

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

С.С.Бондарь¹, И.В.Терехов², В.С.Никифоров², В.К.Парфенюк³, Н.В.Бондарь⁴

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет». 300012, Россия, Тула, пр. Ленина, д. 92;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;

⁴ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева». 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

✉trft@mail.ru

В исследовании обсуждается взаимосвязь содержания в мононуклеарных клетках (МНК) периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии (ВП) отдельных компонентов MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей, ядерного фактора транскрипции NF-κB, а также тиоредоксинредуктазы (ТРР). Методом иммуноферментного анализа в МНК определяли содержание и уровень фосфорилирования сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT3, STAT5A, STAT6, ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB (IκBα), стресс-активируемых протеинкиназ JNK, ERK, митогенактивируемой протеинкиназы p38, уровень субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF-κB. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что стадия реконвалесценции ВП характеризуется дефицитом антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением концентрации в супернатанте антиоксидантов на 6,7% ($p=0,051$), несмотря на имеющее место повышение уровня в МНК ТРР на 16,3% ($p=0,028$). Указанное обстоятельство свидетельствует о необходимости коррекции состояния антиоксидантной защиты у пациентов, перенесших ВП. Проведенный анализ выявил достоверную связь уровня ТРР и STAT5A, а также содержания p65 и STAT6, характеризующуюся положительной корреляцией с указанными факторами.

Ключевые слова: тиоредоксинредуктаза, STAT5A, p38, пневмония, антиоксиданты.

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180091

Journal Article

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

S.S.Bondar¹, I.V.Terekhov², V.S.Nikiforov², V.K.Parfenyuk³, N.V.Bondar⁴

¹Tula State University. 300012, Russian Federation, Tula, pr. Lenina, d. 92;

²I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112;

⁴I.S.Turgenev Orel State University. 302026, Russian Federation, Orel, ul. Komsomolskaya, d. 95

trft@mail.ru

Abstract

The study discusses the relationship between the content of mononuclear cells in peripheral blood (MNC) of the MAPK/SAPK and JAK/STAT-signaling pathways, nuclear transcription factor NF-κB, and thioredoxin reductase. The content and level of phosphorylation of signal transducers and transcription activators STAT3, STAT5A, STAT6, nuclear transcription factor NF-κB (IκBα), stress-activated protein kinases JNK, ERK, mitogen-activated protein kinase p38, the level of nuclear transcription factor NF-κB subunit p65 were determined by enzyme immunoassay in MNCs. The results of the study indicate that the stage of reconvalescence of VP is characterized by a deficiency of antioxidant protection, manifested by a decrease in the concentration of antioxidants by 6.7% ($p=0.051$), despite the existing increase in the level of MNC thioredoxin reductase by 16.3% ($p=0.028$). This fact indicates the need for correction of the state of AOSIS in patients who have undergone EAP. The analysis revealed a significant relationship between the level of TR and STAT5A, as well as the content of P65 and STAT6, characterized by a positive correlation with these factors.

Key words: thioredoxins, STAT5A, p38, pneumonia, antioxidants.

For citation: 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. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180091

Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) во многом определяет активность процессов саногенеза, при этом дефицит антиоксидантов либо снижение активности ферментов АОЗ приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), что сопровождается нарушением структуры и функции мембран, активацией процессов апоптоза, сохранением провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток [1, 2]. Усиление ПОЛ наблюдается в острую фазу воспаления, что тесно связано с активацией MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности терминальных протеинкиназ p38 и JNK [1]. Вместе с тем ПОЛ играет важную физиологическую роль, регулируя процесс биосинтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана. При этом баланс АОЗ/ПОЛ поддерживается за счет функционирования специфических ферментов, катализирующих расщепление активных форм кислорода (АФК), в числе которых супероксиддисмутаза, каталаза, тиоредоксин (ТР), тиоредоксинредуктаза (ТРР).

В настоящее время хорошо известна роль молекулярной системы ТР/ТРР в регуляции гемопоэза, поддержании жизнеспособности кардиомиоцитов и эндотелия [1, 3]. Вместе с тем нарушение баланса в данной системе приводит к изменению функциональной активности редокс-чувствительных молекул, включая фосфатазы PTEN, протеинкиназу ASK и др., с активацией соответствующих процессов, в числе которых апоптоз и повышение продукции провоспалительных медиаторов [2]. При этом редоксзависимая модификация внутриклеточных фосфатаз, являющихся регуляторами сигнальных путей, в том числе РТР1В, способствует изменению клеточной реактивности в отношении цитокинов [4]. Кроме этого, способствуя восстановлению цистеина в молекуле протеинкиназы p38, подвергшейся воздействию АФК, ТРР модулирует провоспалительную и проапоптотическую активность данного сигнального пути, регулируя тем самым процессы саногенеза [5].

Установлено влияние ТР на функциональную активность Т-лимфоцитов, в частности возможность регуляции продукции интерлейкина (ИЛ)-4, интерферона- γ за счет модуляции состояния ПОЛ/АОЗ [6, 7]. При этом ТР осуществляет прямое модулирующее влияние в отношении ядерного фактора транскрипции NF- κ B за счет восстановления дисульфидных связей в димерах p50 и усиления ДНК-связывающих свойств транскрипционного фактора [8]. В системе ТР/ТРР фермент ТРР играет ключевую роль, восстанавливая окисленные SH-группы ТР, возвращая ферменту его каталитическую активность. Вместе с тем ТРР обладает способностью напрямую восстанавливать многие субстраты, в том числе гидроперекиси липидов, перекись водорода, дегидроаскорбиновую и липоевую кислоты, восстанавливая таким образом антиоксидантную активность витамина С [2].

Известно, что инфекционно-воспалительный процесс сопровождается существенным изменением баланса ПОЛ/АОЗ, который, как правило, полностью не восстанавливается при разрешении острых проявлений, сохраняясь длительное время, препятствуя разрешению клинических проявлений инфекции [9, 10]. Вместе с тем, несмотря на важность данного вопроса, взаимосвязи между компонентами, определяющими АОЗ, и компонентами сигнальных путей в настоящее время исследованы недостаточно полно, в связи с чем целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи компонентов MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей с содержанием в мононуклеарных клетках (МНК) цельной крови рекомвалесцентом пневмонии ТРР.

Материалы и методы

Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. В основную (опытную) группу входили 30 пациентов

мужского пола (средний возраст – 26±5,2 года) с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения (60–65 баллов по шкале PORT) на 15–17-е сутки заболевания (непосредственно перед выпиской из клиники). Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров крови в возрасте 20–37 лет (средний возраст – 27±6 лет).

Диагноз пневмонии верифицирован в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, при этом критериями включения пациентов в исследование являлись: рентгенологическая верификация инфильтративных изменений в легких, односторонний сегментарный характер инфильтративных изменений, бактериологическая верификация грамположительных микроорганизмов, являющихся типичными возбудителями пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), а также *Mycoplasma pneumoniae*, неосложненное течение заболевания, положительный эффект проводимой терапии (уменьшение объема инфильтративных изменений не менее чем на 2/3 от исходного уровня к моменту выписки из стационара). Все пациенты получали парентеральную антибиотикотерапию цефалоспорином III поколения (цефотаксим) в среднесуточной дозировке 2 г либо кларитромицином в среднесуточной дозе 1 г, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапевтическое лечение.

Проведение клинического исследования было одобрено ученым советом и локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ (протокол №2 от 01.09.2014). Все пациенты и доноры подписывали информированное согласие.

В работе использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови Цитокин-Стимул-Бест (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск); 1 мл цельной крови в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 4 мл поддерживающей среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл). Все образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч. После инкубации из флаконов с образцами крови забирали 1 мл супернатанта для определения общей антиоксидантной активности с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Для получения фракции МНК 4 мл клеточной суспензии наслаивали на раствор фиколла-верографина ($p=1,077$; «МедБиоСпектр», Россия) с последующим центрифугированием при 5000 об/мин в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (Sigma-Aldrich, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 2 mM Na_3VO_4 , 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксохлората, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (ex temporo) 1% коктейля ингибитора протеаз (Sigma-Aldrich, США), выдерживали на льду (при температуре 4–50°C) в течение 15 мин, аликвотировали и замораживали при -760°C.

В полученных лизатах методом ИФА оценивали содержание (нг/мл) сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT3, STAT5A, STAT6, стрессактивируемой протеинкиназы JNK изомер 1 и 2 (JNK1/2), киназы экстраклеточного роста изомер 1 и 2 (ERK1/2), митогенактивируемой протеинкиназы p38, ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- κ B (I κ B α) и уровень субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Также определяли уровень фосфорилирования (ед/нг) по серину в положении 32 [pS32] ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- κ B (I κ B α), уровень фосфорилирования по треонину/тирозину в положении 180/182 [pT/180/Y182] митогенактивируемой протеинкиназы p38, уровень фосфорилирования по треонину/тирозину в положении 183/185 стресс-

Таблица 1. Уровень исследованных показателей в группах

Фактор	Контрольная группа				Основная группа			
	χ	25%	Me	75%	χ	25%	Me	75%
STAT3, нг/мл	3,86	3,5	3,85	4,22	3,83	3,35	3,58	4,42
STAT3, ед/нг	0,99	0,82	0,99	1,17	0,91	0,67	1,0	1,11
STAT5A, нг/мл	3,63	3,24	3,64	4,03	4,33	3,84	4,22	5,11
STAT5A, ед/нг	0,81	0,78	0,81	0,84	0,65	0,56	0,66	0,72
STAT6, нг/мл	1,29	1,23	1,28	1,36	1,86	1,48	2,05	2,19
STAT6, ед/нг	2,32	2,3	2,31	2,34	1,83	1,34	1,68	2,03
JNK1/2, нг/мл	1,61	1,5	1,61	1,72	1,96	1,6	1,85	2,25
JNK1/2, ед/нг	1,03	1,03	1,03	1,03	0,89	0,66	0,83	1,12
ERK1/2, нг/мл	1,43	1,35	1,43	1,51	1,42	1,18	1,36	1,54
ERK1/2, ед/нг	2,25	2,06	2,25	2,44	2,44	2,01	2,19	2,69
p38, нг/мл	2,27	2,19	2,27	2,35	2,49	2,16	2,59	2,75
p38, ед/нг	0,18	0,16	0,19	0,2	0,16	0,13	0,16	0,19
p65, нг/мл	1,11	1,07	1,12	1,14	1,53	1,22	1,51	1,77
IkBα, нг/мл	2,44	2,41	2,44	2,49	3,27	2,53	3,14	3,9
IkBα, ед/нг	0,5	0,45	0,51	0,55	0,28	0,2	0,26	0,3
TRP, нг/мл	1,35	0,99	1,36	1,71	1,57	1,28	1,52	1,76
Антиоксидантный статус, ммоль/л	1,64	1,62	1,64	1,68	1,53	1,45	1,53	1,6

активируемой протеинкиназы JNK1/2 [pY183/T185], уровень фосфорилирования по тирозину/треонину в положении 202/204 киназы экстраклеточного роста ERK1/2 [pT202/Y204]. Кроме того, оценивали степень фосфорилирования по тирозину в положении 705 сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT3, по тирозину в положении 694 – STAT5A и по тирозину в положении 641 – STAT6.

ИФА проводили на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия). Для определения исследуемых факторов в лизатах МНК использовали наборы реактивов Thermo Fisher Scientific, США; Cusabio Biotech, Китай; Panomix, США; Bender Medsystems, Австрия; Cloud-Clone, США; IBL, Германия.

Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности выполняли на счетчике клеток TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность выделенных клеток превышала 90%.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: медиана выборки; 25 и 75-й проценти (25, 75%). Статистическую значимость (*p*) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием *T*-критерия Уилкоксона. Взаимосвязи между исследуемыми факторами оценивали методом линейного регрессионного анализа.

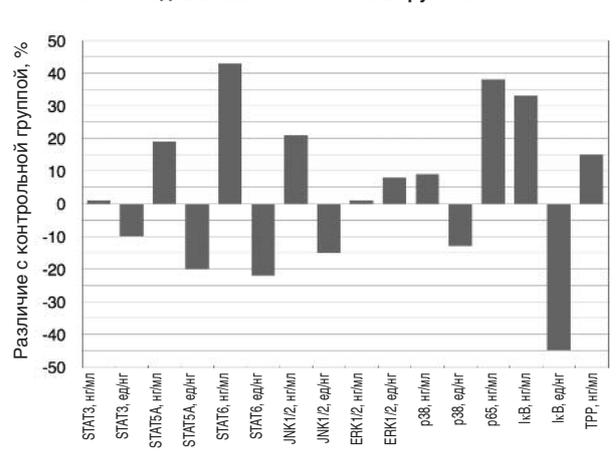
Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Анализ результатов исследования показал, что у реконвалесцентов ВП имеет место дефицит АОЗ, проявляющийся снижением концентрации в супернатанте антиоксидантов на 6,7% ($p=0,051$), сочетающийся с повышением в МНК содержания TRP на 16,3% ($p=0,028$). Средние значения межгрупповых различий представлены на рисунке.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом повышении в МНК у реконвалесцентов ВП содержания STAT5A ($p<0,0001$), STAT6 ($p=0,0002$), p38 ($p=0,0002$), p65 ($p=0,06$), IkBα ($p<0,0001$). При этом имело место снижение фосфорилирования STAT5A ($p<0,0001$), STAT3 ($p<0,0001$), STAT6 ($p<0,0001$), JNK ($p<0,0001$), IkBα ($p<0,0001$). Таким обра-

Различие исследованных показателей в группах.



зом, у реконвалесцентов ВП имеет место угнетение фосфорилирования компонентов MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей при их достаточном содержании в МНК, сопровождающееся уменьшением антиоксидантного статуса клеточного супернатанта. Снижение уровня фосфорилирования IkBα при повышении содержания субъединицы p65 позволяет говорить о формировании тенденции к инактивации и подавлению транскрипции генов, контролируемых NF-κB.

Зафиксированные изменения могут рассматриваться как дисрегуляторные проявления патологического процесса, определяющиеся угнетением транскрипции рецепторных сигналов в МНК. Повышение уровня TRP на фоне снижения концентрации антиоксидантов может оцениваться как дезадаптивное проявление, определяющееся истощением пула антиоксидантов, включая значительное число окисленных соединений, в том числе окисленных SH-групп белков, образующихся в ходе воспалительного процесса. В этих условиях угнетение фосфорилирования рассматриваемых внутриклеточных регуляторов также может являться следствием дефицита тиолов [1, 5, 11]. Кроме того, АФК в условиях дефицита факторов АОЗ, окисляя SH-группы, препятствуют трансактивирующему

Фактор	β	m_{β}	B	m_B	t	p
STAT5A	0,65	0,14	0,24	0,05	4,5	0,00004
p65	0,26	0,11	0,26	0,11	2,3	0,023
p38 [pT/180/Y182]	-0,19	0,08	-1,83	0,74	-2,5	0,017
STAT6	0,27	0,12	0,23	0,10	2,2	0,032
IкВ	0,13	0,09	0,06	0,04	1,5	0,14
JNK1/2	-0,14	0,11	-0,11	0,09	-1,2	0,22
STAT6	0,08	0,07	0,07	0,06	1,2	0,24
IкВ [pS32]	-0,07	0,06	-0,38	0,32	-1,2	0,24

Примечание. B – регрессионный коэффициент; β – стандартизированный регрессионный коэффициент; m_{β} – стандартная ошибка оценки регрессионного коэффициента; m_B – стандартная ошибка оценки стандартизированного регрессионного коэффициента; t – значение T-критерия для включенного в модель фактора; p – уровень значимости T-критерия.

Фактор	Частная корреляция, r	Получастная корреляция, r	Коэффициент детерминации, R ²
STAT5A	0,53	0,1	0,98
p65	0,31	0,05	0,96
p38 [pT/180/Y182]	-0,32	-0,05	0,92
STAT6	0,29	0,05	0,97

действию STAT-факторов, затрудняя их димеризацию. Таким образом, уровень TRP может являться маркером дисфункции системы ПОЛ/АОЗ у реконвалесцентов ВП.

Исследование характера взаимосвязи между компонентами сигнальных путей и TRP проведено методом линейного регрессионного анализа с пошаговым включением факторов в регрессионную модель. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что коэффициент корреляции регрессионного уравнения (R), отражающий силу связи показателя TRP с комбинацией факторов, включенных в модель, составил 0,99, коэффициент детерминации, определяющий долю изменчивости значений TRP, объясняемую полученной математической моделью (R²), составил 0,98 (скорректированный коэффициент детерминации – 0,97), указывая на высокую степень влияния исследуемых показателей на уровень TRP. Модель характеризуется статистической значимостью, на что также указывает значение F-критерия (F=266,5; p<0,0000), и низкой корреляцией остатков (коэффициент Дарбина–Уотсона равен 1,5; коэффициент линейной корреляции остатков – 0,21). Стандартная ошибка оценки модели – 0,26 ед.

Анализ полученных результатов, в частности стандартизированных коэффициентов корреляции, позволяет говорить о том, что наиболее значимый вклад в изменение уровня TRP вносит протеин STAT5A, под влиянием которого имеет место повышение содержания в клетке исследуемого фермента. Существенно менее значимо влияние на данный показатель STAT6 и p65. Содержание IкВ, а также уровень фосфорилирования STAT6 не отличаются статистически значимым характером взаимосвязи с уровнем TRP. Отрицательное влияние на TRP оказывают фосфорилированная форма p38 и IкВ, а также JNK1/2, при этом влияние двух последних факторов на концентрацию TRP не достигает статистической значимости. Различия стандартизированных регрессионных коэффициентов для STAT5A и p38 позволяют оценить различия в степени их влияния на уровень TRP, что соотносится как 3,4:1.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о статистически значимых взаимосвязях TRP с содержанием в МНК STAT5A, STAT6, p65, IкВ, а также уровнем фосфорилирования протеинкиназы p38.

Анализ корреляций указанных факторов (частных корреляций), отличающихся статистически значимым характером связи и TRP, представлен в табл. 3.

Анализ частных корреляций свидетельствует о том, что STAT5A и TRP отличаются наиболее тесной взаимосвязью друг с другом, носящей умеренный положительный характер. Слабой положительной связью также характеризуется взаимосвязь TRP с уровнем p65 и STAT6. Слабое отрицательное влияние на содержание в МНК TRP оказывает фосфорилированная форма p38. Низкое значение получастной корреляции для всех включенных в модель факторов указывает на то, что каждый из включенных факторов отличаются уникальным вкладом в изменчивость TRP, который не может быть объяснен влиянием других показателей.

Обсуждение результатов

Постклиническая фаза ВП протекает на фоне снижения фосфорилирования компонентов JAK/STAT, в особенности STAT5A и STAT6, и MAPK/SAPK-сигнального пути (включая терминальные протеинкиназы p38 и JNK), сопровождаясь при этом угнетением активности ядерного фактора транскрипции NF-кВ, что позволяет говорить о дисфункции сигнальных путей и снижении чувствительности МНК к воздействию цитокинов. На этом фоне отмечается дефицит антиоксидантов, включая тиоловые соединения, наблюдаемый при сравнительно высоком уровне TRP. Указанное обстоятельство может объясняться дефицитом в организме обследованных таких микроэлементов, как селен, необходимых для эффективной работы ферментов АОЗ. При этом указанные изменения позволяют говорить о дисрегуляции системы АОЗ/ПОЛ у данных больных, что, очевидно, требует соответствующей коррекции [12].

В настоящем исследовании выявлена положительная взаимосвязь между уровнем сигнального трансдуктора, активатора транскрипции STAT5A и содержанием в МНК TRP. Менее сильная взаимосвязь выявлена между TRP и p65, а также STAT6, при этом установлена обратная зависимость между содержанием фосфорилированной формы протеинкиназы p38 и TRP. Положительный характер взаимосвязи TRP с указанными факторами, с одной стороны, отражает роль данных компонентов внутриклеточной сиг-

нализации в АОЗ, а с другой – позволяет говорить о том, что система ТР/ТРР участвует в регуляции молекулярных механизмов сигналинга цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-4, эритропоэтина и тромбопоэтина, а также других факторов, принимая участие в регуляции пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток, включая иммунокомпетентные [2, 3, 6]. Учитывая способность ТРР восстанавливать активность редокс-чувствительных фосфатаз, в частности РТРВ, вовлеченных в регуляцию JAK/STAT-сигнального пути, молекулярным механизмом такого влияния может стать модуляция функциональной активности факторов транскрипции STAT3 и STAT5 [13].

В свою очередь, негативная взаимосвязь уровня фосфорилирования р38 и ТРР позволяет говорить о том, что ТРР является одним из компонентов стресс-лимитирующих механизмов, ограничивающих активность MAPK/SAPK-сигнального пути, обеспечивая при этом противовоспалительное действие и ограничение процессов апоптоза инициированных АФК [4, 5, 14, 15].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о взаимосвязи MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей с уровнем ТРР, отличающихся противоположным влиянием регулятора тиолового обмена на исследованные внутриклеточные молекулярные механизмы трансдукции рецепторных сигналов.

Выводы

1. Стадия реконвалесценции ВП характеризуется дефицитом АОЗ, проявляющейся снижением концентрации в супернатанте антиоксидантов на 6,7% ($p=0,051$), несмотря на имеющееся место повышение уровня в МНК ТРР на 16,3% ($p=0,028$). Указанное обстоятельство свидетельствует о целесообразности коррекции АОЗ у пациентов, перенесших ВП.
2. Дефицит антиоксидантов у реконвалесцентов ВП ассоциирован с повышением в МНК содержания STAT5A ($p<0,0001$), STAT6 ($p=0,0002$), р38 ($p=0,0002$), р65 ($p=0,06$) и ИкВ α ($p<0,0001$) и одновременным снижением уровня фосфорилирования STAT5A ($p<0,0001$), STAT3 ($p<0,0001$), STAT6 ($p<0,0001$), JNK ($p<0,0001$), Ик γ В α ($p<0,0001$), отражая дефицит активности данных факторов.
3. Проведенный анализ выявил достоверную связь уровня ТРР и STAT5A, а также р65 и STAT6, характеризующуюся положительной корреляцией. Указанное обстоятельство свидетельствует о модулирующем влиянии ТРР на молекулярные механизмы сигналинга цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-4, эритропоэтина и т.п. Отрицательная взаимосвязь ТРР с фосфорилированием протеинкиназы р38 указывает на участие ТРР в формировании стресс-лимитирующих реакций у реконвалесцентов ВП, обусловленных ограничением активности MAPK/SAPK-сигнального пути.

Литература/References

1. Степоява Е.А., Жаворонок Т.В., Петина Г.В. и др. Участие тиолдисульфидной системы в регуляции окислительной модификации белков в нейтрофилах при окислительном стрессе. Сиб. науч. мед. журн. 2010; 30 (5): 64–9. / Stepovaia E.A., Zhavoronok T.V., Petina G.V. et al.

2. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тио-, перокси- и глутаредоксина в клеточных редокс-зависимых процессах. Успехи биол. химии. 2008; 48: 319–58. / Kalina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Uchastie tio-, peroksi- i glutaredoksinov v kletochnykh redoks-zavisimykh protsessakh. Uspekhi biol. khimii. 2008; 48: 319–58. [in Russian]
3. Conrad M, Jakupoglu C, Moreno SG. Essential Role for Mitochondrial Thioredoxin Reductase in Hematopoiesis, Heart Development, and Heart Function. Mol Cell Biol 2004; 24 (21): 9414–23. DOI: 10.1128/MCB.24.21.9414-9423.2004
4. Dagnell M, Pace PE, Cheng Q et al. Thioredoxin reductase 1 and NADPH directly protect protein tyrosine phosphatase 1B from inactivation during H₂O₂ exposure. J Biol Chem 2017; 292 (35): 14371–80. DOI: 10.1074/jbc.M117.793745
5. Bassi R, Burgoyne JR, DeNicola GF et al. Redox-dependent dimerization of p38a mitogen-activated protein kinase with mitogen-activated protein kinase kinase 3. J Biol Chem 2017; 292 (39): 16161–73. DOI: 10.1074/jbc.M117.785410
6. Kesarwani P, Murali AK, Al-Khami AA, Mehrotra S. Redox Regulation of T-Cell Function: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. Antioxidants Redox Signal 2013; 18 (12): 1497–534. DOI: 10.1089/ars.2011.4073
7. Kim S-H, Oh J, Choi J-Y et al. Identification of human thioredoxin as a novel IFN-gamma-induced factor: Mechanism of induction and its role in cytokine production. BMC Immunol 2008; 9: 64. DOI: 10.1186/1471-2172-9-64
8. Matthews JR, Wakasugi N, Virelizier JL et al. Thioredoxin regulates the DNA binding activity of NF-kappa B by reduction of a disulphide bond involving cysteine 62. Nucleic Acids Res 1992; 20 (15): 3821–30.
9. Громов М.С., Терехов И.В. Характеристика системного воспалительного ответа у больных вазебольничной пневмонией в динамике при помощи активной СВЧ-радиометрии. Казанский мед. журн. 2010; 91 (5): 611–4. / Gromov M.S., Terekhov I.V. Kharakteristika sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bol'nykh vnebol'nichnoi pnevmoniei v dinamike pri pomoshchi aktivnoi SVCh-radiometrii. Kazanskii med. zhurn. 2010; 91 (5): 611–4. [in Russian]
10. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения. Клини. лабораторная диагностика. 2016; 61 (6): 380–4. / Terekhov I.V., Bondar S.S., Khadarcev A.A. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnykh faktorov protivovirusnoi zashchity pri vnebol'nichnoi pnevmonii v otsenke effektivnost' nizkointensivnogo SVCh-izlucheniia. Klin. laboratornaia diagnostika. 2016; 61 (6): 380–4. [in Russian]
11. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and Thioredoxin Target Proteins: From Molecular Mechanisms to Functional Significance. Antioxidants Redox Signal 2013; 18 (10): 1165–207. DOI: 10.1089/ars.2011.4322
12. Солодухин К.А., Никифоров В.С., Громов М.С. и др. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии. Мед. иммунология. 2012; 14 (6): 541–4. / Solodukhin K.A., Nikiforov V.S., Gromov M.S. et al. Vliianie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniia na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii. Med. immunologii. 2012; 14 (6): 541–4. [in Russian]
13. Linher-Melville K, Singh G. The complex roles of STAT3 and STAT5 in maintaining redox balance: Lessons from STAT-mediated xCT expression in cancer cells. Mol Cell Endocrinol 2017; 451: 40–52. DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.014
14. Dwivedi G, Gran MA, Bagchi P, Kemp ML. Dynamic Redox Regulation of IL-4 Signaling. Saucerman JJ, ed. PLoS Computational Biol 2015; 11 (11): e1004582. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004582
15. Muri J, Heer S, Matsushita M et al. The thioredoxin-1 system is essential for fueling DNA synthesis during T-cell metabolic reprogramming and proliferation. Nat Commun 2018; 9 (1): 1851. DOI: 10.1038/s41467-018-04274-w

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бондарь Станислав Станиславович – аспирант каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: stos34@mail.ru

Терехов Игорь Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. общей патологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: trft@mail.ru

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Парфенюк Владимир Корнеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: artex123@yandex.ru

Бондарь Нелли Владимировна – канд. биол. наук, доц., проф. каф. безопасности жизнедеятельности в техносфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С.Тургенева». E-mail: bon.nelli@yandex.ru