УДК 616.24-002.153: 616-002-008.953-092

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ JAK/STAT-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ И ЭКСПРЕССИИ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОСТКЛИНИЧЕСКУЮ ФАЗУ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Бондарь С.С., Терехов И.В.

ГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, e-mail: trft@mail.ru

В исследовании обсуждается характер взаимосвязей экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и содержания в мононуклеарных лейкоцитах отдельных компонентов JAK/STAT-сигнального пути – сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT-факторов 1, 3, 4, 5A, 5B, 6) в постклиническую фазу острого инфекционно-воспалительного процесса у больных с пневмонией. Методом канонического анализа оценена взаимосвязь уровня фосфорилирования STAT факторов и экспрессии TLR и NOD рецепторов характеризующая течение субклинического воспаления. При этом наиболее тесные связи выявлены между TLR4 и STAT5A, а так же STAT6 и NLRP10.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы, пневмония, NLRP10, STAT5A, STAT6, STAT1, TLR4

FACTOR ANALYSIS OF INDICATORS OF ACTIVITY OF JAK/STAT SIGNALING PATHWAY AND EXPRESSION PATTERNRECOGNITION RECEPTORS IN POST-CLINICAL PHASE OF ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATORY PROCESS OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT

Bondar S.S., Terekhov I.V.

Tula state University, Tula, e-mail: trft@mail.ru

The study discusses the relationship of the expression of pattern-recognizing receptors and content in the mononuclear leukocytes of the individual components of JAK/STAT signaling pathway – signal transducers and activators of transcription (STAT factors 1, 3, 4, 5A, 5B, 6) to post-clinical phase of acute infectious inflammatory process in patients with pneumonia. Using the method of canonical analysis of correlation between level of phosphorylation of individual STAT factors with the expression of TLR and NOD like receptors, characterizing the course of subclinical inflammation. With the close connection found between TLR4 and STAT5A, as well as STAT6 and NLRP10.

Keywords: toll-like receptors, NOD-like receptors, pneumonia, NLRP10, STAT5A, STAT6, STAT1, TLR4

Играя важную роль в формировании клеточной реактивности на цитокиновые стимулы, состояние JAK/STAT-сигнального пути трансдукции определяет поляризацию Т-хелперов по первому (Th1) или второму (Th2) типу с развитием гуморального либо клеточного иммунного ответа [2, 12]. При этом формирование клеточно-опосредованного иммунного ответа способствует усилению активности макрофагов фенотипа M1 и экспрессии на их поверхности ПРР, в частности TLR2 и TLR4 [1, 6, 8]. Кроме того, стимуляция Th1 антигенпрезентирующих клеток (АПК), в частности макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов, интерфероном-гамма способствует повышению экспрессии цитоплазматических паттернраспознающих рецепторов (ПРР) – в частности NOD-подобных рецепторов, осуществляющих противовирусную защиту, таких как NLRX1 [10, 13, 14].

Задействуя врожденные механизмы защиты путем активации транскрипционных

факторов NF-κB и AP-1, ПРР обеспечивают защиту от разнообразных патогенов, включая вирусы и бактерии [6, 10, 14]. Кроме того, ПРР принимают участие в негативной регуляции воспаления, путем блокирования в клетках процессинга провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 и ИЛ-18, а так же подавления активации NF-κB [10, 13]. В данном процессе важную роль играет NOD-подобный рецептор NLRP10 [14].

Понимание механизмов формирования неспецифической защиты клеток от микроорганизмов и вирусов необходимо для создания эффективных иммуностимуляторов, что особенно актуально в виду высокой скорости мутации вирусных антигенов и недостаточной эффективности разработанных вакцин. Необходимость совершенствования методов иммуностимуляции и иммуномодуляции определяется так же высокой частотой дисрегуляции механизмов иммунной защиты у лиц, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс [1, 3, 6, 8].

При этом не смотря на интенсивное изучение взаимосвязей адаптивных и врожденных механизмов иммунной защиты, особенности взаимосвязей экспрессии Толл и NOD-подобных рецепторов с уровнем в мононуклеарах ключевых компонентов JAK/STAT-сигнального пути в настоящее время исследованы недостаточно [2, 8, 10]. С целью идентификации возможных взаимосвязей между рассмотренными ключевыми факторами, регулирующими активность адаптивного иммунного ответа и его связи с врожденными механизмами, целесообразно использование методов многомерного анализа [4, 7, 11].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи экспрессии ПРР с уровнем фосфорилирования STAT-белков в стадию реконвалесценции внебольничной бактериальной пневмонии с использованием метода канонического анализа.

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью настоящей работы были обследованы 30 пациентов мужского пола с бактериальной ВП нетяжелого течения в стадии реконвалесценции (15–17-е сутки) в возрасте от 20 до 35 лет (основная группа). Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых человек из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены.

Исследование проводили с использованием набора реагентов Цитокин-Стимул-Бест (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). Для проведения исследования 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, после чего флаконы помещали на 24 ч в термостат при температуре 37°C с последующим выделением мононуклеарных клеток (МНК) в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077$) и приготовлением лизатов по методике, рекомендованной производителем тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА). Для приготовления лизатов МНК использовали 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности производили с использованием автоматического счетчика клеток TC20 (Biorad, США).

В клеточном супернатанте в условиях 24-ти часовой инкубации клеток цельной крови оценивали концентрацию растворимых форм TLR2, 4, NOD2, NLRX1, NLRP3, NLRP9, NLRP1, NLRC3. Уровень в МНК фосфорилированной по тирозину в положении 701 формы STAT1, в положении 705 формы STAT3, в положении 693 формы STAT4, в положении 694 формы STAT5B, в положении 641 формы STAT6 оценивали методом ИФА. При проведении исследований использовали наборы реактивов CUSABIO BIOTECH (Китай). Анализ проводили на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 7.0. Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью Критерия Колмогорова-Смирнова. Иссле-

дование взаимосвязей STAT-факторов и ПРР проводили методом канонического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень исследованных показателей в группах представлен в табл. 1.

Таблица 1
Уровень исследованных показателей в группах

Фактор	Группы				Уровень значимости, р
	Основная		Контрольная		
	х	с	х	с	
TLR2, пг/мл	1,25	0,384	1,02	0,376	p > 0,1
TLR4, пг/мл	1,18	0,605	0,73	0,219	p < 0,05
NLRP9, пг/мл	0,6	0,187	0,45	0,189	p < 0,05
NOD2, пг/мл	0,62	0,184	0,65	0,062	p > 0,1
NLRP10, пг/мл	1,45	0,159	1,41	0,229	p > 0,1
NLRP3, пг/мл	0,63	0,088	0,72	0,102	p < 0,05
NLRC3, пг/мл	2,33	0,231	2,06	0,335	p > 0,1
NLRX1, пг/мл	0,61	0,233	0,6	0,236	p > 0,1
STAT5A, ед.	2,06	0,788	1,64	0,412	p < 0,05
STAT5B, ед.	1,29	0,469	0,71	0,115	p < 0,005
STAT6, ед.	2,45	0,642	2,34	0,157	p > 0,1
STAT1, ед.	1,32	0,255	1,22	0,476	p > 0,1
STAT3, ед.	1,36	0,576	1,57	0,639	p > 0,1
STAT4, ед.	0,96	0,312	1,07	0,541	p > 0,1

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что у пациентов основной группы, уровень TLR4 статистически значимо превышал контрольные значения на 38,1%, STAT5B на 44,9%, STAT5A на 20,4%, а NLRP9 на 25,0%, при снижении экспрессии NLRP3 на 14,3%. Динамика остальных показателей носила характер тенденции, при этом уровень STAT1 был повышен на 7,6%, а STAT6 на 4,5%, фосфорилирование STAT3 и STAT4 было снижено на 15,4 и 11,5% соответственно. На этом фоне экспрессия TLR2 в основной группе оставалась повышенной на 18,4%, NLRC3 на 11,6%, NLRP10 на 2,8%, а NLRX1 на 1,6%, при снижении экспрессии NOD2 на 4,8%.

Анализ результатов канонического анализа (табл. 2) свидетельствует о наличии статистически значимой многомерной зависимости фосфорилирования STAT-факторов и экспрессии ПРР. При этом рассчитанный коэффициент канонической корреляции статистической модели, описывающей имеющуюся зависимость, составил 0,98 ед., $\chi^2(36, 120) = 958,8$; $p = 0,0000$.

Таблица 2
Статистическая характеристика
извлеченных канонических корней

Корень	R	R ²	χ^2	df	p	λ
1	0,98	0,97	958,8	36	0,000000	0,0002
2	0,95	0,91	570,3	25	0,000000	0,006
3	0,89	0,79	300,9	16	0,000000	0,07
4	0,75	0,57	126,7	9	0,000000	0,32
5	0,46	0,21	32,8	4	0,000001	0,75
6	0,24	0,06	6,7	1	0,01	0,94

Примечание. R – коэффициент канонической корреляции, χ^2 – значение статистики хи-квадрат, df – число степеней свободы, p – уровень значимости соответствующего канонического корня, λ – значение статистики λ Уилкса.

Таблица 3
Нагрузки канонических факторов
исследуемых показателей

Канонический корень	Группа показателей			
	STAT		ПРР	
	Извл. дисп.	Изб.	Извл. дисп.	Изб.
1	0,2	0,2	0,12	0,12
2	0,28	0,26	0,26	0,23
3	0,08	0,06	0,06	0,05
4	0,15	0,09	0,24	0,13
5	0,1	0,02	0,15	0,03
6	0,19	0,01	0,18	0,01
Всего	0,86	0,64	0,9	0,57

Примечание. извл. дисп. (извлеченная дисперсия) – доля вариальности исследованных показателей, объясняемых соответствующим каноническим корнем; изб. (избыточность) – доля изменчивости исследованной группы показателей, объясняющих изменчивость противоположной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании шести канонических корней, описывающих структуру исследуемой совокупности факторов, отличающихся высокой статистической значимостью. Таким образом, имеющаяся между исследуемыми группами показателей многомерная взаимосвязь может быть описана шестью линейными переменными, первые три из

которых характеризуются сильной канонической корреляцией, а первые два отличаются так же высоким значением квадрата канонической корреляции, превышающим 0,9 ед., указывающим на их высокую информативность. Высокие значения канонической корреляции позволяют говорить о тесной связи исследуемой совокупности факторов с рассчитанными линейными переменными, т.е. о возможности описания взаимосвязей исследованных факторов используя меньшее число переменных.

Оценки информативности канонической модели, т.е. доля изменчивости экспериментальных данных, описываемая каждым извлеченным каноническим корнем и всеми корнями в совокупности, представлены в табл. 3.

Проведенный анализ показал, что первые четыре канонических корня объясняют более 70 % наблюдаемой изменчивости показателей STAT и 68 % – изменчивости ПРР. При этом 1-й, 2-й, 4-й и 6-й канонические корни объясняют 82 % дисперсии STAT-факторов и 80 % дисперсии ПРР. Наблюдаемая изменчивость показателей STAT и ПРР практически в равной мере описывается извлеченными каноническими корнями, при этом несколько больший вклад в информативность модели вносит 2-й канонический корень. Анализ избыточности исследуемых групп показателей свидетельствует о более высокой информативности STAT факторов в описании наблюдаемой экспрессии ПРР. Вместе с тем, показатели избыточности двух групп показателей отличаются несущественно, а для 4-го и 5-го корней, вариативность фосфорилирования STAT в МНК более информативно описывается изменениями экспрессии ПРР.

Факторная структура STAT-показателей, представляющая собой их корреляции с выделенными каноническими переменными представлена в табл. 4.

Таблица 4
Факторная структура
исследуемых показателей

Фактор	Канонический корень					
	1	2	3	4	5	6
STAT5A	-0,42	0,72	-0,07	0,54	0,09	-0,03
STAT5B	0,14	0,83	-0,19	0,09	0,5	0,03
STAT6	0,53	0,0	-0,31	0,19	-0,07	0,76
STAT1	0,75	0,31	-0,13	-0,28	-0,16	-0,47
STAT3	0,2	0,34	0,55	0,41	-0,27	0,55
STAT4	-0,37	0,52	0,03	-0,58	-0,48	-0,15

Результаты анализа факторной структуры полученной модели свидетельствуют

о сильной корреляции с первым корнем STAT1, со вторым – STAT5A и STAT5B. С третьим каноническим корнем имеется умеренная корреляция уровня STAT3, с четвертым – STAT4 и STAT5A, с пятым – STAT5B и STAT4. С шестым корнем выявлена сильная положительная корреляция STAT6 и умеренная STAT3.

Факторная структура исследованных PPP представлена в табл. 5.

Таблица 5
Факторная структура
исследуемых показателей

Фактор	Канонические корни					
	1	2	3	4	5	6
TLR2	0,29	0,7	0,38	0,05	0,01	0,53
TLR4	-0,22	0,77	-0,15	-0,16	0,54	0,16
NOD2	-0,63	-0,45	-0,14	-0,59	0,17	-0,01
NLRP10	0,15	0,29	0,38	-0,36	0,16	-0,77
NLRP3	-0,43	-0,31	-0,05	0,7	-0,44	-0,16
NLRX1	-0,05	0,28	0,13	0,66	0,58	0,36

Таблица 6
Канонические значения STAT-факторов

Факторы	Канонические корни					
	1	2	3	4	5	6
STAT5A	-0,32	0,26	-0,9	1,26	-0,88	-0,53
STAT5B	0,12	0,55	0,5	-0,79	1,35	0,42
STAT6	0,16	0,00	-1,1	0,11	-0,53	0,68
STAT1	0,75	0,18	-0,2	0,37	-0,61	-0,76
STAT3	0,29	0,24	1,2	0,09	-0,06	0,26
STAT4	-0,38	0,41	-0,2	-0,76	-0,53	0,34

Таблица 7
Канонические значения PPP

Факторы	Канонический корень					
	1	2	3	4	5	6
TLR2	-0,49	0,37	1,36	-0,29	-0,65	0,71
TLR4	-0,48	1,04	-1,16	-0,03	-0,08	-0,26
NOD2	-0,99	-0,42	0,99	-0,5	0,2	0,42
NLRP10	-0,2	0,13	0,97	-0,04	0,22	-0,75
NLRP3	-1,02	0,44	0,3	0,47	-0,75	-0,26
NLRX1	0,02	-0,55	0,73	0,56	1,12	0,13

Анализ факторной структуры PPP свидетельствует об умеренной отрицательной связи NOD2 с первым каноническим корнем, сильной положительной корреляции уровня TLR2 и TLR4 со вторым корнем, так же сильной положительной связи NLRP3 и умеренной положительной связи NLRX1 с четвертым корнем, умеренной силы связи NLRX1 с пятым корнем, и сильной отрицательной корреляции NLRP10 с шестым каноническим корнем.

Абсолютный вклад исследованных факторов в формирование статистической модели оценивался на основании канонических значений исследованных показателей, представленных в табл. 6 и табл. 7.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что наибольшее значение имеет 3 канонический корень для показателей, характеризующих неспецифическую антибактериальную защиту и 5-й канонический корень для STAT-показателей. При этом очевидно, что STAT5 имеют более сильную взаимосвязь с экспрессией TLR. Учитывая величину канонических значений показателя STAT5, характер его связи с 4-м и 5-м каноническими корнями, а так же проекцию на эти корни NLRP3 и NLRX1, являющихся внутриклеточными активаторами программ воспаления, можно полагать, что данный фактор играет важную роль в индукции и поддержании провоспалительного ответа МНК.

В проведенном исследовании установлено, что у реконвалесцентов бактериальной пневмонии имело место снижение экспрессии NOD2 и NLRP3, при повышении экспрессии остальных рецепторов, указывающее на формирование в рассматриваемую фазу патологического процесса стимуляции механизмов распознавания чужеродных антигенов, преимущественно бактериальной природы. Указанные изменения ассоциировались с повышенным уровнем фосфорилирования в МНК STAT5, STAT1 и STAT6 и снижением фосфорилирования STAT3 и STAT4, что определяет поляризацию наивных Т-клеток в направлении Th2 и поддержание активности гуморального иммунного ответа у таких больных.

Оценка взаимосвязей исследованных показателей с вычисленными каноническими факторами выявила тесную взаимосвязь экспрессии PPP (TLR2, TLR4, NLRX1), обеспечивающих провоспалительную активацию, реализующуюся за счет активации NF-κB и процессинга воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 и ИЛ-18 с функциональным состоянием, определяющимся статусом фосфорилирования отдельных STAT-факторов (в частности, STAT5A и B), JAK/STAT-сигнального пути.

Кроме того, анализ полученных результатов так же показал высокую корреляцию уровня фосфорилирования STAT3 и STAT6 с экспрессией NLRP10, обеспечивающего негативную регуляцию иммунного воспаления, за счет подавления механизмов процессинга провоспалительных цитокинов, связанных с активацией каспазы-1. Указанные результаты позволяют говорить о том, что STAT6 и STAT3 могут рассматриваться функциональными антагонистами STAT5, с точки

зрения их влияния на активацию внутриклеточных механизмов процессинга провоспалительных цитокинов и активации инфламмосом, определяющихся активацией PPP.

Проведенный анализ канонических значений исследованных факторов применительно к 1, 2, 4 и 6 каноническим корням (обладающих наиболее высокой индивидуальной информативностью), объясняющим вместе 82% изменчивости STAT и 80% изменчивости PPP, свидетельствует о тесной связи экспрессии NLRX1 с уровнем фосфорилирования STAT5A и STAT5B, экспрессии TLR4 с уровнем фосфорилирования STAT5B, а экспрессии NLRP3 и NLRP10 с уровнем фосфорилирования STAT1.

Таким образом, результаты проведенного анализа позволяют говорить о том, что между исследованными показателями, в частности, экспрессией TLR2, TLR4, NLRX1, NLRP3 и NLRP10, а так же уровнем фосфорилирования STAT5A, STAT5B, STAT1 и STAT6, имеется сильная зависимость. При этом наибольшим вкладом в формирование зависимости фосфорилирования STAT-факторов и экспрессии PPP, учитывая информативность полученных канонических корней, отличаются STAT5A и TLR4.

При этом реципроктный характер взаимосвязей NLRP3 и NLRP10 с уровнем фосфорилирования STAT1, указывает на существование в МНК механизмов отрицательной обратной связи регуляции провоспалительной активации, обеспечивающей контроль активности внутриклеточных сенсоров паттернов патогенности.

Данное обстоятельство позволяет предполагать, что JAK/STAT5A/STAT1 сигнальный путь играет важную роль в обеспечении неспецифической резистентности клеток, в частности МНК, в реализации защитных реакций направленных против грамотрицательных микроорганизмов, а так же вирусов [2, 6, 8]. Учитывая взаимосвязи JAK/STAT и MAPK/SAPK-сигнальных путей, возможно, что фосфорилирование STAT-факторов, в частности, STAT5A, наблюдающееся при активации PPP, обеспечивается терминальными протеинкиназами MAPK/SAPK-сигнального пути [12].

Выводы

1. Постклиническая стадия ВП характеризуется статистически значимым повышением экспрессии TLR4 на 38,1% ($p < 0,01$), а NLRP9 на 25,0% ($p < 0,01$), фосфорилирования STAT5B на 44,9% ($p < 0,005$), STAT5A на 20,4% ($p < 0,01$), на фоне снижения экспрессии NLRP3 на 14,3% ($p < 0,01$).

2. В постклиническую стадию ВП имеет место сильная корреляция уровня фосфо-

рилирования STAT-белков (STAT5, STAT1) с экспрессией PPP (TLR4, NLRP3), обеспечивающих провоспалительную активность МНК за счет активации NF-κB и процессинга ИЛ-1 и ИЛ-18 в NLRP3-инфламмосоме. Наблюдающаяся тесная корреляция STAT6 с экспрессией NLRP10, обеспечивает негативную регуляцию иммунного воспаления, за счет подавления механизмов процессинга, связанных с активацией каспазы-1.

3. Наибольшим вкладом в зависимость исследованных групп факторов характеризуется уровень фосфорилирования STAT5A и экспрессия TLR4.

Список литературы

1. Бондарь С.С. Неспецифическая резистентность в динамике острого инфекционно-воспалительного процесса и ее коррекция аппаратом нетепловой ультравысокочастотной терапии «Акватор» // Научный альманах. – 2015. – № 11-4 (13). – С. 33–36.
2. Бондарь С.С. Состояние JAK/STAT/SOCS-сигнального пути в агранулоцитах при субклиническом иммуновоспалительном процессе и его коррекция аппаратом низкоинтенсивной (нетепловой) ультравысокочастотной терапии «Акватор» // Научный альманах. – 2015. – № 11-4 (13). – С. 29–32.
3. Громов М.С., Терехов И.В. Характеристика системного воспалительного ответа у больных внебольничной пневмонией в динамике при помощи активной СВЧ-радиометрии // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. № 5. – С. 611–614.
4. Использование статистических методов и методов многомерных фазовых пространств при оценке хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы человека в условиях акустических воздействий / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, В.В. Козлова, О.Е. Филатова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21. № 2. – С. 6–10.
5. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Саногенез и саногенные реакции эритронов. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. 12. № 3-4. – С. 5–9.
6. Роль паттерн-распознающих рецепторов в противомикробном иммунитете / А.И. Тухватулин, Д.Н. Щербинин, Д.Ю. Логунов и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 10. – С. 47–54.
7. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / В.И. Стародубов и др.; под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. – Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. – 372 с.
8. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 737–741.
9. Abderrazak A., Syrovets T., Couchie D., El Hadri K., Friguet B., Simmet T., Rouis M. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol.* 2015; 4: 296-307.
10. Chen G., Shaw M.H., Kim Y.G., Nunez G. NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; 4: 365-398.
11. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation.* – 2013. – Т. 3. № 2. – С. 67–74.
12. Pircher T.J., Petersen H., Gustafsson J.A., Haldosén L.A. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) interacts with signal transducer and activator of transcription (STAT) 5a. 1999 *Mol. Endocrinol.* 13 (4): 555–65. doi:10.1210/mend.13.4.0263.
13. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat. Rev. Immunol.* 2010. 10 (3): 210-215.
14. Williams A., Flavell R.A., Eisenbarth S.C. The role of NOD-like Receptors in shaping adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2010. 22 (1): 34-40.