражающимся в изменении фосфорилирования отдельных STAT-факторов, что, в свою очередь, определяет изменение чувствительности ИКК к цитокинам и формирование стимулов к дифференциации и пролиферации соответствующих популяций ИКК, включая Т-хелперы [9-12, 16, 17]. Так, относительно высокий уровень SOCS2 ассоциирован со сниженным уровнем фосфорилирования STAT3, что сопровождается уменьшением продукции ИЛ-17А, указывающим на снижение

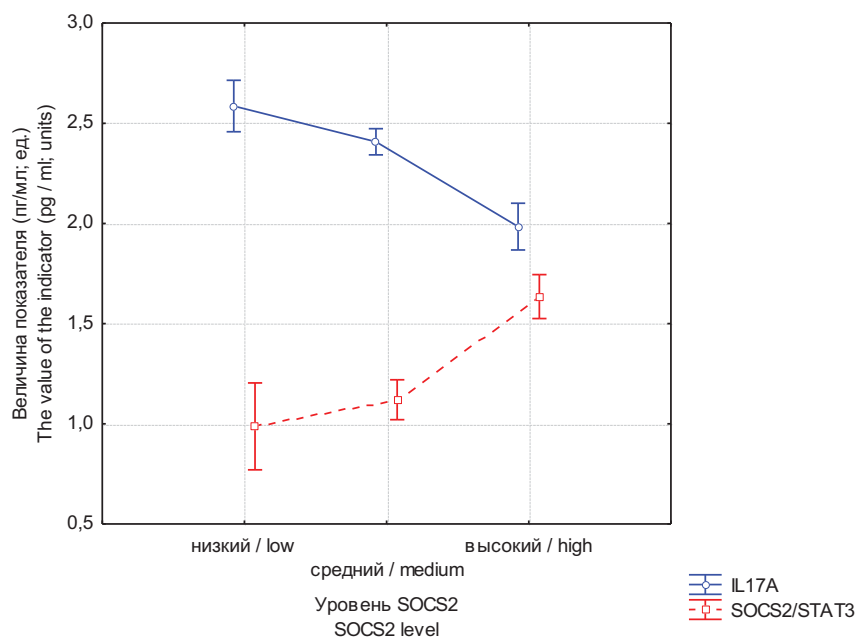


Рисунок 1. Динамика соотношения SOCS2 / STAT3 и продукции ИЛ-17А в зависимости от содержания в МНК протеина SOCS2

Figure 1. Dynamics of SOCS2 / STAT3 ratio and IL-17A production depending on the content of SOCS2 protein in MNCs

активности Т-хелперов-17. В свою очередь повышение фосфорилирования STAT4 определяет повышение продукции ИФН γ и активацию Т-хелперов 1 типа. При этом сокращение содержания в клетке компонентов ядерного фактора транскрипции NF- κ B может происходить за счет стимуляции процессов убиквитинилирования и последующей их протеасомной деградации под влиянием SOCS2 [18, 19]. Очевидно, что иммуносупрессивные эффекты, развивающиеся у больных перенесших ВП, определяющие снижение у них реактивности адаптивного иммунного ответа, могут определяться формирующимся балансом активности SOCS2/STAT3 в МНК.

Условно, влияние SOCS2 на физиологические процессы в МНК, можно проиллюстрировать следующей схемой, представленной на рис. 2.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные, в том числе, свидетельствующие о важной роли JAK/STAT-сигнального пути, а также баланса SOCS2/STAT3 в регуляции саногенеза у реконвалесцентов ВП, позволяют считать указанные факторы потенциальными терапевтическими мишенями, воздействие на которые способно обеспечить усиление активности процессов саногенеза, а также восстановление нарушенной иммунологической реактивности на этапе реабилитации больных, перенесших пневмонию [14, 20-22]. При этом очевидно, что восстановление у реконвалесцентов ВП исходной реактивности ИКК определяет нормальное восстановление процессов репарации и регенерации тканей, а также является фактором препятствующих развитию повторных инфекционных заболеваний, в том числе, повторных пневмоний, а также суперинфекций [17].

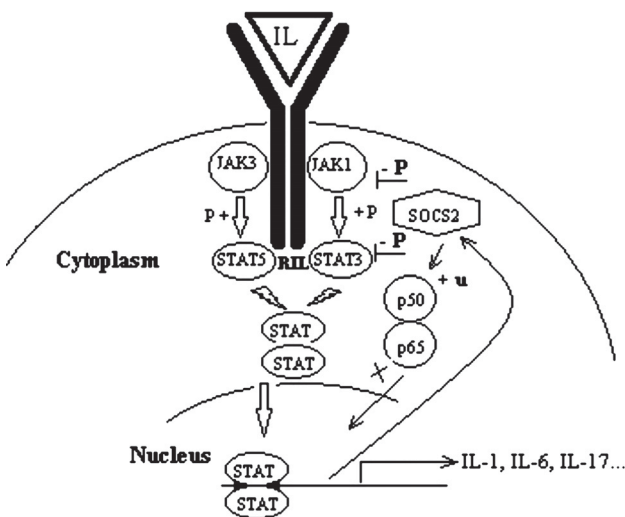


Рисунок 2. Возможный механизм иммунорегулирующего влияния SOCS2

Примечание: IL — интерлейкины, RIL — рецептор к интерлейкинам I и III типа, Cytoplasm — цитоплазма клетки, Nucleus — ядро клетки, +P — фосфорилирование, -P — дефосфорилирование, +u — убиквитинилирование, x — блокирование транслокации в ядро

Figure 2. Possible mechanism of immunoregulatory influence of SOCS2

Note: IL — interleukins, RIL — receptor for type I and III interleukins, Cytoplasm — cell cytoplasm, Nucleus — cell nucleus, +P — phosphorylation, -P — dephosphorylation, +u — ubiquitinylation, x — blocking of translocation to the nucleus

Выводы

1. Стадия реконвалесценции внебольничной пневмонии протекает на фоне дисрегуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также нарушения функционального состояния JAK/STAT-сигнального пути. Повышение содержания в МНК больных пневмонией супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 ассоциировано со снижением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, CCL5 и ИФН β на фоне повышения уровня ИНФ α , ИНФ γ и ИЛ-2. Изменения продукции указанных цитокинов сопровождалось повышением в МНК уровня STAT5B, STAT4 и p52 и снижением — JAK1 и STAT3.

2. Анализ особенностей взаимосвязей SOCS2 с исследуемыми факторами позволяет говорить о том, что его высокий уровень способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов и повышению чувствительности ИКК к ИЛ-2, а также усилению пролиферации и дифференцировки Т-хелперов 1 типа. Указанные эффекты реализуются за счет повышения фосфорилирования факторов STAT5 и STAT4 и изменения соотношения между компонентами ядерного фактора транскрипции NF- κ B: p50, p65 и p52. Вместе с тем, избыточная экспрессия данного фактора ассоциирована с угнетением продукции ИЛ-17A, что может способствовать ослаблению противоинфекционной защиты нижних отделов респираторного тракта.

3. Супрессор цитокиновой сигнализации SOCS2 может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени в плане коррекции иммунопатологических нарушений, связанных с развитием иммуносупрессии либо избыточной активации иммунной системы.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Никифоров В.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>): разработка дизайна, основной сбор, анализ, интерпретация данных
Бондарь С.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2749-8366>): сбор и анализ данных, участие в разработке дизайна исследования

Терехов И.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-083X>): анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Парфенюк В.К. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-4178>): разработка дизайна, математический анализ и интерпретация данных
Бондарь Н.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7806-5320>): математический анализ и интерпретация данных

Author Contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication
Nikiforov V.S. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>): design development, basic collection, analysis, data interpretation
Bondar S.S. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2749-8366>): data collection and analysis, participation in study design

Terekhov I.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-083X>): data analysis and interpretation, participation in design development, final approval of the manuscript for publication, creation of critical intellectual content, willingness to accept responsibility for all aspects of the work
Parfenyuk V.K. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-4178>): design development, mathematical analysis and data interpretation
Bondar N.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7806-5320>): mathematical analysis and data interpretation

Список литературы / References:

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2008; 552 с.
Ketlinskij S.A., Simbirtsev A.S. Citokiny. SPb: ООО «Izdatel'stvo Foliant». 2008; 552 p. [in Russian].
2. Шапошников А.В., Комарьков И.Ф., Лебедева Л.А. и др. Строение сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции. Молекулярная биология. 2013; 47(3): 388-397.
Shaposhnikov A.V., Komar'kov I.F., Lebedeva L.A. et al. Molecular components of JAK/STAT signaling pathway and its interaction with transcription machinery. Molecular Biology. 2013; 47(3): 343-351. [in Russian]. doi: 10.7868/S0026898413030130
3. Liu S., Liao Y., Chen B., Chen Y. Critical role of Syk-dependent STAT1 activation in innate antiviral immunity. Cell Rep. 2021; 34(3): 108627. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108627
4. Зюзьков Г.Н., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А. Роль JAK/STAT3-сигналинга в стимуляции функций мезенхимных клеток-предшественников фактором роста фибробластов. Бюллетень экспериментальной биологии. 2018; 165(1): 25-28.
Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Miroshnichenko L.A. et al. Role of JAK/STAT3 signaling in functional stimulation of mesenchymal progenitor cells by fibroblast growth factor. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018; 165(1):18-21. [in Russian].
5. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF-κB в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. Гены и клетки. 2017; 12(2): 90-96.
Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. et al. The effect of low-intensity electromagnetic irradiation with a frequency of 1 GHz on the content of the components of the IL/TOLL signaling pathway and NF-κB in mononuclear cells of whole blood. Geny i kletki. 2017; 12(2): 90-96. [in Russian]. doi: 10.23868/201707020
6. Visekruna A., Volkov A., Steinhoff U. A key role for NF-κB transcription factor c-Rel in T-lymphocyte-differentiation and effector functions. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 239368. doi: 10.1155/2012/239368.
7. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Лим В.В. Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме. Терапевтический архив. 2017; 89(3): 43-47.
Sorokina L.N., Mineev V.N., Lim V.V. Role of negative regulators of SOCS1, SOCS3, and SOCS5 gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma. Terapevticheskii Arkhiv. 2017; 89(3): 43-47. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201789343-47
8. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Медицинский совет. 2018; 15: 138-140.
Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The role of suppressor of cytokine signaling SOCS7 in the regulation of the phosphorylation of inhibitor of nuclear transcription factor NF-κB in mononuclear leukocytes and production of cytokines in community-acquired bacterial pneumonia. Meditsinskiy sovet=Medical Council. 2018; (15): 138-140. [in Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-138-140
9. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Состояние RIG-I и NF-κB-сигнальных путей в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии, подвергнутых митогенной стимуляции. Гены и клетки. 2019; 3(14): 131-136.
Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. et al. Condition of RIG-I and NF-κB-signal pathways in mononuclear cells of whole blood of practically healthy people and reconvalescents of pneumonia affected by mitogenic stimulation. Geny i kletki. 2019; 3(14): 131-136. [in Russian]. doi: 10.23868/201906023
10. Keating N., Nicholson S.E. SOCS-mediated immunomodulation of natural killer cells. Cytokine. 2018. pii: S1043-4666(18)30119-4. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.033
11. Knosp C.A., Carroll H.P., Elliott J. et al. SOCS2 regulates T helper type 2 differentiation and the generation of type 2 allergic responses. J Exp Med. 2011; 208(7): 1523-31. doi: 10.1084/jem.20101167
12. Knosp C.A., Schiering C., Spence S. et al. Regulation of Foxp3+ inducible regulatory T cell stability by SOCS2. J Immunol. 2013;190(7):3235-45. doi: 10.4049/jimmunol.1201396
13. Letellier E., Haan S. SOCS2: physiological and pathological functions. Front Biosci (Elite Ed). 2016; 8: 189-204. doi: 10.2741/E760
14. Cramer A., de Lima Oliveira B.C., Leite P.G. et al. Role of SOCS2 in the Regulation of Immune Response and Development of the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Mediators Inflamm. 2019; 2019: 1872593. doi: 10.1155/2019/1872593
15. Durham G.A., Williams J.J. L., Nasim M.T. et al. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. Trends Pharmacol Sci. 2019; 40(5): 298-308. doi: 10.1016/j.tips.2019.03.001
16. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание/под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 800 с.
Pulmonology. National leadership. Short edition/ed. A.G. Chuchalin. M.: GEOTAR-Media, 2014; 800 p. [in Russian].
17. Лебедева М.Н., Грищенко А.В. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву. Военно-медицинский журнал. 2009; 330(7): 24-8.
Lebedeva M.N., Grishchenko A.V. Features of the course of repeated community-acquired pneumonia in conscripted servicemen. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2009; 330(7): 24-8. [in Russian]. doi: 10.17816/RMMJ72650
18. McBerry C., Gonzalez R.M., Shryock N. et al. SOCS2-induced proteasome-dependent TRAF6 degradation: a common anti-inflammatory pathway for control of innate immune responses. PLoS One. 2012; 7(6): e38384. doi: 10.1371/journal.pone.0038384
19. Paul I., Bath T.S., Iglesias-Gato D. et al. The ubiquitin ligase Cullin5 SOCS2 regulates NDR1/STK38 stability and NF-κB transactivation. Sci Rep. 2017; 7: 42800. doi: 10.1038/srep42800
20. Monti-Rocha R., Cramer A., Gaio Leite P. et al. SOCS2 Is Critical for the Balancing of Immune Response and Oxidative Stress Protecting Against Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury. Front Immunol. 2019; 9: 3134. doi: 10.3389/fimmu.2018.03134
21. Chen Y., Menger M.M., Braun B.J., Schweizer S. Modulation of Macrophage Activity by Pulsed Electromagnetic Fields in the Context of Fracture Healing. Bioengineering (Basel). 2021; 8(11): 167. doi: 10.3390/bioengineering8110167
22. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 61-65.
Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 61-65. [in Russian]. doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091