



Научные обзоры / Scientific reviews

© АВЕРЬЯНОВ А. Б., ЧЕРКАШИНА И. И., НИКУЛИНА С. Ю.

УДК 575.113:616.248

DOI: 10.20333/2500136-2018-5-5-10

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *SOCS5* И *EGFR* В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. Б. Аверьянов, И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Данная статья представляет собой научный обзор литературных данных за последние 20 лет, касающихся гена – супрессора цитокиновых сигналов (*SOCS5*) и гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), по материалам баз данных OMIM, PubMed, NCBI. Рассмотрены механизмы действия генов *SOCS5* и *EGFR*, структура и функционирование кодируемых данными генами белков. Приведены результаты опубликованных исследований, подтверждающих роль генов *SOCS5* и *EGFR* в развитии патологии легких и других органов. На примере некоторых исследований показана ассоциация данных генов с развитием аллергической бронхиальной астмы.

Ключевые слова: ген, ОНП, мультифакториальное заболевание, бронхиальная астма, *SOCS5*, *EGFR*.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Аверьянов АБ, Черкашина ИИ, Никулина СЮ. Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов *SOCS5* и *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(5):5-10. DOI: 10.20333/2500136-2018-5-10

THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF *SOCS5* AND *EGFR* GENES IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA

A. B. Averyanov, I. I. Cherkashina, S. Yu. Nikulina

Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. This article is a scientific review of the literature data for the past 20 years concerning cytokine signal suppressor (*SOCS5*) gene and epidermal growth factor receptor gene (*EGFR*), based on OMIM, PubMed, and NCBI databases. *SOCS5* and *EGFR* genes action mechanisms, the structure and functioning of the encoded data by protein genes are considered. The results of the published studies, confirming the role of *SOCS5* and *EGFR* genes in the development of pathology of lungs and other organs are presented. These genes association with the development of allergic bronchial asthma is shown by several case of studies.

Key words: gene, SNP, multifactorial disease, bronchial asthma, *SOCS5*, *EGFR*.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Averyanov AB, Cherkashina II, Nikulina SYu. The role of single nucleotide polymorphisms of *SOCS5* and *EGFR* genes in the development of allergic bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2018;(5):5-10. DOI: 10.20333/2500136-2018-5-5-10

Последние десятилетия ознаменовались большими успехами в диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА). Тем не менее, БА остается важнейшей медицинской и социальной проблемой. Данные зарубежных [1, 2] и отечественных авторов [3, 4] подтверждают высокую распространенность БА как в России, так и за рубежом. Актуальность проблемы БА обусловлена еще и тем, что это заболевание остается достаточно частой причиной инвалидизации больных и смертности [1].

БА — заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией,

развитие которой определяется сложным взаимодействием множества генов и факторов внешней среды [2, 5].

За последнее десятилетие более 600 генов протестировано в связи с заболеванием, для более 100 генов установлена ассоциация с БА, что позволяет говорить о том, что эти гены являются генами подверженности заболеванию [2, 6].

Согласно одной из возможных классификаций генов БА, их можно условно разделить на четыре группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой

и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th-2); гены иммунитета слизистых оболочек; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [7].

В большинстве случаев развитие БА связывают с изменениями в системе врожденного и адаптивного иммунного ответа в виде дифференцировки наивных CD4-лимфоцитов-хелперов в Th2-лимфоциты с последующей JgE-сенсibilизацией и формированием аллергического воспаления в дыхательных путях [8].

Большое количество генов Th2-профиля иммунного ответа, оказывающих влияние на развитие аллергической БА, подробно изучено. Это такие гены, как: *TGF-β1*, *CCR2*, *GATA3*, *TBX21*, *IL4*, *IL4RA*, *STAT6*, *IFNG*, *STAT2*, *STAT4* [2, 9-12]. Однако работ, которые бы показывали взаимосвязь БА с генами Th1-профиля, который является антагонистом Th2-иммунитета и тесно связан с иммунным ответом на бактериальную инфекцию, остается очень мало [5]. Тем не менее в последние годы в научной литературе все больше появляется данных о роли бактериальной флоры, населяющей дыхательные пути, в развитии БА и тяжести ее проявлений [13, 14]. Исходя из этого, изучение генов, ответственных за Th1-профиль иммунного ответа в отношении развития БА, является очень актуальным.

Развитие Т-хелперов (Th), которые секретируют различные цитокины, играет важную роль в определении типа иммунного ответа [15]. В свою очередь цитокины, присутствующие на начальной стадии активации через Т-клеточный рецептор (TCR), синтезируемые Th1 и Th2 клетками, определяют дальнейшее развитие Т-хелперов, их дифференцировку. Th1-клетки продуцируют IL-2, IFN и фактор некроза опухоли и стимулируют клеточные эффекторские реакции для устранения внутриклеточных патогенов. Th2-клетки продуцируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13 и способствуют увеличению гуморальных реакций, а также иммунной реакции против паразитов и нематод. IL-4 и IL-5, как известно, стимулируют иммунный ответ опосредованно через тучные клетки и эозинофилы и ускоряют аллергические реакции. IL-12, продуцируемый активированными макрофагами и дендритными клетками, отвечает за развитие Th1-клеток, в то время как IL-4 является ключевым цитокином для Th2-клеток. Через выработку IFN и IL-4, Th1 и Th2 клетками соответственно, происходит взаимное ингибирование, проявляющееся в подавлении дифференцировки и активности соответствующих популяций Th-клеток. [15-20]. Янускиназа (JAK)/

сигнальный белок и активатор транскрипции (STAT) сигнальный путь является одним из основных механизмов, с помощью которых рецепторы цитокинов преобразовывают внутриклеточные сигналы. IL-12 и IL-4 активируют STAT4 и STAT6 соответственно [19]. IL-4 опосредованная активация STAT6 регулирует экспрессию факторов транскрипции GATA-3 (GATA-связывающего протеина 3), которые приводят к продукции Th2-опосредованных цитокинов [21, 22]. В некоторых исследованиях было показано, что активация STAT6 после IL-4 стимуляции избирательно повреждала Th1-клетки [23, 24], что говорит о статусе IL-4R-опосредованной сигнализации во время первоначальной активации и что может иметь значительное влияние на дифференцировку пути Th-клеток.

Ген – супрессор цитокиновых сигналов (*SOCS5*) расположен на коротком плече 2 хромосомы, локус 21 (2p21). Белок SOCS, кодируемый данным геном, содержит в себе SH2 домен и SOCS BOX домен. Таким образом, белок принадлежит к семейству супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS), также известных как белковое семейство STAT-индуцированных STAT ингибиторов (SSI). Члены семейства SOCS известны как цитокин-индуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов [25-28]. Специфическая функция этого белка еще до конца не определена. Есть данные, что молекула SOCS5 взаимодействует с цитоплазматическим участком α-цепи рецептора ИЛ-4, который кодируется геном *IL4RA*, что препятствует развитию Th2-иммунного ответа, повреждая IL-4-зависимый Jak-STAT каскад, ответственный за Th2-иммунный ответ [15].

Литературные сведения об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *SOCS5* с риском заболевания БА немногочисленны. В Российской Федерации было проведено исследование ОНП гена *SOCS5* у жителей Томской области, дифференцированных по наличию аллергического заболевания (БА) и описторхоза [29]. В этом исследовании было показано взаимодействие, основанное на статистически значимой связи между геном *SOCS5* и атопической БА у пациентов, не пораженных *O. felineus*, хотя не было выявлено никаких ассоциаций у пациентов зараженных гельминтами. Эти данные подтверждают важность гельминтной инвазии как экологического фактора, влияющего на связь между генетическими факторами и атопической бронхиальной астмой. В частности, *O. felineus* снижает риск атопической БА, связанной с полиморфизмом гена *SOCS5* [29]. ОНП rs6737848 гена *SOCS5* был достоверно связан с астмой в аддитивной модели ($p = 0,05$, ОШ 0.338, 95 %

ДИ 0.158-0.723) и в доминирующей модели ($p = 0,02$, ОШ = 0.284, 95 % ДИ 0.126-0.638). Но не обнаруживалось связи с общим уровнем IgE [5].

Есть данные, что потеря баланса между различными членами семьи белков SOCS может способствовать развитию рассеянного склероза, что было продемонстрировано на популяции жителей Ирана [30].

Ряд авторов показали протективную роль ОНП гена *SOCS5* в отношении развития опухолей. Ген *SOCS5* подавляет опухолевый рост через негативное регулирование JAK/STAT и EGF сигнализации. Различные домены в *SOCS5* могут способствовать регуляции цитокинов и EGF сигнализации [31, 32]. Дальнейшее изучение вопроса может способствовать пониманию *SOCS5* и *SOCS6* в регуляции экспрессии в различных раковых клетках, однако уже есть мнение, что эти два фактора могут быть использованы для диагностики рака [33].

Известно, что результаты генетических исследований могут быть использованы для проведения индивидуальной терапии. На основе генетических исследований уже внедряются в клиническую практику генно-терапевтические подходы к лечению БА и других аллергических заболеваний.

Отрицательное регулирование Th2-опосредованного ответа на доминант-негативных *SOCS3* и *SOCS5* может быть мишенью для терапевтического вмешательства при аллергическом конъюнктивите, что было показано на модели животных [34].

Ген рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) расположен на коротком плече 7 хромосомы, локус 11.2 (7p11.2). Белок, кодируемый этим геном, представляет собой трансмембранный гликопротеин, который является членом надсемейства протеинкиназы. Этот белок является рецептором для членов семьи эпидермального фактора роста (EGF). *EGFR* является белком поверхности клетки, связывающего эпидермальный фактор роста (EGF). *EGFR* активируется путем связывания с его специфическими лигандами, которые затем претерпевают переход из неактивной формы в активную, что в дальнейшем вызывает автофосфорилирование тирозина в с-концевом домене и вызывает активацию последующих каскадов сигнальной трансдукции, ведущей к синтезу ДНК и пролиферации клеток [35-37].

В последние годы появились работы, раскрывающие механизм действия *EGFR* при различных заболеваниях [38-46]. Отмечается важная роль эпидермального фактора роста (EGF) и его рецептора (*EGFR*)

в канцерогенезе легких и других систем органов, показана решающая роль *EGFR* в агрессивном росте опухолей [38-44].

В настоящее время ведутся работы по клиническому применению ингибиторов, предназначенных для эпидермального фактора роста (*EGFR*) в лечении раковых заболеваний [38, 42].

Имеются данные, что ОНП гена *EGFR* может быть связан с развитием интерстициальных заболеваний легких [45].

Исследование, проведенное в Китае, показало, что ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с ОНП гена *EGFR* и повышенным уровнем сывороточного белка *EGFR*. Эти данные свидетельствуют о том, что *EGFR* заслуживает дальнейшего исследования в качестве терапевтической мишени для РА [46].

В последние годы обсуждается возможная роль гена *EGFR* в возникновении БА. Имеются указания на связь гена *EGFR* с гиперреактивностью дыхательных путей [47] и ремоделированием бронхолегочной системы при повышении концентрации *EGFR* у мышей с БА [48].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о роли белков SOCS в регулировании дополнительных сигнальных путей, в том числе рецепторных тирозинкиназ. Экспрессия *SOCS5* и его ближайшего гомолога *SOCS4* увеличивалась после лечения EGF, что похоже на механизм обратной связи. В то время как экспрессия *SOCS5* приводит к заметному снижению экспрессии уровня *EGFR* [49].

Исходя из всего вышеизложенного можно сказать, что гены *SOCS5* и *EGFR* играют заметную роль в функционировании различных систем организма, а также взаимосвязаны между собой. Имеющиеся литературные данные подтверждают их влияние на функцию дыхательной системы, что позволяет предположить кандидатную роль указанных генов в развитии БА. Несмотря на уже имеющиеся некоторые исследования данных генов при заболеваниях дыхательной системы, в частности БА, их вклад изучен недостаточно. Отсутствуют данные об исследовании данных генов в восточно-сибирской популяции, в частности у жителей г. Красноярск. В связи с этим дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния генов *SOCS5* и *EGFR* на развитие БА являются актуальными.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 Accessed 2016. <http://www.ginasthma.org>.

2. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. *Discovery Medicine*. 2011;(56)11:35–45.
3. Чучалин АГ. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 2003. 160с. [Chuchalin AG. Bronchial asthma. Moscow: Medicine; 2003. 160 p. (In Russian)]
4. Чучалин АГ, Илькович ММ. Справочник по пульмонологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 928 с. [Chuchalin AG, Ilkovich MM. Handbook of pulmonology. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 928 p. (In Russian)]
5. Салтыкова ИВ, Фрейдин МБ, Брагина ЕЮ, Огородова ЛМ, Пузырев ВП. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* с бронхиальной астмой. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(7):53-6. [Saltykova IV, Freidin MB, Bragina EYu, Ogorodova LM, Puzyrev VP. Association of polymorphism Rs6737848 in the *Socs5* gene with bronchial asthma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(7):53-6. (In Russian)]
6. Фрейдин МБ, Огородова ЛМ, Цой АН, Бердникова НГ. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010: 78-104. [Freidin MB, Ogorodova LM, Tsoy AN, Berdnikova NG. Genetics of asthma. Genetics of bronchopulmonary diseases. Moscow: Atmosphere; 2010: 78-104. (In Russian)]
7. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(3):169-82. DOI:10.1038/nri2257
8. Балаболкин ИИ, Булгакова ВА. Генетические аспекты формирования эффективности и безопасности фармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей. *Фарматека*. 2016;(14):14-19. [Balabolkin II, Bulgakova VA. Genetic aspects of the formation of the efficacy and safety of pharmacotherapy of atopic bronchial asthma in children. *Pharmateca*. 2016;(14):14-19. (In Russian)]
9. Разводовская АВ, Черкашина ИИ, Никулина СЮ, Шестовицкий ВА, Воевода МИ, Максимов ВН. Изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена трансформирующего фактора роста бета 1 (*TGF-β1*) с риском развития бронхиальной астмы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(2):17-22. DOI:10.20333/25000136-2014-2-17-22 [Razvodovskaya AV, Cherkashina II, Nikulina SYu, Shestovitsky VA, Voevoda MI, Maksimov VN. The study of association SNP R1800470 gene transforming growth factor beta 1 (*TGF-β1*) with the risk of asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;(2):17-22. (In Russian)]
10. Черкашина ИИ, Никулина СЮ, Максимов ВН, Воевода МИ, Шестовицкий ВА, Чупахина ВА, Разводовская АВ. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;(2):19-23. [Cherkashina II, Nikulina SYu, Maksimov VN, Voevoda MI, Shestovitsky VA, Chupahina VA, Razvodovskaya AV. Features of gene polymorphism in the chemokine receptor *CCR2* in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*. 2013;(2):19-23. (In Russian)]
11. Li Y, Wu B, Xiong H, Zhu C, Zhang L. Polymorphisms of *STAT-6*, *STAT-4* and *IFN-γ* genes and the risk of asthma in Chinese population. *Respiratory Medicine*. 2007;101(9):1977–1981. DOI:10.1016/j.rmed.2007.04.006
12. Hsieh YY, Wan L, Chang CC, Tsai CH, Tsai FJ. *STAT2*С* related genotypes and allele but not *TLR4* and *CD40* gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma. *International Journal of Biological Sciences*. 2009;5(1):74–81. DOI:10.7150/ijbs.5.74.
13. Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K, Mattes J, Pershagen G, van Hage M, Scheynius A, Bauer J, von Mutius E. Environmental bacteria and childhood asthma. *Allergy*. 2012;67(12):1565–1571. DOI:10.1111/all.12028
14. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, Moffatt MF, Cookson WO.. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1):e8578. DOI:10.1371/journal.pone.0008578
15. Seki Y, Hayashi K, Matsumoto A, Seki N, Tsukada J, Ransom J, Naka T, Kishimoto T, Yoshimura A, Kubo M. Expression of the suppressor of cytokine signaling-5 (*SOCS5*) negatively regulates IL-4-dependent *STAT6* activation and Th2 differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2002;99(20):13003-8. DOI:10.1073/pnas.202477099
16. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*. 1998;8(3):275–283. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80533-6.
17. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 352 с. [Khaitov RM, Pinegin BV, Yarilin AA. Manual of clinical immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 352 p. (In Russian)]
18. Athanassakis I, Vassiliadis S. T regulatory cells: are we re-discovering T suppressors. *Immunology Letters*. 2002;(84):179–183. DOI:10.1016/s0165-2478(02)00182-7

19. Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD, Yang J, Ranganath SH, Asnagli H, Afkarian M, Murphy TL. Signaling and transcription in T helper development. *Annual Review Of Immunology*. 2000;(18):451–494. DOI:10.1146/annurev.immunol.18.1.451
20. Фрейдлин ИС. Регуляторные Т клетки: происхождение и функции. Медицинская иммунология. 2005;7(4):347–354. [Freidlin, IP. Regulatory T cells: origin and function. *Medical Immunology*. 2005;7(4):347–354. (In Russian)]
21. Ouyang W, Lohning M, Gao Z, Assenmacher M, Ranganath SM, Radbruch A, Murphy KM. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity*. 2000;(12):27–37. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80156-9
22. Lee H-J, Takemoto N, Kurata H, Kamogawa Y, Miyatake S, O'Garra A, Arai N. GATA-3 induces T helper cell type 2 (Th2) cytokine expression and chromatin remodeling in committed Th1 cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;(192):105–115. DOI:10.1084/jem.192.1.105
23. Kubo M, Ransom J, Webb D, Hashimoto Y, Tada T, Nakayama T. T-cell subset-specific expression of the IL-4 gene is regulated by a silencer element and STAT6. *The EMBO Journal*. 1997;(16):4007–4020. DOI:10.1093/emboj/16.13.4007
24. Huang H, Paul WE. Impaired interleukin 4 signaling in T helper type 1 cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 1998;(187):1305–1313. DOI:10.1084/jem.187.8.1305
25. Hilton DJ. Negative regulators of cytokine signal transduction. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1999;(55):1568–1577. DOI:10.1007/s000180050396
26. Naka T, Fujimoto M, Kishimoto T. Negative regulation of cytokine signaling: STAT-induced STAT inhibitor. *Trends in Biochemical Sciences*. 1999;(24):394–398. DOI:10.1016/s0968-0004(99)01454-1
27. Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. *Annual Review of Immunology*. 2000;(18):143–164. DOI:10.1146/annurev.immunol.18.1.143
28. Feng ZP, Chandrashekar IR, Low A, Speed TP, Nicholson SE, Norton RS. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5. *Proteins*. 2012;80(3):946–57. DOI:10.1002/prot.23252
29. Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY, Puzyrev VP, Freidin MB. *Opisthorchis felinus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Tropica*. 2014;(139):53–6. DOI:10.1016/j.actatropica.2014.07.004
30. Toghi M, Taheri M, Arsang-Jang S, Ohadi M, Mirfakhraie R, Mazdeh M, Sayad A. SOCS gene family expression profile in the blood of multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;(375):481–485. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.015
31. Linossi EM, Chandrashekar IR, Kolesnik TB, Murphy JM, Webb AI, Willson TA, Kedzierski L, Bullcock AN, Babon JJ, Norton RS, Nicola NA, Nicholson SE. Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS) 5 utilises distinct domains for regulation of JAK1 and interaction with the adaptor protein Shc-1. *PLoS One*. 2013;8(8):e70536. DOI:10.1371/journal.pone.0070536
32. Zhuang G, Wu X, Jiang Z, Kasman I, Yao J, Guan Y, Oeh J, Modrusan Z, Bais C, Sampath D, Ferrara N. Tumor-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. *The EMBO Journal*. 2012;31(17):3513–23. DOI:10.1038/emboj.2012.183
33. Yoon S, Yi YS, Kim SS, Kim JH, Park WS, Nam SW. SOCS5 and SOCS6 have similar expression patterns in normal and cancer tissues. *Tumor Biology*. 2012;33(1):215–21. DOI:10.1007/s13277-011-0264-4
34. Ozaki A, Seki Y, Fukushima A, Kubo M. The control of allergic conjunctivitis by suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 and SOCS5 in a murine model. *The Journal of Immunology*. 2005;175(8):5489–97. DOI:10.4049/jimmunol.175.8.5489
35. Hsu SC, Miller SA, Wang Y, Hung MC. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair. *American Journal of Translation Research*. 2009;(1):249–258. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2384
36. Bai J, Guo XG, Bai XP. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiation-resistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;(13): 4879–4881. DOI:10.7314/apjcp.2012.13.10.4879
37. Rodemann HP, Dittmann K, Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *International Journal of Radiation Biology*. 2007;(83):781–791. DOI:10.1080/09553000701769970
38. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007;(7):169–181. DOI:10.1038/nrc2088
39. Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Mailhe NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Molecular Cancer*. 2010;(9):166. DOI:10.1186/1476-4598-9-166
40. Guillaudeau A, Durand K, Rabinovitch-Chable H, Pommepuy I, Mesturoux L, Robert S et al. Adult diffuse gliomas produce mRNA transcripts encoding EGFR

isoforms lacking a tyrosine kinase domain. *International Journal of Oncology*. 2012;(40):1142–1152. DOI:10.3892/ijo.2011.1287

41. Arau JA, Ribeiro R, Azevedo I, Coelho A, Soares M, Sousa B, Pinto D, Lopes C, Medeiros R, Scagliotti GV. Genetic polymorphisms of the epidermal growth factor and related receptor in non-small cell lung cancer – a review of the literature. *Oncologist*. 2007;(12):201–210. DOI:10.1634/theoncologist.12-2-201

42. Yang PW, Hsieh MS, Huang YC, Hsieh CY, Chiang TH, Lee JM. Genetic variants of EGF and VEGF predict prognosis of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(6):e100326. DOI:10.1371/journal.pone.0100326

43. Zhang J, Zhan Z, Wu J, Zhang C, Yang Y, Tong S, Sun Z, Qin L, Yang X, Dong W. Association among polymorphisms in EGFR gene exons, lifestyle and risk of gastric cancer with gender differences in Chinese Han subjects. *PLoS One*. 2013;8(3):e59254. DOI:10.1371/journal.pone.0059254

44. Gerger A, El-Khoueiry A, Zhang W, Yang D, Singh H, Bohanes P, Ning Y, Winder T, Labonte MJ, Wilson PM, Benhaim L, Paez D, El-Khoueiry R, Absenger G, Lenz HJ. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for first-line Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(17):5783–92. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1115

45. Li C, Wei R, Jones-Hall YL, Vittal R, Zhang M, Liu W. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Scientific Reports*. 2014;(4):4893. DOI:10.1038/srep04893

46. Huang CM, Chen HH, Chen DC, Huang YC, Liu SP, Lin YJ, Chang YY, Lin HW, Chen SY, Tsai FJ. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180604. DOI:10.1371/journal.pone.0180604

47. Yoshikawa T, Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on airway hyperresponsiveness. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012;30(1):41–8. DOI:10.3892/ijmm.2012.981

48. Le Cras TD, Acciani TH, Mushaben EM, Kramer EL, Pastura PA, Hardie WD, Korfhagen TR, Sivaprasad U, Ericksen M, Gibson AM, Holtzman MJ, Whitsett JA, Hershey GK. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011;300(3):414–421. DOI:10.1152/ajplung.00346.2010

49. Kario E, Marmor MD, Adamsky K, Citri A, Amit I, Amariglio N, Rechavi G, Yarden Y. Suppressors of cytokine signaling 4 and 5 regulate epidermal growth factor receptor signaling. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(8):7038–48. DOI:10.1074/jbc.M408575200

Сведения об авторах

Аверьянов Анатолий Борисович, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2644788; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Черкашина Ирина Ивановна, д.м.н. профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2644788; e-mail: cherkashina@list.ru

Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н. профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7 (391)2644788; e-mail: nicoulina@mail.ru

Author information

Anatoliy B. Averyanov, graduate student, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2644788; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Irina I. Cherkashina, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2644788; e-mail: cherkashina@list.ru

Svetlana Yu. Nikulina, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2644788; e-mail: nicoulina@mail.ru

Поступила 29.08.2017 г.

Принята к печати 11.09.2018 г.

Received 29 August 2017

Accepted for publication 11 September 2018