Изменение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов *SOCS1* при нарушениях метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой

Л.Н. Сорокина, В.В. Лим[✉], В.Н. Минеев, М.А. Нема, Т.М. Лалаева

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

Аннотация

Цель. Изучить компоненты негативной регуляции клеточной сигнализации в комплексе при сочетании бронхиальной астмы (БА) и нарушений метаболизма.

Материалы и методы. Обследованы 113 человек: 63 – с аллергической БА (АБА), 50 – с неаллергическим вариантом болезни (НАБА). Экспрессию мРНК *SOCS1* оценивали путем проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (англ. RT-PCR). Экспрессию белка *SOCS1* исследовали методом иммуноблоттинга. Определяли уровни цитокинов по стандартному протоколу на проточном флуориметре (Bio-Plex).

Результаты. Выявлено разнонаправленное и значимое изменение экспрессии матричной РНК *SOCS1* при увеличении индекса массы тела более 25 (больше нормы), НАБА и АБА. Наличие ряда положительных корреляционных связей между экспрессией мРНК *SOCS1* и индексом массы тела указывает на регулируемую роль *SOCS1* в лептиновом сигнальном пути. Варианты корреляционных связей при АБА и НАБА различны, что может указывать на возможное существование особенностей в патогенезе данных вариантов заболевания.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать сложные нарушения регуляции, возникающие на различных уровнях клеточной сигнализации, с точки зрения полифункциональности регулятора *SOCS1*. Данный регулятор обеспечивает комплексный контроль цитокиновой сигнализации в различных сигнальных путях при БА в сочетании с нарушениями метаболизма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет, система SOCS-белков, *SOCS1*, лептин, мононуклеарные клетки

Для цитирования: Сорокина Л.Н., Лим В.В., Минеев В.Н., Нема М.А., Лалаева Т.М. Изменение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов *SOCS1* при нарушениях метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 255–259. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200636

ORIGINAL ARTICLE

Change in the expression of gene transcription negative regulator *SOCS1* in the patients with bronchial asthma and metabolic disorders

Lada N. Sorokina, Valeria V. Lim[✉], Valery N. Mineev, Mikhail A. Nyoma, Tatiana M. Lalayeva
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Comprehensive study of the negative regulation components of cell signaling in the bronchial asthma (BA) patients with metabolic disorders.

Materials and methods. 113 people were examined: 63 patients with allergic BA (ABA), 50 patients with a non-allergic variant of the disease (NABA). *SOCS1* mRNA expression was evaluated by reverse transcription PCR (RT-PCR). *SOCS1* protein expression was investigated by immunoblotting. The determination of cytokine levels was carried out according to the standard protocol on a Bio-Plex flow fluorimeter.

Results. A significant and multidirectional change in the expression of *SOCS1* mRNA was found at a body mass index >25 (greater than normal) in ABA and NABA. The positive correlations between *SOCS1* mRNA expression and body mass index indicate the regulatory role of *SOCS1* in leptin signaling. The spectra of correlations in ABA and NABA are different, it indicates the probable existence of specificity in the pathogenesis of these variants of the diseases.

Conclusion. The obtained data allow us to consider the complexity of regulation disorders occurring at different levels of cell signaling. The multifunctionality of the *SOCS1* regulator provides complex control of cytokine signaling simultaneously in different signaling pathways in the BA with metabolic disorders.

Keywords: bronchial asthma, diabetes mellitus, SOCS-protein system, *SOCS1*, leptin, mononuclear cells

For citation: Sorokina LN, Lim VV, Mineev VN, Nyoma MA, Lalayeva TM. Change in the expression of gene transcription negative regulator *SOCS1* in the patients with bronchial asthma and metabolic disorders. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 255–259. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200636

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лим Валерия Викторовна** – к.м.н., ст. лаборант каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: +7(921)998-25-23, e-mail: limvaleria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5799-3849

Сорокина Лада Николаевна – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0001-6193-2774

Минеев Валерий Николаевич – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Нема Михаил Александрович – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0002-1268-9795

Лалаева Татьяна Михайловна – д.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0002-89903470

✉ **Valeria V. Lim.** E-mail: limvaleria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5799-3849

Lada N. Sorokina. ORCID: 0000-0001-6193-2774

Valery N. Mineev. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Mikhail A. Nyoma. ORCID: 0000-0002-1268-9795

Tatiana M. Lalayeva. ORCID: 0000-0002-89903470

Введение

В настоящее время активно исследуется система белков-регуляторов SOCS-белков (супрессоры цитокиновой сигнализации – suppressors of cytokine signaling), которая обеспечивает нормальное функционирование различных сигнальных систем. В ряде предыдущих публикаций подробно рассматривались строение и функции этой системы, описывались возможные ее нарушения при некоторых заболеваниях [1, 2]. Что касается патогенеза бронхиальной астмы (БА), то наиболее важная роль в развитии заболевания принадлежит, по мнению исследователей, непосредственно трем регуляторам клеточной сигнализации из данного семейства SOCS-белков, а именно SOCS1, SOCS3 и SOCS5 [3].

В настоящей работе рассматривается изменение уровня SOCS1 у пациентов с БА и нарушениями метаболизма. Вероятно, SOCS1 может ингибировать сигнализацию интерлейкина (IL)-4 при активации пути интерферона γ (IFN- γ), что может препятствовать активности альтернативно функционирующих цитокиновых систем, а именно IFN- γ и IL-4 [4].

На данный момент началось активное обсуждение цитокиновой теории развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, которая подразумевает большое значение развития цитокинового дисбаланса в сторону повышения активности провоспалительных цитокинов и снижения активности противовоспалительных цитокинов [5, 6], что в результате приводит к нарастанию метаболических нарушений, значительному прогрессированию гликирования и развитию выраженных осложнений заболевания [7]. В связи с этим изучение состояний сочетания БА и СД 2-го типа является очень актуальным (в клиническом аспекте и для обогащения фундаментальных знаний о заболевании). Особенно важно для понимания механизмов патогенеза заболеваний, их клинических особенностей и причин нарастания тяжести течения изучить цитокиновый дисбаланс при данных состояниях, который может прогрессировать по прошествии времени и способствовать нарастанию патологических изменений у данных больных.

Рассматривая цитокиновый профиль, можно отметить ключевые в развитии иммунологических сдвигов провоспалительные (IL-6, IFN- γ , фактор некроза опухоли α , IL-17) и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10), имеющие значение при сочетании БА и СД 2-го типа.

Нашей научной группой разработан методологический подход, который применяет многоуровневый принцип оценки нарушений при БА, в том числе и в сочетании с СД 2-го типа. Метод позволяет оценить нарушения с уровня иммунноклеточной регуляции и вплоть до макроорганизменного уровня с анализом клинических особенностей течения заболеваний [8, 9].

Материалы и методы

Всего обследованы 113 пациентов с БА. В 1-ю группу определены 63 человека с аллергическим клинико-патогенетическим вариантом заболевания (АБА). Вторую группу составили 50 пациентов с неаллергическим вариантом заболевания (НАБА).

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных признаков у больных АБА и НАБА. Отмечаются достоверно более высокие средние значения уровня эозинофилов периферической крови и значение общего иммуноглобулина Е у больных АБА.

Обследованные пациенты с БА получали терапию в клинике госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Больным проводили всестороннее клинико-лабораторное обследование и как дополнение аллергологическое, иммунологическое, гормональное исследования. Во всех обследованных группах выполняли спирометрическое исследование показателей функции внешнего дыхания. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями и классификациями международной Глобальной инициативы по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative of Asthma – GINA, 2013).

Ранее подробно описаны методика выделения мононуклеарных клеток периферической крови и исследования экспрессии мРНК SOCS1 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) [1, 10]. Данная методика выполнена на базе Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». По стандарту уровень экспрессии матричной РНК SOCS оценивался относительно уровня экспрессии β -актина.

Праймеры для изучения белков SOCS1 и β -актина разработаны на основании известных последовательностей нуклеотидов (GenBank).

1. Последовательность SOCS1 5':

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

2. Последовательность β -актин -5':

5'-TCCTGTGGCATCCACGAAACT-3' и последовательность β -актин -3': 5'-GAAGCATTTGCGGTGGACGAT-3'.

Экспрессия белка SOCS1 оценена методом иммуноблоттинга по стандартной методике ECL Western blotting protocols (Amersham).

Для статистической обработки результатов использовали русифицированную версию 13.0 стандартного пакета прикладного статистического анализа (SPSS). Значимыми различия определялись в случае $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика клинических признаков в обследованных группах

Признаки	АБА*	НАБА*	Достоверность различий**
Возраст (средний), лет	40,61±14,45	54,84±14,06	$p < 0,001$
Длительность заболевания, годы	13,92±11,57	14,14±12,91	$p > 0,05$
Начало БА (возраст), лет	26,57±15,62	40,74±15,87	$p < 0,001$
<i>Клинический анализ крови</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,3±3,06	8,62±7,58	$p > 0,05$
СОЭ, мм/ч	8,73±6,12	11,72±9,29	$p > 0,05$
Эозинофилы периферической крови, %	1,29±1,05	0,3±0,26	$p < 0,05^*$
Иммуноглобулин Е (общий), I(U/ml)	218,31±210,31	98,96±83,54	$p < 0,05^*$

*Выборки, подчиняющиеся нормальному распределению. Указаны среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$; параметрическая статистика); **уровень значимости (определяющий достоверность различий). Для сравнения двух несвязанных выборок использован параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

В настоящей статье мы решили рассмотреть часть общей картины исследований экспрессии SOCS1 и матричной РНК SOCS1, которые изучались нами ранее в комплексе с другими участниками цитокиновой регуляции у пациентов с различными клиничко-патогенетическими вариантами БА (например, АБА и НАБА) и проанализированы в ряде предыдущих публикаций [9, 10]. Рассматриваемый в этой работе аспект сложной системы клеточной сигнализации касается роли белка SOCS1 в развитии клиничко-иммунологических сдвигов у пациентов с сочетанием БА и метаболическими нарушениями.

Для оценки роли SOCS1 прежде всего изучен корреляционный анализ (результаты представлены в табл. 2).

Научная группа под руководством профессора В.Н. Минеева ранее продемонстрировала, что у пациентов с БА повышен уровень лептина, и при этом он положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [11]. Таким образом, очевидно, что с увеличением ИМТ растет показатель уровня лептина у больных БА. В свою очередь, этот процесс может приводить к вторичному повышению экспрессии белка SOCS1, который является ингибитором последующей лептиновой сигнализации. Нами изучена зависимость изменения экспрессии мРНК SOCS1 (определенная по методу ПЦР-ОТ) от ИМТ у пациентов с АБА и НАБА (табл. 3, 4).

Оказалось, что предположение о прямой корреляционной связи данных показателей справедливо для больных НАБА, при АБА же наблюдается совершенно обратная картина. Мы можем объяснить это тем, что при АБА повышение ИМТ выше нормы сопровождается повышением адипокинов (в том числе лептина), не происходит повышения экспрессии SOCS1, а, наоборот, отмечается его снижение. Данный факт может указывать на вероятное косвенное участие негатив-

ного регулятора SOCS1 в процессах развития лептин-резистентности у пациентов с АБА.

В то же время у пациентов с НАБА и ИМТ > 25 отмечается невыраженное уменьшение мощности положительной корреляционной связи между показателями уровня экспрессии мРНК SOCS1 и значением ИМТ ($R=0,371$; $n=40$; $p=0,018$). Предположительно имеется некоторое снижение регуляторной роли SOCS1 у пациентов с НАБА и избыточной массой тела (табл. 5).

Обсуждение

Рассматривая результаты корреляционного анализа между уровнями экспрессии белка SOCS1 и клиничко-лабораторными показателями у больных БА, можно обратить внимание на различия спектров корреляционных связей при НАБА и АБА, что указывает на существование важных особенностей в патогенезе данных вариантов заболевания. Представляется очевидным выявление положительных корреляционных связей при АБА между наличием аллергических заболеваний в анамнезе, бытовой сенсибилизации и уровнем экспрессии негативного регулятора геной транскрипции. Кроме того, отмечается положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии SOCS1 и степенью тяжести заболевания АБА.

Не менее показательны корреляционные связи при НАБА. Наличие положительной связи между экспрессией белка SOCS1 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, СД 2-го типа, а также факт сопутствующего хронического тонзиллита являются достаточно характерными для варианта НАБА. Отмечается положительная связь между уровнем белка-регулятора SOCS1 и стажем курения (в годах), фактом наличия профессиональных вредностей в анамнезе у пациентов с НАБА.

Таблица 2. Корреляционные связи между уровнем экспрессии белка SOCS1 и клиничко-лабораторными показателями у пациентов с БА

Показатель	n	Коэффициент корреляции*		Знак связи	Критерий достоверности связи
		мРНК SOCS1	SOCS1		
АБА					
Экспрессия мРНК SOCS3 после стимуляции IL-4 (ПЦР-ОТ)	18	0,565		+	p=0,017*
Концентрация IL-4 в плазме, пг/мл	14		0,771	+	p=0,001*
Тяжесть течения АБА	58		0,23	+	p=0,029***
Сопутствующие аллергические заболевания	62	0,34		+	p=0,007**
Факт бытовой сенсибилизации	63	0,284		+	p=0,024**
НАБА					
Масса тела, кг	58	0,325		+	p=0,013*
ИМТ	57	0,403		+	p=0,002*
ИМТ	57		0,233	+	p=0,081*
Суточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов	35		0,354	-	p=0,005*
Стаж курения, годы	16		0,671▼	+	p=0,004**
Сопутствующий СД 2-го типа	55		0,44	+	p=0,001***
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	55	0,294		+	p=0,029**
Сопутствующий хронический тонзиллит	55		0,380▼	+	p=0,004**
Факт профессиональных вредностей	55		0,305	+	p=0,007***
Концентрация IFN-γ плазмы, пг/мл	17	0,425		-	p=0,026***

Здесь и далее в табл. 5: *выборка, подчиняющихся нормальному распределению. Использован коэффициент корреляции Пирсона; при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции: **Кендалла и ***Спирмена; ▼ корреляция с уровнем экспрессии SOCS1 в условиях действия IL-4.

Таблица 3. Экспрессия мРНК SOCS1 в зависимости от ИМТ при АБА (стандартизовано по экспрессии β -актина)

ИМТ	Значение	Критерий достоверности
ИМТ<25 (1), n=22	0,399±0,21*	1–2: p=0,039**
ИМТ≥25 (2), n=33	0,29±0,19*	

Здесь и далее в табл. 4: *выборка, подчиняющаяся нормальному распределению. Применены методы параметрической статистики; указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$); **уровень значимости (определяющий достоверность различий). Для сравнения средних использован t-критерий для парных выборок.

Между экспрессией мРНК SOCS1 (ПЦР-ОТ) и плазменной концентрацией IFN- γ существует отрицательная корреляционная связь, которая подтверждает важную роль белка SOCS1 в регуляции IFN- γ и IL-12-сигналикации [12–14].

Самым важным в рассматриваемой проблеме считается существование положительных корреляционных связей между уровнем экспрессии матричной РНК SOCS1 (ПЦР-ОТ) и величиной массы тела (кг) и показателем ИМТ, что явственно указывает на регулируемую роль белка SOCS1 в процессах лептиновой сигнализации. Изучая многие сигнальные системы, кроме лептинергической, мы рассмотрели роль данного белка-регулятора в процессах их функционирования. В частности, он участвует в сигнальных путях IL-4, IFN- γ , что подтверждается закономерными взаимосвязанными изменениями экспрессии этих факторов [9, 10]. Предполагается, что уровень лептина в плазме крови больных БА тем больше, чем больше ИМТ. По механизму обратной связи повышение ИМТ и уровня лептина в крови может приводить к повышению экспрессии белка-SOCS1, который призван подавлять лептиновую сигнализацию.

В данном исследовании установлено выраженное и разнонаправленное изменение уровня экспрессии матричной РНК SOCS1 при нарастании ИМТ>25 (выше нормы) при НАБА и АБА. Наше предположение об увеличении экспрессии матричной РНК SOCS1 в соответствии с нарастанием ИМТ>25 явилось характерным только для пациентов с НАБА, а при АБА наблюдалась противоположная картина. Существование корреляционной связи с положительным знаком между ИМТ и экспрессией матричной РНК SOCS1 также указывает на существенную регуляторную роль белка SOCS1 в сигнальном пути лептина (см. табл. 3–5).

Из результатов ряда исследований можно сделать вывод о значительном влиянии лептина и пролактина на экспрессию белка SOCS1 [15, 16]. Очевидно, что данный белок SOCS-семейства активно участвует в регуляции различных сигнальных путей, в частности ингибирует сигнальную трансдукцию через инсулиновый и toll-like-рецептор.

Таблица 4. Экспрессия мРНК SOCS1 в зависимости от ИМТ при НАБА (стандартизовано по экспрессии β -актина)

ИМТ	Значение	Критерий достоверности
ИМТ<25 (1), n=16	0,36±0,19*	1–2: p=0,041**
ИМТ≥25 (2), n=41	0,50±0,256*	

В настоящее время выделяют особый фенотип БА, связанный с ожирением. Он обладает рядом особенностей, а именно: чаще позднее начало болезни (во взрослом возрасте), более тяжелое течение с частыми обострениями и плохим контролем симптомов заболевания БА. Среди коморбидной патологии важно отметить отсутствие аллергического анамнеза и наличие метаболических нарушений (ожирение, СД 2-го типа, дислипидемия), также возможно сочетание с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, артериальной гипертензией, ночным апноэ. Такой фенотип БА с ожирением четко ассоциируется с изменениями в сигнальном пути лептина, что требует дальнейшего подробного изучения.

Сейчас установлено, что значимым звеном патогенеза становится внутриклеточная резистентность к инсулину. Исследования показали, что сигнальный путь IL-4 имеет общность с сигнальным путем инсулина, практически обеспечивается общими сигнальными путями, соответственно, развитие резистентности к инсулину приводит и к цитокиновой резистентности. Показано, что при СД 2-го типа изменяется сигнализация цитокина IL-4 [17].

Известно, что сигнализацию лептина могут ингибировать некоторые регуляторы транскрипции генов, а именно SOCS1 и SOCS3, что обуславливает важные механизмы лептин-резистентности [18], а через ингибирование фосфорилирования тирозина в белке IRS – также резистентности к инсулину [19, 20].

Каскад событий можно схематично представить так: повышение активности и экспрессии белков SOCS1 и SOCS3 приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови за счет нарушения процесса транспорта глюкозы (нарушение трансмембранного транспортера), в результате активируются процессы гликирования.

Накопленные данные свидетельствуют о сложных нарушениях в системе цитокиновой сигнализации, развивающихся при сочетании двух заболеваний БА и СД 2-го типа, что неразрывно связано с метаболическими изменениями на всех уровнях от иммуноклеточной регуляции до клинического организменного уровня.

Заключение

Изучена экспрессия негативного регулятора транскрипции генов белка SOCS1 в лимфоцитах периферической крови у пациентов с БА. Определена роль негативного регулятора клеточной сигнализации SOCS1 в функционировании

Таблица 5. Корреляционные связи между уровнем экспрессии белка SOCS1 и клинико-лабораторными показателями у пациентов с НАБА при ИМТ>25

Показатель	n	Коэффициент корреляции*		Знак связи	Критерий достоверности связи
		мРНК SOCS1	SOCS1		
Доза парентеральных глюкокортикостероидов в 1-й день курсовой терапии, мг	37		↑0,521▼	-	p=0,001*
Стаж курения, годы	16		↓0,477▼	+	p=0,004**
Сопутствующий СД	37		↑0,572	+	p=0,0001***
Сопутствующий хронический тонзиллит	55		↑0,462▼	+	p=0,004**

таких сигнальных систем, как IL-4, IFN- γ и лептиновой сигнализации.

Установлено выраженное и разнонаправленное изменение уровня экспрессии матричной РНК SOCS1 при нарастании ИМТ>25 (выше нормы) при НАБА и АБА. Наше предположение об увеличении экспрессии матричной РНК SOCS1 в соответствии с нарастанием ИМТ>25 явилось характерным только для пациентов с НАБА, а при АБА наблюдалась противоположная картина. Наличие корреляционной связи с положительным знаком между ИМТ и экспрессией матричной РНК SOCS1 также указывает

на существенную регуляторную роль белка SOCS1 в сигнальном пути лептина.

Выявляемые спектры корреляционных связей при НАБА и АБА различны, что приводит к мысли о существовании особенностей в механизмах развития этих вариантов заболевания; становится очевидна роль белка SOCS1 в процессе нарастания тяжести заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АБА – аллергическая бронхиальная астма
БА – бронхиальная астма
ИМТ – индекс массы тела
НАБА – неаллергическая бронхиальная астма

ПЦР-ОТ – метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией
СД – сахарный диабет
IFN- γ – интерферон γ
IL – интерлейкин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mineev V.N., Sorokina L.N. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой. *Мед. иммунология*. 2007;9(4-5):405-11 [Mineev VN, Sorokina LN. The expression of STAT6 in peripheral blood lymphocytes in patients with allergic bronchial asthma. *Medical Immunology*. 2007;9(4-5):405-11 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-405-410
2. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. СПб.: BBM, 2010 [Mineev VN, Sorokina LN, Trofimov VI. The fundamental and clinical aspects of the JAK-STAT signaling. Saint Petersburg: BBM, 2010 (In Russ.)].
3. Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, et al. SOCS, inflammation, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2012;3:20. eCollection 2012. doi: 10.3389/fimmu.2012.00020
4. Nicholson SE, Metcalf D, Sprigg NS, et al. Suppressor of cytokine signaling (SOCS)-5 is a potential negative regulator of epidermal growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(7):2328-33. doi: 10.1073/pnas.0409675102
5. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, et al. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):79-82. doi: 10.1016/j.cca.2008.09.013
6. Singh S, Bodas M, Bhatraju NK, et al. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):837-45. doi: 10.1152/ajplung.00091.2015
7. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 1995;46:223-34. doi: 10.1146/annurev.med.46.1.223
8. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Лим В.В., и др. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Мед. иммунология*. 2017;19(3):313-8 [Sorokina LN, Ivanov VA, Lim VV, et al. Cytokine profile features in the patient with nonallergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Medical Immunology*. 2017;19(3):313-8 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318
9. Сорокина Л.Н., Mineev V.N., Лим В.В. Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме. *Терапевтически архив*. 2017;89(3):43-7 [Sorokina LN, Mineev VN, Lim VV. Role of negative regulators of SOCS1, SOCS3, and SOCS5 gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2017;89(3):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789343-47
10. Mineev V.N., Lim V.V., Nema M.A., Trofimov V.I. Экспрессия негативного регулятора транскрипции генов белка SOCS1 в мононуклеарах периферической крови больных бронхиальной астмой. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(2):23-7 [Mineev VN, Lim VV, Nyoma MA, Trofimov VI. The expression of SOCS proteins in negative regulation of JAK-STAT signaling. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(2):23-7 (In Russ.)]
11. Mineev V.N., Sorokina L.N., Berestovskaya V.S., и др. Уровень лептина в плазме крови у пациентов с бронхиальной астмой. *Клин. медицина*. 2009;87(7):33-7 [Mineev VN, Sorokina LN, Berestovskaya VS, et al. Plasma leptin level in patients with bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2009;87(7):33-7 (In Russ.)]
12. Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends Immunology*. 2003;24(12):659-66. PMID: 14644140
13. Naka T, Tsutsui H, Fujimoto M, et al. SOCS-1/SSI-1-deficient NKT cells participate in severe hepatitis through dysregulated cross-talk inhibition of IFN- γ and IL-4 signaling in vivo. *Immunity*. 2001;14:535-45. PMID: 11371356
14. Davey GM, Heath WR, Starr R. SOCS1: a potent and multifaceted regulator of cytokines and cell-mediated inflammation. *J Tissue Antigens*. 2006;67(1):1-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.2005.00532.x
15. Motta M, Accornero P, Baratta M. Leptin and prolactin modulate the expression of SOCS-1 in association with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in mammary cells: a role in differentiated secretory epithelium. *Regul Pept*. 2004;121(1-3):163-70. doi: 10.1016/j.regpep.2004.05.002
16. Fazeli M, Zarkesh-Esfahani H, Wu Z, et al. Identification of a monoclonal antibody against the leptin receptor that acts as an antagonist and blocks human monocyte and T cell activation. *J Immunol Methods*. 2006;312(1-2):190-200. doi: 10.1016/j.jim.2006.03.011
17. Ogbera A, Azenabor A, Ogundahunsi OA, et al. Cytokines, Type 2 DM and the Metabolic Syndrome. *Nig Q J Hosp Med*. 2013;23(4):318-22. PMID: 27276762
18. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med*. 1992;31(2):189-93. PMID: 1600265
19. Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase-1B. *Dev Cell*. 2002;2:497-503. PMID: 11970899
20. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2004;24(12):5434-46. doi: 10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004

Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.03.2019

OMNIDOCTOR.RU