

# ЭКСПРЕССИЯ НЕГАТИВНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ SOCS3 И SOCS5 В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Лим В.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

**Резюме.** Были обследованы 60 пациентов с аллергической бронхиальной астмой (АБА) и 54 пациента с неаллергической бронхиальной астмой (НАБА), а также 18 практически здоровых лиц. Экспрессию мРНК SOCS3 и SOCS5 оценивали путем проведения ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR).

Полученные данные показывают, что у больных бронхиальной астмой (независимо от клинко-патогенетического варианта) отмечается нарастание уровня экспрессии мРНК SOCS3 по сравнению с контрольной группой, причем более выраженное у больных НАБА. Уровень экспрессии мРНК SOCS5 у пациентов с бронхиальной астмой снижен, а в группе АБА он существенно ниже, чем у группы контроля и у пациентов с НАБА.

Оценивая полученные данные, можно сделать выводы о том, что повышение экспрессии мРНК SOCS3 у больных БА рассматривается как протективный ответ, направленный против воспалительного процесса. Снижение уровня экспрессии мРНК SOCS5 характерно для БА в целом, особенно выраженное при АБА (в сравнении как с контрольной группой, так и с группой больных НАБА), что может указывать на дефектность в системе негативной регуляции при аллергической бронхиальной астме.

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

## **Адрес для переписки:**

*Минеев Валерий Николаевич  
д.м.н., профессор кафедры  
госпитальной терапии с курсом  
аллергологии и иммунологии  
им. акад. М.В. Черноруцкого,  
Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова  
198516, Россия, Санкт-  
Петербург, Петродворец, Санкт-  
Петербургский пр., 56, кв. 15.  
Тел.: 8 (812) 450-71-63.  
E-mail: minvn@sptmu.rssi.ru*

## **Авторы:**

*Лим В.В. — старший лаборант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*  
*Сорокина Л.Н. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*  
*Минеев В.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*  
*Нёма М.А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*  
*Трофимов В.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

*Поступила 13.01.2014*

*Отправлена на доработку 16.01.2014*

*Принята к печати 21.01.2014*

# EXPRESSION OF SOCS3 AND SOCS5 MRNAS IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEARS FROM THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Lim V.V., Sorokina L.N., Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I.

*St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** We observed sixty patients with allergic bronchial asthma (ABA) and 54 with non-allergic bronchial asthma (NABA). Quantitative SOCS3 and SOCS5 mRNA expression was evaluated by means of real-time PCR. Eighteen healthy persons served as a control group. In patients with bronchial asthma (irrespective of pathogenetic form), a significant increase of SOCS3 transcription factor expression was detected in peripheral blood mononuclears, as compared with control group. This increase was more pronounced in NABA group. The mRNA SOCS5 level was significantly decreased in bronchial asthma patients, as compared to control group, especially, in ABA subgroup rather than in NABA patients.

Thus, an increased expression of SOCS3 mRNA in BA patients could be regarded as a protective anti-inflammatory response. Decrease of SOCS5 mRNA expression in patients with bronchial asthma (being more pronounced in ABA), may be indicative for a deficiency in negative feedback regulation of gene transcription in allergic bronchial asthma. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 2, pp 149-154)

*Keywords: bronchial asthma, SOCS proteins, SOCS3, SOCS5, expression, mononuclear cells*

---

## **Address for correspondence:**

Mineev Valeriy N.  
PhD, MD, Professor, M.V. Chernorutsky  
Department of Hospital Therapy, The First St.  
Petersburg State I.P. Pavlov  
Medical University  
198156, Russian Federation, St. Petersburg,  
Peterhof, Sankt-Peterburgskiy pr., 56-15.  
Phone: 7 (812) 450-71-63.  
E-mail: minvn@spmu.rssi.ru

---

## **Authors:**

Lim V.V., Senior Laboratory Assistant, M.V. Chernorutsky  
Department of Hospital Therapy, The First St. Petersburg  
State I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian  
Federation

Sorokina L.N., PhD, MD (Medicine), Associate Professor,  
M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy, The  
First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University,  
St. Petersburg, Russian Federation

Mineev V.N., PhD, MD (Medicine), Professor, M.V.  
Chernorutsky Department of Hospital Therapy, The  
First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University,  
St. Petersburg, Russian Federation

Nyoma M.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, M.V.  
Chernorutsky Department of Hospital Therapy, The  
First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University,  
St. Petersburg, Russian Federation

Trofimov V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief,  
M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy, The  
First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University,  
St. Petersburg, Russian Federation

Received 13.01.2014  
Revision received 16.01.2014  
Accepted 21.01.2014

## Введение

Ранее нами обсуждалась активно изучаемая в последнее время система SOCS-белков (супрессоры цитокиновой сигнализации – “Suppressors of cytokine signaling”), которая обеспечивает функционирование различных сигнальных систем [1, 2]. В нестимулированных клетках негативные регуляторы транскрипции генов, как правило, характеризуются низким уровнем экспрессии, которая возрастает при цитокиновой стимуляции, приводя к последующему ингибированию сигнальной системы с формированием петли отрицательной обратной связи [12].

При бронхиальной астме наиболее важная роль в патогенезе заболевания принадлежит, по мнению ряда исследователей, трем негативным регуляторам клеточной сигнализации из изучаемого семейства, а именно SOCS1, SOCS3 и SOCS5. В настоящее время считается, что эти белки участвуют в Th-клеточной дифференцировке и влияют на баланс Th1-/Th2-клеток. SOCS3 в основном экспрессируется в Th2-клетках и ингибирует Th1-дифференцировку. И наоборот, SOCS5 в основном экспрессируется в Th1-клетках и ингибирует дифференциацию в Th2 [15].

Негативные регуляторы SOCS3 и SOCS5 рассматриваются рядом авторов как важные противовоспалительные регуляторные агенты.

**Целью данного исследования** является изучение экспрессии мРНК регулятора транскрипции SOCS3 и SOCS5 в мононуклеарных клетках периферической крови больных аллергической и неаллергической БА.

## Материалы и методы

Нами обследовано 18 практически здоровых лиц, 60 с аллергической БА (АБА) и 54 с неаллергической БА (НАБА). Все обследованные больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Всем больным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, а также аллергологическое и гормональное исследования. В каждой обследованной 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, 2012).

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови и исследование экспрессии мРНК SOCS3 и SOCS5 методом RT-PCR было подробно описано нами ранее [4]. Работа выполнена на базе лаборатории Научно-методического центра по молекулярной медицине на базе ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, при непосред-

ственном методическом содействии заместителя директора по научной работе НИИ микробиологии им. Л. Пастера, члена-корреспондента РАМН, профессора, доктора медицинских наук Тотоляна Арега Артемовича и старшего научного сотрудника, кандидата медицинских наук Сысова Кирилла Александровича.

Праймеры для SOCS3 были разработаны на основе известных последовательностей (GenBank).

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

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

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

Уровень экспрессии мРНК SOCS3 и SOCS5 оценивали относительно уровня β-актина.

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

## Результаты

Результаты анализа уровней экспрессии мРНК SOCS3 в обследованных группах представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, у больных БА (как аллергической, так и неаллергической) отмечается значимое нарастание уровня экспрессии мРНК SOCS3 по сравнению с контрольной группой, причем значимо более выраженное у больных НАБА. Эти данные соответствуют ранее полученным результатам исследования экспрессии белка SOCS3 методом иммуноблоттинга [3]. В этом случае для оценки экспрессии белка SOCS3 применяли методику Western blotting в соответствии со стандартным протоколом (Amersham) с использованием соответствующих антител: анти-SOCS3 (Santa Cruz Biotechnology, UK). Уровень белка определяли по уровню β-актина (Sigma Aldrich, США).

Результаты анализа уровней экспрессии белка SOCS3 в обследованных группах представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у больных БА (как аллергической, так и неаллергической) отмечается значимое нарастание уровня экспрессии SOCS3 по сравнению с контрольной группой, более выраженное у больных НАБА (в 2 раза) [3].

Анализируя роль SOCS3 в регуляции клеточной сигнализации, нельзя не затронуть вопрос о влиянии глюкокортикостероидов (ГКС) на экспрессию исследуемого белка-регулятора транскрипции генов.

Результаты оценки уровней экспрессии мРНК SOCS3 в обследованных группах представлены в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ мРНК SOCS3 В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К  $\beta$ -АКТИНУ)**

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n = 18 (1)	0,219 (0,034; 0,661)	1-2: p = 0,05** 1-3: p = 0,05** 2-3: p = 0,04**
Больные АБА, n = 48 (2)	0,260 (0,028; 0,74)	
Больные НАБА, n = 54 (3)	0,267 (0,03; 0,75)	

**Примечание.** \* – при распределениях, отличающихся от нормального, указаны М (медиана), 25-75 (процентили) (непараметрическая статистика); при распределениях, отличающихся от нормального, использован критерий Н независимых выборок Краскала–Уоллеса.

\*\* – уровень значимости, определяющий достоверность различий (для сравнения двух независимых выборок использован U-критерий Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ SOCS3 В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К  $\beta$ -АКТИНУ)**

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n = 20 (1)	0,27 (0,13; 0,5)	1-2-3: p = 0,014** 1-2: p = 0,034*** 1-3: p = 0,002*** 2-3: p > 0,05***
Больные АБА, n = 52 (2)	0,44 (0,24; 0,91)	
Больные НАБА, n = 39 (3)	0,54 (0,35; 0,77)	

**Примечание.** \* – при распределениях, отличающихся от нормального, указаны М (медиана), 25-75 (процентили) (непараметрическая статистика);

\*\* – при распределениях, отличающихся от нормального, использован критерий Н независимых выборок Краскала–Уоллеса;

\*\*\* – уровень значимости, определяющий достоверность различий (для сравнения двух независимых выборок использован U-критерий Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ мРНК SOCS3 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К  $\beta$ -АКТИНУ)**

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n = 18 (1)	0,219±0,171	1-2: p > 0,05** 1-3: p = 0,05** 2-3: p = 0,04**
Больные БА, не получающие терапию системными ГКС, n = 32 (2)	0,251±0,215	
Больные БА, получающие терапию системными ГКС, n = 70 (3)	0,269±0,202	

**Примечание.** \* – для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, указаны среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) (параметрическая статистика);

\*\* – уровень значимости, определяющий достоверность различий (для сравнения средних использован однофакторный дисперсионный анализ (с применением апостериорного критерия Геймса–Хоуэлла).

Оценивая данные таблицы 3, можно отметить, что для больных БА, получающих системную глюкокортикоидную терапию, характерно повышение экспрессии негативного регулятора SOCS3, что согласуется с данными литературы [5]. Кроме этого, важно обратить внимание на два существенных, на наш взгляд, положения.

Во-первых, у больных, не получающих терапию системными ГКС, уровень экспрессии мРНК SOCS3 не имел значимых отличий от контрольной группы, хотя средние значения указывали на повышение этого показателя у больных, что в целом характерно для БА.

Во-вторых, больные, получавшие терапию системными ГКС, характеризовались значимым повышением уровня экспрессии мРНК SOCS3, как по сравнению с больными БА, не получавшими такой терапии, так и по сравнению с контрольной группой.

Особенно важно, что, по данным литературы, отмечено нарастание экспрессии мРНК SOCS3 в моноцитах периферической крови в условиях действия небольших доз ГКС при невысоком уровне эндогенного кортизола. При этом высо-

кие дозы ГКС приводили к ингибированию экспрессии указанного белка-регулятора [9, 10, 14].

Было установлено, что уровни экспрессии мРНК SOCS3 при АБА и НАБА существенно не отличаются при разной степени тяжести течения заболевания.

Нами проведено исследование экспрессии мРНК SOCS5 при различных вариантах бронхиальной астмы. Результаты исследования в обследованных группах представлены в таблице 4 [11].

Результаты, представленные в данной таблице, свидетельствуют о различиях во всех трех группах, при этом контрольная группа показывает наибольшие значения экспрессии мРНК SOCS5 в сравнении с группами больных БА. Группа АБА демонстрирует показатель значимо ниже контроля и группы НАБА. В группе больных НАБА показатели экспрессии мРНК SOCS5 незначительно ниже показателей контрольной группы.

Учитывая влияние терапии системными ГКС на уровни экспрессии белков, нами проведен анализ уровней экспрессии мРНК SOCS5 в зависимости от наличия системной глюкокорти-

**ТАБЛИЦА 4. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ мРНК SOCS5 В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К β-АКТИНУ)**

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n = 15 (1)	1,01 (0,70; 1,31)	1-2-3: p = 0,001** 1-2: p < 0,05*** 1-3: p > 0,05*** 2-3: p < 0,05***
Больные АБА, n = 50 (2)	0,78 (0,64; 0,97)	
Больные НАБА, n = 34 (3)	0,99 (0,90; 1,15)	

**Примечание.** \* – при распределениях, отличающихся от нормального, указаны М (медиана), 25-75 (процентили) (непараметрическая статистика);

\*\* – при распределениях, отличающихся от нормального, использован критерий Н независимых выборок Краскала–Уоллеса;

\*\*\* – уровень значимости, определяющий достоверность различий (для сравнения двух независимых выборок использован U-критерий Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 5. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ мРНК SOCS5 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СИСТЕМНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К β-АКТИНУ)**

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n = 15 (1)	1,01 (0,70; 1,31)	1-2-3: p = 0,02** 1-2: p < 0,05*** 1-3: p > 0,05*** 2-3: p < 0,05***
Больные БА, не получающие терапию системными ГКС, n = 38(2)	0,78 (0,64; 0,91)	
Больные БА, получающие терапию системными ГКС, n = 46(3)	0,97 (0,79; 1,08)	

**Примечание.** \* – при распределениях, отличающихся от нормального, указаны М (медиана), 25-75 (процентили) (непараметрическая статистика);

\*\* – при распределениях, отличающихся от нормального, использован критерий Н независимых выборок Краскала–Уоллеса;

\*\*\* – уровень значимости, определяющий достоверность различий (для сравнения двух независимых выборок использован U-критерий Манна–Уитни).

костероидной терапии. Результаты представлены в таблице 5.

Оценивая полученные данные, прежде всего надо отметить, что пациенты с БА, не получающие системную глюкокортикостероидную терапию, имеют более низкие показатели экспрессии мРНК SOCS5 в сравнении с группой контроля. Интересно, что пациенты, получающие терапию системными ГКС, демонстрируют повышенный уровень экспрессии мРНК SOCS5 в сравнении с группой больных АБА и незначительно отличающийся от группы здоровых лиц.

По данным литературы, при аллергических заболеваниях, таких как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма, отмечается снижение уровня экспрессии SOCS5 в сравнении с контрольной группой здоровых лиц, что может свидетельствовать о влиянии недостаточности SOCS5 на развитие аллергических заболеваний [13].

Можно предположить, что пациенты с аллергической бронхиальной астмой имеют генетически-обусловленный дефект, проявляющийся недостаточностью этого регулятора. При приеме системных глюкокортикостероидов, уровень экспрессии мРНК SOCS5 у больных АБА и НАБА существенно повышается.

## Заключение

При исследовании экспрессии негативного регулятора транскрипции генов SOCS3 в мононуклеарных клетках периферической крови больных АБА и НАБА нами выявлено нарастание

уровней экспрессии мРНК SOCS3 по сравнению с группой практически здоровых лиц, вне зависимости от фазы и тяжести течения БА, более выраженное у больных НАБА [8]. По данным литературы, SOCS3 действует как медиатор противовоспалительных эффектов IL-10, способствуя формированию противовоспалительного фенотипа, поскольку IL-10 усиливает экспрессию SOCS3 [6].

1. Для больных БА, получающих системные глюкокортикостероиды, характерно повышение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов SOCS3.

2. Данное исследование показало, что больные АБА имеют показатели экспрессии мРНК SOCS5 существенно ниже, чем в контрольной группе и в группе больных НАБА. Группы контроля и НАБА между собой значимо не различаются, при этом важно, что уровень экспрессии мРНК SOCS5 у всех пациентов с БА ниже, чем у практически здоровых лиц. Полученные данные могут указывать на дефектность белка SOCS5 в системе негативной регуляции при аллергической бронхиальной астме.

Исходя из вышесказанного, повышение экспрессии мРНК SOCS3 и SOCS5 может рассматриваться как протективный ответ, направленный против активности воспалительного процесса. Данный факт, по мнению некоторых авторов, может послужить основой в разработке новых терапевтических стратегий [2, 7].

## Список литературы

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Иванов В.А., Липкин Г.И. Роль SOCS-белков в негативной регуляции JAK-STAT сигнализации // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 10-15.
  2. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. – СПб.: ВВМ, 2010. – 120 с.
  3. Сорокина Л.Н. Патогенетические и клинические аспекты нарушений регуляции сигнализации транскрипционного фактора STAT6 при бронхиальной астме: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 2010. – 41 с.
  4. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия негативного регулятора транскрипции генов белка SOCS1 в мононуклеарах периферической крови больных бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 49-54.
- Ссылки 5-15 см. в References (стр. 154). See References for numbers 5-15 at p. 154.

## References

1. Mineev V.N., Sorokina L.N., Lim V.V., Nyoma M.A., Ivanov V.A., Lipkin G.I. Rol' SOCS-belkov v negativnoy regulyatsii JAK-STAT signalizatsii [The role of SOCS proteins in JAK-STAT signaling regulation]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2012, vol. 11, no. 2, pp. 64-69.
2. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I. Fundamental'nye i klinicheskie aspekty JAK-STAT-signalizatsii [The fundamental and clinical aspects of the JAK-STAT signaling]. *St. Petersburg, BBM, 2010. 120 p.*
3. Sorokina L.N. Patogeneticheskie i klinicheskie aspekty narusheniy regulyatsii signalizatsii transkriptsionnogo faktora STAT6 pri bronkhial'noy astme: Avtoreferat dis. dok. med. Nauk [The pathogenetic and clinical aspects of regulation violations of STAT6 transcription factor in bronchial asthma. Doct. Diss]. *St. Petersburg, 2010. 41 p.*
4. Sorokina L.N., Mineev V.N., Lim V.V., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ekspressiya negativnogo regulyatora transkripsii genov belka SOCS1 v mononuklearakh perifericheskoy krovi bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The expression of SOCS1 in peripheral blood mononuclears of patient with bronchial asthma]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2012, vol. 11, no. 2, pp. 49-54.
5. Chinenov Y., Rogatsky I. Glucocorticoids and the innate immune system: crosstalk with the toll-like receptor signaling network. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, Sep 15; vol. 275, no. 1-2, pp. 30-42.
6. Davey M., Heath W.R., Starr R. SOCS1: a potent and multifaceted regulator of cytokines and cell-mediated inflammation. *J. Tissue Antigens.*, 2006, vol. 67, no. 1, pp. 1-9.
7. Jo D., Liu D., Yao S., Collins R.D., Hawiger J. Intracellular protein therapy with SOCS3 inhibits inflammation and apoptosis. *Nature Med.*, 2005, vol. 11, pp. 892-898.
8. Mineev V., Nyoma M., Sorokina L., Lim V., Eremeeva A., Bedenko A., Ivanov V., Trofimov V. New outlook on the Th1/Th2-alternative signaling pathways in asthma. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. 57, p. 88.
9. Paul C., Seiliez I., Thissen J.P., Le Cam A. Regulation of expression of the rat SOCS-3 gene in hepatocytes by growth hormone, interleukin-6 and glucocorticoids mRNA analysis and promoter characterization. *Eur. J. Biochem.*, 2000, vol. 267, pp. 5849-5857.
10. Qin H., Roberts K.L., Niyongere S.A., Cong Y., Elson C.O., Benveniste E.N. Molecular mechanism of lipopolysaccharide-induced SOCS-3 gene expression in macrophages and microglia. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 9, pp. 5966-5976.
11. Sorokina L.N., Mineev V.N., Nyoma M.A., Lim V.V., Eremeeva A.A., Ivanov V.A., Bedenko A., Trofimov V.I. The crucial role of the expression of negative regulator of gene transcription SOCS5 in asthma pathogenesis. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. 57, p. 91.
12. Starr R., Willson T.A., Viney E.M., Murray L.J.L., Rayner J.R., Jenkins B.J., Gonda T.J., Alexander W.S., Metcalf D., Nicola N.A., Hilton D.J. A family of cytokine-inducible inhibitors of signaling. *Nature*, 1997, vol. 387, no. 6636, pp. 917-921.
13. Trengove M.C., Ward A.C. SOCS proteins in development and disease. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 1-29.
14. Yeager M.P., Pioli P.A., Wardwell K., Beach M.L., Martel P., Lee H.K., Rassias A.J., Guyre P.M. *In vivo* exposure to high or low cortisol has biphasic effects on inflammatory response pathways of human monocytes. *Anesth. Analg.*, 2008, vol. 107, no. 5, pp. 1726-1734.
15. Yoshimura A., Suzuki M., Sakaguchi R., Hanada T., Yasukawa H. SOCS, inflammation, and autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2012, vol. 3, pp. 20.