

## Роль негативных регуляторов транскрипции генов *SOCS1*, *SOCS3* и *SOCS5* в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме

Л.Н. СОРОКИНА, В.Н. МИНЕЕВ, В.В. ЛИМ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Комплексное изучение компонентов негативной регуляции клеточной сигнализации при различных вариантах бронхиальной астмы (БА).

**Материалы и методы.** Обследовали 171 человека: 80 пациентов с аллергической БА (АБА), 60 пациентов с неаллергическим вариантом БА (НАБА) и 31 практически здоровый. Экспрессию мРНК *SOCS5* оценивали с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Экспрессию белков *SOCS1* и *SOCS3* исследовали методом иммуноблоттинга. Концентрацию общего IgE сыворотки определяли методом иммуноферментного анализа, уровень цитокинов — по стандартному протоколу на проточном флуориметре Bio-Plex.

**Результаты.** Полученные данные показывают, что больные АБА характеризуются более выраженными изменениями экспрессии всех трех исследованных нами *SOCS* (*SOCS1*, *SOCS3* и *SOCS5*) как исходно, так и в условиях действия интерлейкина (IL) 4. При НАБА отмечаются выраженные изменения экспрессии только *SOCS3* и в меньшей степени *SOCS5*. Результаты исследования концентраций IL-4 в обследованных группах демонстрируют значительное снижение уровня IL-4 в группе АБА, в то время как в группе НАБА он сходен с таковым у здоровых. Уровни концентрации IL-10, напротив, при АБА имеют тенденцию к показателям контрольной группы, а при НАБА значительно превосходят его.

**Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать сложность нарушений регуляции, возникающих на различных уровнях клеточной сигнализации, с позиций полифункциональности молекул семейства негативных регуляторов транскрипции генов *SOCS1*, *SOCS3* и *SOCS5*, обеспечивающих комплексный контроль цитокиновой сигнализации одновременно в различных сигнальных путях.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, система белков *SOCS*, *SOCS1*, *SOCS3*, *SOCS5*, мононуклеарные клетки

## Role of negative regulators of *SOCS1*, *SOCS3*, and *SOCS5* gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma

L.N. SOROKINA, V.N. MINEEV, V.V. LIM

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

**Aim.** To conduct a comprehensive study of the components of negative cell signaling regulation in different types of asthma.

**Subjects and methods.** A total of 171 people, including 80 patients with allergic asthma (AA), 60 patients with non-allergic asthma (NAA), and 31 apparently healthy individuals, were examined. *SOCS5* mRNA expression was assessed by reverse-transcription polymerase chain reaction. The expression of *SOCS1* and *SOCS3* proteins was investigated by immunoblotting. The concentration of total serum IgE was determined by enzyme immunoassay; the level of cytokines was measured according to the standard protocol using a Bio-Plex fluorometer.

**Results.** The findings show that the patients with AA generally display more marked changes in the expression of all three investigated *SOCSes* (*SOCS1*, *SOCS3*, and *SOCS5*) at baseline and when interleukin 4 (IL-4) acts. In NAA, there are pronounced changes in the expression of *SOCS3* only and, to a lesser extent, *SOCS5*. The results of investigating the concentrations of IL-4 in the examined groups demonstrate its significant decrease in the AA group, whereas in the NAA group, it is similar to those in healthy individuals. On the contrary, IL-10 concentrations in AA tend towards those in the control group, but much exceed in NAA.

**Conclusion.** The findings allow one to consider the complexity of regulatory disorders arising at various levels of cell signaling in the context of the multifunctional nature of the molecules from the family of negative regulators of transcription of the *SOCS1*, *SOCS3*, and *SOCS5* genes, which provide the comprehensive control of cytokine signaling simultaneously in different signal pathways.

**Keywords:** asthma, *SOCS*, *SOCS1*, *SOCS3*, *SOCS5* protein system, mononuclear cells.

АБА — аллергический вариант бронхиальной астмы  
БА — бронхиальная астма  
НАБА — неаллергический вариант БА  
IFN- $\gamma$  — интерферон- $\gamma$

IL — интерлейкин  
SOCS (suppressors of cytokine signaling) — супрессор сигнализации цитокинов

В последнее время активно исследуется система белков *SOCS* (от англ.: suppressors of cytokine signaling — супрессоры сигнализации цитокинов), которая обеспечивает функционирование различных сигнальных систем.

В нестимулированных клетках *SOCS*, как предполагается, имеют низкий уровень экспрессии. Одной из таких сигнальных систем, регуляцию которых осуществляет семейство белков *SOCS*, является сигнальная система JAK-



STAT. Эта система состоит из Янускиназы и сигнального трансдуктора и активатора транскрипции и обеспечивает клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз. Она преобразует множество цитокиновых сигналов и факторов роста. Ранее в ряде публикаций подробно рассматривались строение и функции этой системы, возможные ее нарушения при некоторых заболеваниях [1].

Что касается бронхиальной астмы (БА), то наиболее важная роль в патогенезе заболевания принадлежит, по мнению ряда исследователей, трем негативным регуляторам клеточной сигнализации из семейства белков SOCS, а именно, SOCS1, SOCS3 и SOCS5 [2].

Предполагается, что SOCS1 может ингибировать сигнализацию интерлейкина (IL)4 при активации пути интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), что препятствует активности таких альтернативно функционирующих цитокиновых систем, как IFN- $\gamma$  и IL-4 [2]. Высокий уровень экспрессии SOCS1, вероятно, способствует угнетению сигнализации IL-13 в бронхолегочной системе [3].

В то же время IL-4 и IL-13, индуцируя экспрессию белка STAT6, приводят к активации SOCS1 и SOCS3, вызывая ингибирование сигнальных систем  $\alpha$ -фактора некроза опухоли и IFN- $\gamma$  [4]. При этом SOCS3 может являться основным регулятором нескольких цитокинов, в частности IL-6 и IL-10. Этот SOCS в основном представлен в лимфоцитах Th2 и ингибирует дифференциацию клеток Th1 [5].

Известно, что SOCS5 вовлечен в регулирование клеточной Th-дифференцировки через торможение сигнального пути IL-4, обеспечивающего дифференцировку в фенотип Th2 [4, 6].

В настоящее время считается, что SOCS1, SOCS3 и SOCS5 участвуют в Th-клеточной дифференцировке и влияют на баланс клеток Th1/Th2 [5, 7].

Основываясь на результатах предыдущих исследований [1], мы полагаем, что комплексное изучение компонентов негативной регуляции клеточной сигнализации позволит определить их роль в патогенезе БА и, помимо этого, позволит прогнозировать клинические особенности БА и возможные варианты терапии.

## Материалы и методы

Нами обследован 171 человек: 140 больных БА и 31 практически здоровый. В 1-ю группу вошли 80 пациентов с аллергическим вариантом БА (АБА). Во 2-ю группу включены 60 больных с неаллергическим вариантом болезни (НАБА). Все обследованные больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова).

Всем больным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, а также аллергологическое и гормональное исследования. В каждой группе проводили исследование функции внешнего дыхания. Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями Международного консенсуса по

вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative of Asthma — GINA, 2013).

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови и исследование экспрессии мРНК SOCS5 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) подробно описано ранее [1]. Работа выполнена на базе лаборатории Научно-методического центра по молекулярной медицине на базе ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Праймеры для SOCS1, SOCS3, SOCS5 и  $\beta$ -актина разработаны на основе известных последовательностей (GenBank).

SOCS1 5': 5'-CTGGGATGCCGTGTTATTTT-3' и SOCS1 3': 5'-TAGGAGGTGCGAGTTCAGGT-3'.

SOCS3 5': 5'-GCCACCTACTGAACCCTCCT-3' и SOCS3 3': 5'-GGTCTTCCGACAGAGATG-3'.

SOCS5 5': 5'-TGTGAGCCACATTCAACAT-3' и SOCS5 3': 5'-ATGGGTATGGCTGTCTCCAG-3'.

$\beta$ -актин 5': 5'-TCCTGTGGCATCCACGAAACT-3' и  $\beta$ -актин 3': 5'-GAAGCATTGCGGTGGACGAT-3'.

Уровень экспрессии мРНК SOCS оценивали относительно уровня  $\beta$ -актина.

Экспрессию белков SOCS1 и SOCS3 исследовали методом иммуноблоттинга в соответствии с методикой ECL Western blotting protocols (Amersham).

Концентрацию общего IgE сыворотки определяли методом иммуноферментного анализа с применением стандартной методики при использовании коммерческих наборов (DRG, Германия), уровень цитокинов — по стандартному протоколу на проточном флюориметре Bio-Plex.

Анализ концентраций цитокинов выполнялся по определенному, установленному инструкции, протоколу Bio-Rad-Plex с использованием проточного флюориметра Bio-Rad-Plex с применением 3 наборов: Bio-Plex Human Serum Diluent Kit, 96 well; Bio-Plex Cytokine Reagent Kit, 96 well; Bio-Plex Human Cytokine Th1/Th2 Panel Kit, 96 well.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS для Windows (русифицированная версия 13.0). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Разработанный ранее в нашей научной группе методологический подход дал возможность применить многоуровневый принцип оценки механизмов негативной регуляции клеточной сигнализации в лимфоцитах периферической крови больных БА. Для обобщения полученных нами результатов экспрессии негативных регуляторов клеточной сигнализации SOCS1, SOCS3 и SOCS5 мы составили обобщающую таблицу, позволяющую систематизировать сформированные представления (табл. 1). Согласно представленным данным больные АБА характеризуются более выраженными изменениями экспрессии всех трех исследованных нами SOCS (SOCS1, SOCS3 и SOCS5) как исходно, так и в условиях действия IL-4. При НАБА отмечаются выраженные изменения экспрессии только SOCS3 и в меньшей степени SOCS5.

При анализе изменения экспрессии указанных негативных регуляторов транскрипции генов у больных БА нас, несомненно, интересовали уровни цитокинов, вызывающих активацию и повышение экспрессии соответствующих SOCS, в обследованных группах, а именно: IL-4, который может индуцировать SOCS5 и SOCS1; IL-10, который может индуцировать SOCS3; IFN- $\gamma$ , который

### Сведения об авторах:

Сорокина Лада Николаевна — д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого

Минеев Валерий Николаевич — д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого

### Контактная информация:

Лим Валерия Викторовна — к.м.н., старший лаборант; e-mail: limvaleria@mail.ru



Таблица 1. Динамика уровней экспрессии SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в обследованных группах

Параметр	Контроль	АБА	НАБА
мРНК SOCS1	N	↓	N
IL-4 мРНК SOCS1	↑N	↑↑*	↑N
Белок SOCS1	N	↓	N
IL-4 Белок SOCS1	↑N	↑↑*	↑N
мРНК SOCS3	N	↓↓	↓
IL-4 мРНК SOCS3	↑	↑	↑*
Белок SOCS3	N	↑	↑↑
IL-4 Белок SOCS3	↑	↑	↑
мРНК SOCS5	N	↑	↑
IL-4 мРНК SOCS5	↓	↓	↓

Примечание. ↓ и ↓↓ — снижение экспрессии по сравнению с контрольной группой; ↑ и ↑↑ — повышение экспрессии по сравнению с контрольной группой; N — нормальные значения экспрессии, соответствующие контрольной группе; \* — статистически значимое изменение экспрессии под действием IL-4; ↑N — экспрессия статистически значимо не отличается от N.

Таблица 2. Уровни IL-4 в обследованных группах

Обследованная группа	IL-4, пг/мл в сыворотке крови*	p
Контрольная: n=22 (1)	38,95 (23,82; 52,36)	$p_{1-2-3}=0,010^{**}$
Больные АБА: n=34 (2)	17,15 (13,68; 26,21)	$p_{1-2-3}=0,010^{***}$ $p_{1-2}=0,007^*$
Больные НАБА: n=21 (3)	41,64 (27,20; 70,74)	$p_{1-2}>0,05^*$ $p_{2-3}=0,031^*$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: \* — распределение отличается от нормального (по критерию Колмогорова—Смирнова  $p<0,05$ ), поэтому используется непараметрическая статистика: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль); \*\* — распределение отличается от нормального, поэтому использован критерий  $H$  независимых выборок Крускала—Уоллеса, \*\*\* — медианный тест, # — уровень значимости при сравнении двух независимых выборок; применен критерий  $U$  Вилкоксона—Манна—Уитни.

Таблица 3. Уровни IL-10 в обследованных группах

Обследованная группа	IL-10, пг/мл в сыворотке крови*	p
Контрольная: n=22 (1)	9,28 (5,39; 11,64)	$p_{1-2-3}=0,022^{**}$
Больные АБА: n=37 (2)	6,83 (4,13; 14,94)	$p_{1-2-3}=0,032^{***}$ $p_{1-2}=0,040^{**}$ $p_{1-2}>0,05^{**}$
Больные НАБА: n=22 (3)	15,19 (9,53; 26,88)	$p_{1-3}=0,030^{**}$ $p_{2-3}=0,008^{**}$

Примечание. \*\*\* — критерий Джонкхир—Терпстры для парного сравнения между собой более двух групп, # — медианный тест, ## — уровень значимости при сравнении двух независимых выборок; применен критерий  $U$  Вилкоксона—Манна—Уитни.

Таблица 4. Уровни IFN-γ в обследованных группах

Обследованная группа	IFN-γ, пг/мл в сыворотке крови*	p
Контрольная группа: n=19 (1)	32,47 (20,91; 39,66)	$p_{1-2-3}=0,031^{**}$ $p_{1-2-3}=0,021^{***}$
Больные АБА: n=34 (2)	45,50 (34,62; 76,33)	$p_{1-2}=0,042^*$ $p_{1-2}>0,05^*$
Больные НАБА: n=20 (3)	20,22 (20,22; 67,00)	$p_{2-3}=0,031^*$

может индуцировать экспрессию SOCS1. Результаты исследования концентраций IL-4, IL-10, IFN-γ представлены в табл. 2—4.

Анализируя данные табл. 2—4, можно предположить следующее: 1) снижение экспрессии мРНК и белка-регулятора SOCS1 у больных АБА может быть обусловлено увеличением концентрации IFN-γ; 2) повышение концентрации IL-10 при НАБА может приводить к усилению экспрессии белка-регулятора SOCS3; 3) снижение концентрации IL-4 в плазме крови при АБА и НАБА на первый взгляд представляется неожиданным и не совсем типичным; тем не менее, во-первых, будучи активным участником механизмов воспаления при БА, он может локализоваться большей частью в органе-мишени; во-вторых, запуская процессы цитокиновой сигнализации, в дальнейшем он может подавляться активируемыми SOCS (SOCS5, который по нашим данным повышается у больных БА). По данным литературы, обращает особое внимание наибольшая активность сигнализации IL-4 в бронхах именно при данном варианте заболевания [8].

## Обсуждение

Нами показано, что для АБА характерно выраженное снижение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов мРНК SOCS1 и белка-регулятора SOCS1 в лимфоцитах периферической крови по сравнению с таковым в контрольной группе и группе больных НАБА. Это представляется достаточно закономерным с учетом выявленного нами повышения основного индуктора данного SOCS IFN-γ у больных данной группы. При этом у больных АБА нами выявлена наиболее высокая способность SOCS1 к активации IL-4, проявляющаяся в нарастании экспрессии как мРНК SOCS1, так и белка-регулятора. Это подтверждает многофункциональную роль данного SOCS, участвующего в регуляции различных сигнальных путей.

У больных БА с уровнем IgE >120 МЕ/мл (выше лабораторной нормы) отмечаются более высокие уровни экспрессии SOCS1 и мРНК SOCS1, что позволяет предполагать повышение экспрессии данного негативного регулятора в ответ на активацию сигнализации IL-4.

При исследовании уровня экспрессии мРНК SOCS1 в динамике у больных НАБА нами выявлено выраженное нарастание экспрессии мРНК SOCS1 в фазе ремиссии БА у данной группы. При этом в условиях действия IL-4 подобных отличий не отмечается. Данный факт, по-видимому, позволяет предполагать, что при обострении БА наблюдаемое снижение мРНК SOCS1 может быть обусловлено повышением активности сигнализации IL-4. Отсутствие изменений при АБА косвенно может свидетельствовать о сохранении нарушений регуляции экспрессии мРНК SOCS1 и в фазе ремиссии.

Таким образом, можно предположить, что полученные нами изменения экспрессии негативного регулятора транскрипции генов SOCS1 связаны с клинико-патогенетическими особенностями БА и, вероятно, отражают концепции генетической детерминированности биологических дефектов, а также гетерогенности и комплексности нарушений регуляции сигнальных систем при этом заболевании.

При исследовании особенностей экспрессии негативного регулятора транскрипции генов SOCS3 на приме-



ре лимфоцитов периферической крови отмечено, что у больных БА (как АБА, так и НАБА) отмечается уменьшение уровня экспрессии мРНК SOCS3 по сравнению с контрольной группой, более выраженное у больных АБА. Противоположную направленность имеет изменение экспрессии белка-регулятора SOCS3: у всех больных БА (как АБА, так и НАБА) отмечается увеличение уровня экспрессии SOCS3 по сравнению с контрольной группой.

При этом условиях действия ИЛ-4 отмечается увеличение экспрессии как мРНК SOCS3, так и белка-регулятора SOCS3 во всех обследованных группах, более существенное в группе больных НАБА.

Исходя из изложенного повышение экспрессии мРНК SOCS3 может рассматриваться как протективный ответ, направленный против выраженного воспалительного процесса. Данный факт может послужить основой в разработке принципиально новых терапевтических направлений [9].

Следует отметить, что SOCS3 может, по-видимому, участвовать в механизмах утяжеления АБА. Так, нами установлено, что у больных АБА уровни экспрессии мРНК SOCS3 повышены при тяжелом течении заболевания по сравнению с группой больных легким и среднетяжелым течением заболевания.

Изучение уровней экспрессии мРНК SOCS5 выявило положительную корреляцию между концентрацией ИЛ-4 в плазме крови и уровнями экспрессии мРНК SOCS5. Закономерно также наличие положительной корреляции между концентрациями ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 и ИЛ-10 в плазме крови, указывающие на взаимодействие и взаимную регуляцию различных сигнальных путей.

В группе больных АБА с высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови экспрессия мРНК SOCS5 существенно выше, чем у больных с уровнем в сыворотке крови общего IgE <120 МЕ/мл, что подтверждает роль повышения экспрессии SOCS5 в регуляции сигнализации ИЛ-4 и ИЛ-13. Следует отметить, что ряд эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 развивается без участия сигнализации STAT6. В частности, ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в регуляции сигнальных путей метаболизма арахидоновой кислоты — лейкотриеновом, простагландиновом и липокиновом.

Отдельное внимание нами уделено больным аспириновой БА. Для больных этой группы характерно более тяжелое течение заболевания; у них выявлялась полная астматическая триада (непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов с развитием приступов экспираторного удушья, наличие БА и полипозного риносинусита). Нами показано повышение экспрессии мРНК SOCS5, что косвенно указывает на повышение сигнализации ИЛ-4 и ИЛ-13 у больных этой группы.

Полученные данные позволяют рассматривать сложность нарушений регуляции, возникающих на различных

уровнях клеточной сигнализации, с позиций полифункциональности молекул семейства негативных регуляторов транскрипции генов *SOCS1*, *SOCS3* и *SOCS5*, обеспечивающих комплексный контроль цитокиновой сигнализации одновременно в различных сигнальных путях.

## Заключение

При БА в фазе обострения в лимфоцитах периферической крови выявлены изменения в уровнях экспрессии негативных регуляторов транскрипции генов *SOCS1*, *SOCS3* и *SOCS5*, соответствующие варианту заболевания и его тяжести.

Для АБА характерно снижение уровней экспрессии мРНК SOCS1 и мРНК SOCS3 и повышение мРНК SOCS5 по сравнению с контрольной группой в лимфоцитах периферической крови. Уровни экспрессии SOCS1, SOCS3 и SOCS5 при АБА зависят от тяжести течения, достигая максимальных значений при тяжелом течении, что может играть патогенетическую роль в утяжелении заболевания.

При АБА в фазе ремиссии не выявлено изменений уровней экспрессии SOCS1, SOCS3 и SOCS5, что косвенно может свидетельствовать о сохранении нарушений регуляции экспрессии как проявления дефектности негативного контроля и в фазе ремиссии.

В группе больных АБА установлено наличие подгруппы с высоким уровнем IgE >120 МЕ/мл, которая характеризуется нарастанием экспрессии SOCS1, мРНК SOCS1, мРНК SOCS5, что позволяет предполагать связь повышения экспрессии этих негативных регуляторов с активацией сигнализации ИЛ-4.

Для НАБА характерны снижение мРНК SOCS3 и нарастание мРНК SOCS5 в лимфоцитах периферической крови по сравнению с контрольной группой. Уровни экспрессии мРНК и белка SOCS1, SOCS3 и мРНК SOCS5 при НАБА не изменяются в зависимости от тяжести течения заболевания, что может быть обусловлено более высокой распространенностью тяжелого течения БА у больных НАБА.

При НАБА в фазе ремиссии не выявлено изменений уровней экспрессии мРНК и белка SOCS3 и мРНК SOCS5, что косвенно может указывать на сохранение нарушений негативной регуляции и в фазе ремиссии.

При исследовании в условиях активации ИЛ-4 установлено, что данный интерлейкин повышает экспрессию мРНК SOCS1 в лимфоцитах больных АБА и экспрессию мРНК SOCS3 в лимфоцитах больных НАБА, а это может свидетельствовать о функциональной роли этих негативных регуляторов при сдвиге баланса Th1/Th2 в сторону Th2.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. *Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации*. Санкт-Петербург: ВВМ; 2010.
2. Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends in Immunology*. 2003;24(12):659-665. doi:10.1016/j.it.2003.10.008
3. Fukuyama S, Nakano T, Matsumoto T, Oliver BG, Burgess JK, Moriwaki A, Tanaka K, Kubo M, Hoshino T, Tanaka H, McKenzie AN, Matsumoto K, Aizawa H, Nakanishi Y, Yoshimura A, Black JL, Inoue H. Pulmonary suppressor of cytokine signaling-1 induced by IL-13 regulates allergic asthma phenotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(11):992-998. doi:10.1164/rccm.200806-992OC

4. Albanesi C, Fairchild H, Madonna S, Scarponi C, De Pità O, Leung DY, Howell MD. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF- $\alpha$ - and IFN- $\gamma$ -induced  $\beta$ -defensin expression through STAT6, suppressor of cytokine signaling SOCS1 and SOCS3. *The Journal of Immunology*. 2007;179(2):984-992. doi:10.4049/jimmunol.179.2.984
5. Kubo M, Inoue H. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in Th2 cells evokes Th2 cytokines, IgE, and eosinophilia. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2006;6(1):32-39. doi:10.1007/s11882-006-0007-6
6. Seki Y, Inoue H, Nagata N, Hayashi K, Fukuyama S, Matsumoto K, Komine O, Hamano S, Himeno K, Inagaki-Ohara K, Cacalano N, O'Garra A, Oshida T, Saito H, Johnston JA, Yoshimura A, Kubo M. SOCS-3 regulates onset and maintenance of TH2-mediated allergic responses. *Nature Medicine*. 2003;9(8):1047-1054. doi:10.1038/nm896
7. Lopez E, Paz Zafra M, Sastre B, Gámez C, Fernández-Nieto M, Sastre J, Lahoz C, Quirce S, Del Pozo V. Suppressors of cytokine signaling 3 expression in eosinophils: Regulation by PGE2 and Th2 Cytokines. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2011:3-11. doi:10.1155/2011/917015
8. Christodoulopoulos P, Cameron L, Nakamura Y, Lemièrre C, Muro S, Dugas M, Boulet L-P, Laviolette M, Olivenstein R, Hamid Q. Th2 cytokine-associated transcription factors in atopic and nonatopic asthma: evidence for differential signal transducer and activator of transcription 6 expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(4):586-591. doi:10.1067/mai.2001.114883
9. Daewoong J, Liu D, Yao S, Collins RD, Hawiger J. Intracellular protein therapy with SOCS3 inhibits inflammation and apoptosis. *Nature Medicine*. 2005;11(8):892-898. doi:10.1038/nm1269

Поступила 26.10.2016