

## **ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА pSTAT3 В МОНОНУКЛЕАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ЕГО МОДУЛЯЦИЯ ЛЕПТИНОМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

**Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А.**

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

**Резюме.** Цель исследования – оценить экспрессию фосфорилированной формы транскрипционного фактора STAT3 (pSTAT3) в мононуклеарах периферической крови и особенности ее модуляции лептином при различных вариантах бронхиальной астмы (БА).

**Материалы и методы.** Обследовали 25 практически здоровых лиц и 62 больных БА. Определение экспрессии pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови проводили методом проточной флюориметрии.

**Результаты.** При БА выявлен феномен повышения уровня экспрессии pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови. Наиболее существенное повышение уровня pSTAT3 выявлено при аллергическом (АБА) варианте заболевания. Лептин существенно повышает экспрессию pSTAT3 только в группе практически здоровых лиц. При АБА указанный эффект лептина практически не проявлялся. При неаллергической БА (НАБА) отмечалось некоторое статистически недостоверное повышение экспрессии pSTAT3. При АБА выявлена прямая корреляционная связь между значениями индекса лептиновой сигнализации с участием STAT3 и показателями бронхиальной проходимости, а при НАБА – обратная.

**Выводы.** Выявлены особенности экспрессии транскрипционного фактора pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови и его модуляции лептином при различных вариантах бронхиальной астмы, что может служить в будущем основой для разработки таргетной терапии, направленной на трансдукцию различных цитокиновых сигналов с участием транскрипционного фактора STAT3.

*Ключевые слова:* лептин, STAT-3, бронхиальная астма

## **EXPRESSION OF pSTAT3 TRANSCRIPTION FACTOR IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND ITS LEPTIN-INDUCED MODULATION IN BRONCHIAL ASTHMA**

**Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilieva T.S., Kuzmina A.A.**

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

**Abstract.** The aim of this study was to evaluate expression rates of phosphorylated STAT3 (pSTAT3) transcription factor in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and some features of its modulation by leptin in various clinical forma of bronchial asthma (BA).

**Адрес для переписки:**

*Минеев Валерий Николаевич  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова  
197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.  
Тел.: 8 (921) 359-62-95.  
E-mail: vnmineev@mail.ru*

**Address for correspondence:**

*Mineev Valery N.  
First I. Pavlov State Medical University  
197089, Russian Federation, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8.  
Phone: 7 (921) 359-62-95.  
E-mail: vnmineev@mail.ru*

**Образец цитирования:**

*В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, Т.С. Васильева, А.А. Кузьмина,  
«Экспрессия транскрипционного фактора pSTAT3  
в мононуклеарах периферической крови и его модуляция  
лептином при бронхиальной астме» // Медицинская  
иммунология, 2014, Т. 16, № 6. С. 551-558. doi:  
10.15789/1563-0625-2014-6-551-558*

© Минеев В.Н. и соавт., 2014

**For citation:**

*V.N. Mineev, T.M. Lalaeva, T.S. Vasilieva, A.A. Kuzmina,  
“Expression of pSTAT3 transcription factor in peripheral blood  
mononuclear cells and its leptin-induced modulation in bronchial  
asthma”, Medical Immunology, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 551-558.  
doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-551-558*

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-551-558>

**Materials and methods.** We evaluated 25 healthy persons and 62 BA patients. pSTAT3 expression in PBMC was measured by means of flow cytometry.

**Results.** A phenomenon of increased pSTAT3 expression was registered in PBMC from BA patients. A most sufficient elevation of pSTAT3 levels was revealed in allergic clinical variant of the disorder. Leptin was shown to increase pSTAT3 expression in PBMCs from healthy persons only. In allergic BA, such effect of leptin was not observed, whereas a trend for pSTAT increase was shown in non-allergic BA. In allergic BA, we have revealed a direct correlation between the STAT3-mediated leptin signaling index and bronchial patency parameters. Appropriate inverse correlation was registered in non-allergic BA.

**Conclusion.** We have revealed some characteristics of pSTAT3 expression in PBMCs and its modulation by leptin in various clinical forms of BA, thus providing a potential basis for development of targeted therapy aimed for transduction of different cytokine signals mediated by STAT3 transcription factor. (*Med. Immunol. 2014, vol. 16, N 6, pp 551-558*)

*Keywords: leptin, STAT-3, bronchial asthma*

Работа выполнена на базе лаборатории Научно-методического центра по молекулярной медицине на базе ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова при непосредственном методическом содействии заведующего лабораторией аутоиммунных заболеваний кандидата медицинских наук С.В. Лапина и старшего научного сотрудника кандидата медицинских наук К.А. Сысоева.

## Введение

Наш интерес, аллергологов, пульмонологов, астмологов, к лептину как одному из целого ряда адипокинов связан с рядом обстоятельств.

Во-первых, лептин, один из хорошо изученных адипокинов, играет большую роль в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта.

Во-вторых, показано, что лептин играет важную иммуномодулирующую роль, обладая, в частности, провоспалительным эффектом, наряду с такими провоспалительными молекулами, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерлейкин 6 (IL-6), трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) и С-реактивный белок. Более того, лептин индуцирует, в частности, секрецию В-лимфоцитами IL-6, IL-10 и TNF $\alpha$  [6].

Ранее нами при аллергическом и неаллергическом клинко-патогенетических вариантах бронхиальной астмы (БА) была изучена лептиновая сигнализация (уровни лептина и его растворимого рецептора в плазме крови) и выявлено, в частности, повышение уровня лептина и нарушение реципрокного взаимодействия между этим гормоном и его растворимым рецептором при atopическом варианте заболевания [3].

Представляют большой теоретический и практический интерес особенности лептиновой сигнализации на пострецепторном уровне и, в частности, участие транскрипционных факторов, а именно STAT3, экспрессия которого при бронхиальной астме практически не исследована.

**Цель исследования** – оценить экспрессию pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови

и особенности ее модуляции лептином при различных вариантах бронхиальной астмы.

## Материалы и методы

Обследовано 25 практически здоровых лиц, 62 больных бронхиальной астмой (БА) с различными вариантами заболевания.

Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Проводили комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализы мокроты, а также аллергологическое исследование. В обследованных группах проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Диагноз устанавливали и проводили лечение в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2012).

Для исследования использовали мононуклеары периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности Lymphoseparation Medium («ICN») с использованием стандартной методики выделения мононуклеаров.

Определение концентрации pSTAT3 проводилось по стандартному протоколу Bio-Plex на иммуноанализаторе (проточном флюориметре) Bio-Plex (Bio-Rad, США) с применением технологии xMAP (селективное связывание определяемых цитокинов) и сорбированных на поверхности микрочастиц антител с использованием 3-х наборов: набор для определения белка phosphor STAT-3 (Туг 641) (тип Bio-Plex Phosphoprotein

Assays), 96 well; Bio-Plex Phospho Reagent Kit, 96 well; Bio-Plex Cell Lysis Kit, 96 well.

#### Инкубация мононуклеаров периферической крови с лептином

К взвеси мононуклеаров, выделенных после центрифугирования, добавляли 1 мл RPMI («Биолот» СПб), содержащий предварительно инактивированную 10% фетальную бычью сыворотку, после чего отбирали 100 мкл для контрольной пробы № 1. Для пробы № 2 брали 90 мкл взвеси мононуклеаров. Далее к пробе № 2 добавляли 10 мкл (10 нг) рекомбинатного лептина (Leptin, «Sigma» США). Образцы с пробами № 1 (без лептина) и № 2 (с лептином) помещали в термостат при температуре 37 °С на 35 мин [15].

## Результаты и обсуждение

Результаты оценки уровней экспрессии pSTAT3 исходно и в присутствии лептина у больных БА и практически здоровых лиц представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, наибольший уровень экспрессии pSTAT3 был выявлен при БА, при этом максимальные значения этого показателя были установлены при атопической бронхиальной астме (АБА). При оценке этого уровня у больных неатопической бронхиальной астмой (НАБА) обращала внимание некоторая тенденция к его снижению по сравнению с таковым в группе практически здоровых лиц.

Учитывая, что у больных НАБА чаще приходится прибегать к назначению глюкокортикоидных препаратов, то для оценки влияния глюкокортикоидов на уровень экспрессии pSTAT3 нами был определен уровень экспрессии pSTAT3 у 4-х больных БА (выделенных в отдельную группу больных БА с гормонозависимым вариантом), получающих пероральные глюкокортикоидные препараты. Так, уровень pSTAT3 в этой подгруппе больных БА составил  $15,5 \pm 8,8$ , что почти в 2

раза ниже такового в группе практически здоровых лиц ( $p = 0,229$ ).

Следует добавить также, что при корреляционном анализе уровня экспрессии pSTAT3 и ряда показателей, характеризующих различные варианты терапии глюкокортикоидами у обследованных нами больных БА, были выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнем pSTAT3 и длительностью (в днях) системной внутривенной терапии глюкокортикоидами при госпитализации ( $\tau = -0,231$ ,  $n = 50$ ,  $p = 0,024$ ), а также между уровнем экспрессии pSTAT3 после инкубации с лептином, длительностью (в днях) системной внутривенной терапии глюкокортикоидами при госпитализации ( $\tau = -0,269$ ,  $n = 50$ ,  $p = 0,008$ ) и курсовой дозой системных внутривенных глюкокортикоидов ( $\tau = -0,202$ ,  $n = 51$ ,  $p = 0,040$ ).

Таким образом, есть основания сделать вывод о негативной модуляции глюкокортикоидными гормонами уровней транскрипционного фактора STAT3 в мононуклеарных клетках периферической крови при БА.

Что касается влияния лептина на уровень экспрессии pSTAT3, то нами выявлено, что свой модулирующий эффект лептин существенно проявляет только в мононуклеарах периферической крови практически здоровых лиц, увеличивая экспрессию pSTAT3.

При АБА указанный эффект лептина практически не проявлялся (табл. 1).

При НАБА отмечалось некоторое (в 1,4 раза) статистически недостоверное повышение экспрессии pSTAT3 (табл. 1).

Отсутствие эффекта лептина в отношении экспрессии pSTAT3 при АБА не явилось неожиданностью, так как известно, при АБА наблюдается резистентность к лептину [3] на фоне высокой лептинемии.

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ pSTAT3 В МОНОНУКЛЕАРАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ БА ИСХОДНО И В ПРИСУТСТВИИ ЛЕПТИНА

Обследованные группы	Уровень экспрессии pSTAT3 (отн. ед.)	
	Исходно (I)	В присутствии лептина (II)
Практически здоровые лица n = 25 (1)	$29,2 \pm 4,3$	$42,1 \pm 8,2$ $p_{I-II} = 0,010$
АБА n = 25 (2)	$53,2 \pm 7,8$ $p_{1-2} = 0,011$	$59,1 \pm 10,9$ $p_{I-II} > 0,05$
НАБА n = 33 (3)	$27,5 \pm 4,9$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,008$	$39,5 \pm 10,6$ $p_{I-II} > 0,05$

Иная картина наблюдается при НАБА. Если предполагать, как это было сделано выше, что некоторое снижение экспрессии pSTAT3 при этом варианте БА связано с возможным влиянием глюкокортикоидной терапии, то отсутствие существенного влияния этого вида терапии может быть обусловлено известным ингибирующим действием глюкокортикоидов на эффекты лептина, опосредуемые транскрипционным фактором pSTAT3 [10].

В данной цитируемой работе [10] сообщается о прямом взаимодействии (cross-talk) сигнальных путей глюкокортикоидов и лептина с подавлением лептиновой сигнализации. Данный факт вписывается в понимание как противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов, так и провоспалительного действия лептина при БА.

Аналогично, в отдельно выделенной нами группе больных с гормонозависимой БА, практически отсутствовал эффект лептина в отношении экспрессии pSTAT3. Так, исходный уровень экспрессии pSTAT3 составил  $15,5 \pm 8,8$  ( $n = 4$ ), а уровень после инкубации с лептином —  $17,5 \pm 8,0$  ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать вывод о гиперэкспрессии транскрипционного фактора pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови больных с атопическим вариантом БА. При этом важно, что модулирующее влияние лептина при данном варианте заболевания отсутствует.

Обсуждая особенности экспрессии STAT3 при БА, следует привести важные данные, касающиеся экспрессии STAT3 [17], полученные при изучении модели бронхиальной астмы на мышах. Так, было выявлено, что транскрипционный фактор STAT3 принимает активное участие в аллергическом воспалении, вызванном клещами домашней пыли, у мышей. Введение мышам указанного аллергена приводило к выраженному нарастанию экспрессии STAT3 в эпителии, гладкой мускулатуре бронхов, а также привлечению в легкие Th2-лимфоцитов [17].

С другой стороны, у мышей, лишенных транскрипционного фактора STAT3 эпителия бронхов (метод программируемого нокаута генов), на модели хронической астмы (введение клещей домашней пыли) наблюдали снижение эозинофилии в бронхах, уменьшение накопления Th2-лимфоцитов в легких, а также, что весьма важно, наблюдали снижение гиперреактивности бронхов, индуцированной метахолином [17]. Учитывая эти данные, делается вывод [17], что

таргетная терапия, связанная с подавлением экспрессии STAT3, может быть в будущем весьма эффективной в лечении БА.

Думается, уместно добавить, что STAT3 участвует в трансдукции сигнала для множества цитокинов, включая семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26), IL-6/gp130 (IL-6, IL-11, IL-27, IL-31, онокоостатин М, цилиарный нейротрофический фактор, фактор, ингибирующий лейкемию), IL-2/ $\gamma$ c (IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), IFN (IFN $\gamma$ , IFN $\alpha/\beta$ ), а также Flt3 лиганд, M-CSF, G-CSF, гормон роста и лептин [20].

Нами для выявления корреляционных зависимостей между лептиновой сигнализацией с участием транскрипционного фактора STAT3 и рядом показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания, был проведен корреляционный анализ (табл. 2). Для этой цели для больных АБА и НАБА разработан индекс, оценивающий эффект лептина в отношении экспрессии pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови.

$$\frac{\text{уровень экспрессии pSTAT3 в присутствии лептина} - \text{исходный уровень экспрессии pSTAT3 лептина}}{\text{исходный уровень экспрессии pSTAT}} \times 100$$

Для больных АБА подобный индекс обозначили как «индекс АБА», для больных НАБА — как «индекс НАБА».

Результаты корреляционного анализа, приведенные в таблице 2, позволяют сделать несколько выводов. Во-первых, индексы, разработанные нами для интегральной оценки лептиновой сигнализации с участием транскрипционного фактора STAT3, имеют достоверные корреляционные связи с целым рядом показателей, характеризующих, прежде всего, состояние бронхиальной проходимости.

Во-вторых, обращает внимание, что знаки корреляционной зависимости при различных вариантах БА противоположны по направленности по всем изученным показателям внешнего дыхания.

Так, при НАБА выявлена обратная корреляционная зависимость между значениями интегрального индекса и показателями бронхиальной проходимости, а при АБА — прямая.

Как известно, лептин относится к провоспалительным адипокинам, участвуя в формировании ряда патогенетических механизмов при БА [7, 15]. Именно это, вероятно, проявляется при НАБА в том, что значения «индекса НАБА» и показатели бронхиальной проходимости имеют обратную корреляционную зависимость. Если учесть, что лептиновая сигнализация включает

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ЗНАЧЕНИЙ «ИНДЕКСА АБА» И «ИНДЕКСА НАБА» И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФВД (КОЭФФИЦИЕНТ КОРРЕЛЯЦИИ КЕНДАЛА Т)

Показатели	Коэффициент корреляции	
	Индекс АБА (число наблюдений)	Индекс НАБА (число наблюдений)
СОС <sub>25-75выд.</sub> до ингаляции бронхолитика	0,360* (n = 23)	–
СОС <sub>25-75выд.</sub> после ингаляции бронхолитика	–	-0,291* (n = 31)
МОС <sub>50выд.</sub> до ингаляции бронхолитика	0,326* (n = 23)	–
МОС <sub>75выд.</sub> после ингаляции бронхолитика	–	-0,307* (n = 31)
R <sub>ав</sub> до ингаляции бронхолитика	-0,410** (n = 21)	–
R <sub>ав выд.</sub> до ингаляции бронхолитика	-0,348* (n = 21)	–
R <sub>ав выд.</sub> до ингаляции бронхолитика	-0,434** (n = 21)	–
SG <sub>ав</sub> до ингаляции бронхолитика	0,324* (n = 20)	–
ЖЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	0,328* (n = 23)	–
ФЖЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	0,344* (n = 23)	–
ОФВ <sub>1</sub> % от должного до ингаляции бронхолитика	0,391** (n = 23)	–
ОФВ <sub>1</sub> % от должного после ингаляции бронхолитика	0,341* (n = 23)	-0,288* (n = 31)
СОС % от должного до ингаляции	0,320* (n = 23)	–
СОС % от должного после ингаляции	–	-0,252* (n = 31)
ПОС <sub>выд.</sub> % от должного до ингаляции бронхолитика	0,320* (n = 23)	–
ПОС <sub>выд.</sub> % от должного после ингаляции бронхолитика	0,296* (n = 23)	–
МОС <sub>75</sub> % от должного до ингаляции бронхолитика	0,383* (n = 23)	–
МОС <sub>75</sub> % от должного после ингаляции бронхолитика	0,336* (n = 23)	-0,323* (n = 31)

фосфорилирование STAT3, экспрессия которого нарастает, как показано в эксперименте, в эпителии, гладкой мускулатуре бронхов при моделировании хронической астмы у мышей [17], то корреляционная связь между указанными показателями становится еще более понятной.

Добавим также, что при исследовании единичных полиморфизмов гена белка STAT3 и их связи с функциональными показателями внешнего дыхания при бронхиальной астме [13] было выявлено, что некоторые из них ассоциированы у взрослых больных БА и у детей с таким важным показателем бронхиальной проходимости, как ОФВ<sub>1</sub>.

Важно также отметить, что лептин оказывает антиапоптотический эффект на гладкие мышцы бронхов человека *in vitro* [17], что может у больных БА приводить к ремоделированию бронхов. Кроме этого, известен антиапоптотический эффект лептина в отношении эозинофилов [9], базофилов [19], нейтрофилов [8] и других клеток периферической крови человека. Кстати, нами ранее [4] было показано, что при БА наблюдается торможение спонтанного апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови.

Весьма интересно и важно обратить внимание на то, что достоверные корреляционные связи «индекса АБА» с показателями бронхиальной проходимости выявлены практически только

в случаях, когда изучаемый показатель внешнего дыхания оценивали после ингаляции бронхолитика (вентолина –  $\beta_2$ -адреномиметика). Объяснение этому феномену лежит, вероятно, в области  $\beta$ -адренергической регуляции уровней лептина. Так, например, известно, что *in vitro* подавление катехоламинами высвобождения лептина из дифференцированных адипоцитов человека опосредуется  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторами [16]. Интересно, что эффективность  $\beta_3$ -адренорецепторов в этом процессе минимальна [16].

Аналогичные данные получены и другими авторами [11], которые выявили снижение уровня мРНК в адипоцитах и даже снижение уровня лептина в сыворотке крови при стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов.

Что касается корреляционной зависимости между значениями интегрального «индекса АБА» и показателями бронхиальной проходимости, то при этом варианте заболевания выявлены прямые корреляционные связи. Подобный характер корреляционных связей может, по-видимому, отражать факт снижения влияния лептина на экспрессию pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови, описанный нами выше (табл. 1). В этом случае низкие показатели ФВД, и в частности бронхиальной проходимости, наблюдаемые при АБА, могут быть связаны при данном варианте заболевания с особенностями лептиновой сигнализации на уровне трансдукции сигнала внутрь клетки. Важно отметить, что при АБА особенности трансдукции лептинового сигнала могут быть связаны с дефектами негативного контроля в сигнальных системах, что характерно, как известно, для атопического состояния в целом [2].

Так, экспрессия мРНК в мононуклеарах периферической крови такого негативного регулятора лептиновой сигнализации, как белок SOCS3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3) повышена при БА [1]. Известно, что повышение экспрессии этого белка может приводить к нарушению фосфорилирования рецептора к лептину ObRb и, таким образом, блокировать трансдукцию лептинового сигнала [14]. Уместно подчеркнуть, что авторы [14] связывают активацию SOCS3 как механизм негативной обратной связи с развитием резистентности к лептину при гиперлептинемии – феномену, который нами выявлен при АБА ранее [3, 5].

Отметим также, что нами ранее [3] при БА был выявлен феномен нарушения реципрокных взаимодействий между двумя компонентами системы: гормон (лептин) – его растворимый рецептор.

Следует подчеркнуть, что уровень растворимого рецептора лептина отражает плотность мембранного рецептора лептина ObRb, осуществляющего трансмембранную сигнализацию лептина [18]. При этом аффинитет растворимого рецептора лептина находится в тех пределах значений, что и аффинитет мембранного рецептора [12], что, по-видимому, определяет его функциональную роль в модуляции эффектов лептина.

Учитывая, что уровень лептина тесно связан с жировой тканью, то нами проведен корреляционный анализ связей показателей индекса массы тела (ИМТ) и интегральных показателей, оценивающих эффект лептина в отношении экспрессии pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови: «индекса АБА» и «индекса НАБА». Так, корреляционные связи «индекса АБА» и ИМТ носят обратный характер ( $\rho = -0,423$ ;  $p = 0,035$ ;  $n = 25$ ), а «индекс НАБА» имеет прямую корреляционную связь ( $\rho = 0,148$   $p > 0,05$ ;  $n = 33$ ). Обратим внимание на то, что подобный характер связей также отражает особенности лептиновой сигнализации при АБА – повышение ИМТ, отражающего массу жировой ткани, коррелирует с уменьшением экспрессии pSTAT3, индуцируемой лептином.

Еще одни корреляционные связи представляют интерес – это связи «индекса АБА» и «индекса НАБА» с тяжестью течения БА. Интересно, что только «индекс АБА» существенно и положительно коррелирует с тяжестью течения заболевания ( $\rho = 0,417$ ;  $p = 0,04$ ;  $n = 24$ ), «индекс НАБА» не имеет существенной корреляции ( $\rho = -0,144$ ;  $p = 0,43$   $n = 32$ ). В этой связи приведем данные о том, что роли транскрипционного фактора STAT3 в патогенезе БА у человека отводится значительное место [17]. Эти же авторы [17] указывают на возможность разработки при БА таргетной терапии, направленной как на блокирование самой молекулы STAT3, так и/или киназы этого белка.

В заключение отметим, что нами выявлены особенности экспрессии транскрипционного фактора pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови и его модуляции лептином при различных вариантах бронхиальной астмы, что не только углубляет понимание патогенеза заболевания, но и может служить в будущем основой для разработки таргетной терапии, направленной на трансдукцию различных цитокиновых сигналов с участием транскрипционного фактора STAT3.

## Список литературы / References

1. Лим В.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Нема М.А., Трофимов В.И. Экспрессия негативных регуляторов транскрипции генов SOCS3 И SOCS5 в мононуклеарных клетках периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 2. С. 149-154. [Lim V.V., Sorokina L.N., Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Expression of negative transcription regulators of SOCS3 and SOCS5 genes in mononuclear cells in bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologia = Medical Immunology*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 149-154. (In Russ.)]
2. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2005. № 3. С. 68-85. [Mineev V.N. Conception of bronchial asthma as membrane-receptor pathology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2005, no. 3, pp. 68-85. (In Russ.)]
3. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2013. Вып. 1. С. 34-44. [Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vassilieva T.S. Leptin signaling in bronchial asthma. *Vestnik Sankt-Peterburskogo universiteta = Bulletin of St. Petersburg University. Series 11 (Medicine)*, 2013, no. 1, pp. 34-44. (In Russ.)]
4. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Оранская Е.С., Тафеев А.Л. Апоптоз и активность рибосомальных цистронов клеток периферической крови при бронхиальной астме // Аллергология, 2003. № 1. С.15-19. [Mineev V.N., Nesterovich I.I., Oranskaya E.S., Tafeev A.L. Apoptosis and activity of ribosomal cistrons of peripheral blood cells. *Allergologiya = Allergology*, 2003, Vol. 1, pp.15-19. (In Russ.)]
5. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Берестовская В.С., Нёма М.А., Петровская Н.В. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме // Клиническая медицина, 2009. № 7. С. 33-37. [Mineev V.N., Sorokina L.N., Berestovskaya V.S., Nyoma M.A., Petrovskaya N.V. Leptin in plasma in bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2009, no. 7, pp. 33-37. (In Russ.)]
6. Agrawal S., Gollapudi S., Su H., Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF $\alpha$ , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J. Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 31, pp. 472-478.
7. Ali Z., Ulrik C. S. Obesity and asthma: A coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir. Med.*, 2013, Vol. 107, Issue 9, pp. 1287-1300.
8. Bruno A., Conus S., Schmid I., Simon H.-U. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, pp. 8090-8096.
9. Conus S., Bruno A., Simon H.-U. Leptin is an eosinophil survival factor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 116, no. 6, pp. 1228-1234.
10. Ishida-Takahashi R., Uotani S., Abe T. Degawa-Yamauchi M., Fukushima T., Fujita N., Sakamaki H., Yamasaki H., Yamaguchi Y., Eguchi K. Rapid inhibition of leptin signaling by glucocorticoids *in vitro* and *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 19, pp. 19658-19664.
11. Lafontan M., Barbe P., Galitzky J., Tavernier G., Langin D., Carpenne C., Bousquet-Melou A., Berlan M. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *Hum. Reprod.*, 1997, Vol. 12, Supplement 1, pp. 6-20.
12. Lammert A., Kiess W., Glasow A. Kratzsch J. Different isoforms of the soluble leptin receptor determine the leptin binding activity of human circulating blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, Vol. 283, pp. 982-988.
13. Litonjua A. A., Tantisira K. G., Lake S. Lazarus R., Richter B. G., Gabriel S., Silverman E. S., Weiss S. T. Polymorphisms in signal transducer and activator of transcription 3 and lung function in asthma. *Respir. Res.*, 2005, Vol. 6, no. 1, pp. 52 (1-10).
14. Procaccini C., Lourenco E. V., Matarese G., La Cava A. Leptin signaling: A key pathway in immune responses. *Curr. Signal Transduct. Ther.*, 2009, Vol. 4, no. 1, pp. 22-30.
15. Sánchez-Margalet V., Martín-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R., S.Najib, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, Vol. 133, pp. 11-19.
16. Scriba D., Aprath-Husmann I., Blum W. F., Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from *in vitro* differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, Vol. 143, pp. 439-445.

17. Simeone-Penney M.C., Severgnini M., Tu P., Homer R.J., Mariani T.J., Cohn L., Simon A.R. Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, pp. 6191-6199.
18. Sun Q., van Dam R.M., Meigs J.B., Franco O.H., Mantzoros C. S., Hu F.B. Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women: a prospective study. *Diabetes*, 2010, Vol. 59, pp. 611-618.
19. Suzukawa M., Nagase H., Ogahara I., Han K., Tashimo H., Shibui A., Koketsu R., Nakae S., Yamaguchi M., Ohta K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 5254-5260.
20. Tangye S. G., Cook M. C., Fulcher D. A. Insights into the role of STAT3 in human lymphocyte differentiation as revealed by the hyper-IgE syndrome. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, pp. 21-28.

---

**Авторы:**

**Минеев В.Н.** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Лалаева Т.М.** — к.м.н., докторант кафедры госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Васильева Т.С.** — заочный аспирант кафедры госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Кузьмина А.А.** — заочный аспирант кафедры госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

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

**Lalaeva T.M.**, PhD, Doctoral Candidate, M.V. Chernorutsky Chair of Hospital Therapy, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Vasilieva T.S.**, PhD Fellow, M.V. Chernorutsky Chair of Hospital Therapy, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Kuzmina A.A.**, PhD Fellow, M.V. Chernorutsky Chair of Hospital Therapy, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 29.05.2014  
Отправлена на доработку 10.06.2014  
Принята к печати 23.06.2014

Received 29.05.2014  
Revision received 10.06.2014  
Accepted 23.06.2014