

## СОСТОЯНИЕ JAK-STAT СИСТЕМЫ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

© 2019 г. И. А. Снимщикова, Н. А. Кабина, М. О. Плотникова\*,  
И. А. Афонина, А. Д. Честнихина

\*E-mail: revyakina\_masha@mail.ru

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орёл, Россия

Поступила: 12.03.2019. Принята: 25.03.2019

Охарактеризована роль нарушений JAK-STAT-сигнальной трансдукции и SOCS-регуляции в цитокин-зависимой активации при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей.

**Ключевые слова:** раневая инфекция, сигнальные JAK-STAT-пути, цитокины, супрессоры цитокинового сигнала (SOCS)

DOI: 10.31857/S102872210006539-7

**Адрес:** 302000, Орёл, ул. Комсомольская, 95 ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», кафедра иммунологии и специализированных клинических дисциплин, Плотникова Мария Олеговна.  
Тел.: 8 (4862) 432186.

**E-mail:** revyakina\_masha@mail.ru

**Авторы:**

**Снимщикова И. А.**, д.м.н., профессор, директор медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орёл, Россия;

**Кабина Н. А.**, старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орёл, Россия;

**Плотникова М. О.**, старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орёл, Россия;

**Афонина И. А.**, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орёл, Россия;

**Честнихина А. Д.**, старший преподаватель кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орёл, Россия.

Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей до настоящего времени остаются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их распространённостью, тенденцией к хроническому течению, недостаточной эффективностью традиционных методов лечения. Изучению роли нарушений иммунного ответа при гнойных ранах посвящены многочис-

ленные исследования, однако многие особенности дисрегуляции компонентов врождённого и адаптивного иммунитета при раневой инфекции остаются дискуссионными и нуждаются в уточнении. В последние годы показано, что инфекционно-воспалительные процессы зачастую связаны с патологией рецепторных мембранных и/или ферментных внутриклеточных систем передачи цитокин-опосредованного сигнала. Взаимодействие цитокинов с рецепторами на поверхности клеток приводит к запуску сигнального JAK-STAT-пути, основными компонентами которого являются тирозиновые янус-киназы JAK, TYK и транскрипционные факторы STAT. При этом набор янус-киназ и STAT-белков для каждого цитокина достаточно специфичен, а супрессоры цитокинового сигнала (SOCS) подавляют процесс его передачи, как нарушая активацию янус-киназ, так и разрушая образованные в процессе каскада цитокин-опосредованных реакций белки [1]. Тем не менее, механизмы внутриклеточной передачи сигнала цитокин-зависимой активации клеток посредством факторов JAK-STAT-сигналинга и особенности их супрессии при ранах и раневой инфекции не исследованы. В связи с этим изучение молекулярных механизмов нарушений иммунного ответа при гнойно-воспалительных заболеваниях, является перспективными не только для понимания патогенеза заболеваний, но и поиска новых подходов к диагностике и терапии.

В последние годы появились новые данные о том, что супрессор семейства белков цитокинов (SOCS) является одним из центральных регуляторов микробной патоген-индуцированной сигнализации цитокинов, главным образом за счет ингибирования активации сигнальных каскадов JAK/STAT [2]. Кроме того, обсуждаются последствия участия белков SOCS в различных бактериальных процессах, а также возможности, обусловленные этими белками для их будущего целевого использования в антимикробной терапии. Вместе с тем роль этих белков в регуляции уровня индуцированной микробным патогеном сигнальной активации цитокинов с использованием каскадов JAK/STAT и опосредованные этим исходы различных бактериальных инфекций мягких тканей не исследованы [3].

**Целью работы** явилось изучение роли нарушений JAK-STAT-сигнальной трансдукции и SOCS-регуляции в цитокин-зависимой активации при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы пациенты с гнойными ранами и раневой инфекцией. В исследование вошли 145 больных (средний возраст  $42,7 \pm 3,5$  лет): 85 — с ранами после вскрытия абсцессов и флегмон мягких тканей; 30 — с посттравматическими ранами; 30 — с флегмонозно-некротической формой рожи. Для получения раневого экссудата (РЭ) использовали стерильные марлевые тампоны, которые помещали в рану с экспозицией на 20–30 секунд. После аппликации пропитанный тампон вносили в пробирку с 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида на 30 минут с последующим его удалением после центрифугирования в течение 5 минут при 1500 об/мин.

С учетом современных данных о важной роли дефектов сигнальных путей в патогенезе иммуноопосредованной патологии методом ИФА были исследованы уровни в периферической крови и раневом экссудате SOCS1,3,6 и STAT1, STAT3, STAT6, а также цитокины ИЛ-10, ИЛ-1Ra, TФP-β1, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что у 75% больных с типичным течением раневого процесса наблюдается увеличение синтеза

воспалительных цитокинов, коррелирующее с благоприятным течением раневого процесса. Хроническая форма раневой инфекции, как правило, сопровождалась гиперпродукцией воспалительных и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra, TФP-β1) цитокинов, а снижение продукции ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α на фоне затяжного течения патологического процесса в мягких тканях регистрировалось у 12% больных. Исследования концентраций воспалительных цитокинов в РЭ в острую фазу раневого процесса выявили повышение их уровня по сравнению со стандартными значениями для биологических жидкостей в 87% случаев. При этом более высокие концентрации в раневой жидкости отмечены для ИЛ-1β и ИЛ-8 при хроническом течении раневой инфекции, что у 66% данных пациентов сочеталось с повышенным уровнем в сыворотке крови ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, а у 15% — ИЛ-1β. Концентрации ИЛ-10 и TФP-β1 в раневой жидкости, полученной из длительно незаживающих ран, значительно превышали (на 20–45%) уровни данных противовоспалительных цитокинов в заживающих ранах.

Большой интерес представляют полученные нами данные о дисбалансе продукции факторов транскрипции STAT1,3,6 и супрессоров цитокинового сигнала SOCS1,3,6 при гнойных ранах, определяющих цитокин-зависимую регуляцию клеток. Так, у всех пациентов было выявлено повышение уровня экспрессии транскрипционного фактора STAT1 и 6. При этом у 28% обследованных лиц данные показатели имели диапазон значений от 1500 до 2500 пкг/мл и выше. Кроме того, важное значение, на наш взгляд, в оценке тяжести иммунной дисфункции у больных с гнойными ранами имел разработанный нами интегральный коэффициент STAT6/STAT1, повышенные значения которого коррелировали с тяжестью патологического процесса в мягких тканях. Для STAT3 были установлены разнонаправленные изменения уровней в сыворотке крови. При этом у 76% больных его значения составили  $237,4 \pm 0,03$  пкг/мл.

Учитывая, что специфичность различных SOCS определяется цитокинами, а не конкретными STAT, что позволяет SOCS регулировать антагонистические взаимоотношения между цитокинами, заслуживают внимание данные о дисбалансе продукции SOCS1 и повышенной продукции SOCS3 у исследуемой группы пациентов, что может иметь решающее значение не

только в иммунной поляризации T<sub>H</sub>2, характеризующихся повышенной экспрессией SOCS3, но и в развитии локальной и системной цитокин-зависимой иммуносупрессии [1]. Это подтверждается выше приведенными данными о значительном повышении концентрации ИЛ-10 в раневой жидкости, полученной из длительно незаживающих ран [4]. Следует отметить, что у данной группы пациентов регистрировались низкие показатели ИФН $\gamma$ , что согласуется с данными литературы о возможности ИЛ-10 подавлять ИФН сигнал, иницируя синтез SOCS3.

Полученные данные, характеризующие STAT-сигнализацию при гнойных ранах, свидетельствуют о множественности и гетерогенности регуляторных нарушений как на рецепторном уровне, так и на уровне транскрипционных факторов и их регуляторов.

Результаты проведенных исследований перспективны и важны с практической точки зрения, так как лучшее понимание молекулярных механизмов контроля иммунной реакции и воспаления является ключом к разработке эффективных целевых терапевтических препаратов и вакцин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Aboulhoda B. E.* Age-related remodeling of the JAK/STAT/SOCS signaling pathway and associated myocardial changes: From histological to molecular level/ *Ann Anat.* 2017 Nov; 214:21–30.
2. *Almeida-Oliveira A. R., Aquino-Junior J., Abbasi A., Santos-Dias A., Oliveira-Junior M. C., Alberca-Custodio R. W., Rigonato-Oliveira N. C., Salles-Dias L. P., Damaceno-Rodrigues N. R., Caldini E. G., Arantes-Costa F. M., Ligeiro-Oliveira A. P., Belvisi M. G., Vieira R. P.* Effects of aerobic exercise on molecular aspects of asthma: involvement of SOCS-JAK-STAT/ *Exerc Immunol Rev.* 2019; 25:50–62.
3. *Feng Y., Sanders A. J., Morgan L. D., Owen S. Ruge F., Harding K. G., Jiang W. G.* Expression of the SOCS family in human chronic wound tissues: Potential implications for SOCS in chronic wound healing / *Int J Mol Med.* 2016 Nov; 38 (5)2016.
4. *Шохина М. Д., Снимщикова И. А., Халилов М. А., Честныхина А. Д., Афонина И. А., Кабина Н. А.* Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота при раневой инфекции / *Медицинская иммунология.* 2017. Т. 19. № 5. С. 336. [*Shokhina M. D., Snimshikova I. A., Khalilov M. A., Chestnykhina A. D., Afonina I. A., Kabina N. A.* Dynamics of changes in the concentration of metabolites of nitric oxide in wound infections / *Medical immunology.* 2017. V. 19. No. 5. S. 336].

## CONDITION OF JAK-STAT SYSTEM IN PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES

© 2019 I. A. Snimshikova, N. A. Khabina, M. O. Plotnikova\*, I. A. Afonina, A. D. Chestnihina

\*E-mail: revyakina\_masha@mail.ru

Oryol State University named after I. S. Turgenyev, Orel, Russia

Received: 12.03.2019. Accepted: 25.03.2019

Characterization of impaired JAK-STAT-signal transduction and SOCS regulation in cytokine-dependent activation in purulent-inflammatory diseases of soft tissues.

*Key words:* wound infection, signaling JAK-STAT pathways, cytokines, cytokine signal suppressors (SOCS)

### Authors:

**Snimshikova I. A.**, Professor, doctor of medicine, head of Department of Immunology and specialized clinical disciplines “Oryol State University named after I. S. Turgenyev”, Orel, Russia;

**Kabina N. A.**, Associate Professor at the Department of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacy, “Oryol State University named after I. S. Turgenyev”, Orel, Russia;

**Plotnikova M. O.**, Associate Professor at the Department of Immunology and specialized clinical disciplines “Oryol State University named after I. S. Turgenyev”, Orel, Russia. E-mail: revyakina\_masha@mail.ru;

**Afonina I. A.**, Associate Professor at the Department of Immunology and specialized clinical disciplines “Oryol State University named after I. S. Turgenyev”, Orel, Russia;

**Chestnykhina A. D.**, Associate Professor at the Department of Public health, health and hygiene, “Oryol State University named after I. S. Turgenyev”, Orel, Russia.