

# Полиморфизм генов *SOCS5* и *EGFR* при бронхиальной астме

А.Б.Аверьянов<sup>✉</sup>, И.И.Черкашина, С.Ю.Никулина, В.А.Шестовицкий

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>✉</sup>Averyanov\_a007@mail.ru

В представленной статье отражен научный обзор литературных данных за последние 20 лет, касающихся гена – супрессора цитокиновых сигналов (*SOCS5*) и гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), на основе материалов баз данных OMIM, PubMed. Были проанализированы механизмы действия генов *SOCS5* и *EGFR*, их структура и функционирование белков, кодируемых этими генами. Также отражены данные опубликованных исследований, которые свидетельствуют о роли генов *SOCS5* и *EGFR* в развитии патологии органов дыхания и других систем органов. На примере ряда исследований продемонстрирована ассоциация данных генов с влиянием на развитие бронхиальной астмы.

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

**Для цитирования:** Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А. Полиморфизм генов *SOCS5* и *EGFR* при бронхиальной астме. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 45–47. DOI: 10.26442/2075-1753\_20.3.45-47

## Review

### Polymorphism of genes *SOCS5* and *EGFR* with bronchial asthma

A.B.Averyanov<sup>✉</sup>, I.I.Chercashina, S.Yu.Nikulina, V.A.Shestovitskiy

Prof. V.F.Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

<sup>✉</sup>Averyanov\_a007@mail.ru

#### Abstract

The article presents the scientific literature review of the previous 20 years about gene – suppressor of cytokine signaling *SOCS5* and gene of epidermal growth factor receptor *EGFR* adapted from data pool of OMIM, PubMed. Were analysed the mechanisms of the gene *SOCS5* and gene *EGFR*, structure and functioning of proteins encoded by these genes. The results of published studies have confirmed the role of *SOCS5* gene and *EGFR* in the pathology of the lungs and other system of organs. For example, some studies have shown association of these genes with the development of asthma.

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

**For citation:** Averyanov A.B., Chercashina I.I., Nikulina S.Yu., Shestovitskiy V.A. Polymorphism of genes *SOCS5* and *EGFR* with bronchial asthma. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 45–47. DOI: 10.26442/2075-1753\_20.3.45-47

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией, в основе развития которой лежит сложный механизм взаимодействия большого количества генов и факторов окружающей среды [1, 2].

Несмотря на то что в последние годы имелись большие успехи в терапии и диагностике БА, данная нозология по-прежнему входит в ранг важной медицинской и социальной проблемы. Актуальность проблемы обусловлена также тем, что БА очень часто является причиной инвалидизации и смертности населения [3]. По имеющимся данным зарубежных [1, 3] и отечественных авторов [4, 5] подтверждается высокая распространенность БА как в России, так и за границей. За последние годы протестировано более чем 500 генов, которые показывают связь с данным заболеванием, и для более чем 100 из них показана ассоциация с БА, на основании чего можно сказать, что данные гены являются генами предрасположенности к ней [1, 6].

По одной из классификаций генов БА все гены предрасположенности можно условно поделить на 4 группы: гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2); гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены иммунитета слизистых оболочек [7].

Чаще всего развитие БА ассоциируется с изменениями в системе адаптивного и врожденного иммунного ответа по типу дифференцировки нативных CD4-лимфоцитов-хелперов в Th2-лимфоциты с дальнейшей иммуноглобулин Е-

сенсibilизацией и формированием аллергического воспаления в дыхательных путях [8].

На сегодняшний день подробно изучено большое количество генов Th2-профиля иммунного ответа, которые влияют на развитие аллергической БА. Например, гены: IFNG, CCR2, TGF-β<sub>1</sub>, IL4, IL4RA, STAT6, GATA3, TBX21, STAT2, STAT4 [1, 9–12]. Исследований, показывающих взаимосвязь БА с генами Th1-профиля, являющегося антагонистом Th2-иммунитета и тесно связанного с иммунным ответом на бактериальную инфекцию, имеется мало [2]. Однако в последнее время в научных публикациях появляется все больше информации о роли бактериальной флоры, которая колонизирует дыхательные пути и влияет не только на развитие БА, но и на тяжесть ее течения [13, 14]. Из изложенного следует, что изучение генов, которые ответственны за Th1-профиль иммунного ответа в отношении развития БА, весьма актуально.

Одна из главных ролей в определении типа иммунного ответа отводится развитию Th1-хелперов, секретирующих разные цитокины [15]. Последующее развитие Th1-хелперов, а также их дифференцировку определяют синтезируемые Th1- и Th2-клетками цитокины, которые участвуют в начальной стадии активации при помощи Т-клеточного рецептора. Интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон и фактор некроза опухоли продуцируются Th1-клетками, также они стимулируют эффекторные клеточные реакции для устранения внутриклеточных патогенов. ИЛ-4, 5, 6, 10 и 13 продуцируются Th2-клетками, а также оказывают влияние на увеличение гуморальных и иммунных реакций против нематод и паразитов. За стимуляцию иммунного ответа посредством

тучных клеток и эозинофилов и ускорение аллергических реакций отвечают ИЛ-4 и ИЛ-5. Синтезируемый дендритными клетками и активированными макрофагами ИЛ-12 отвечает за развитие Th1-клеток, в то время как ИЛ-4 является основным цитокином для развития Th2-клеток. Посредством выработки интерферона и ИЛ-4 Th1- и Th2-клетками происходит взаимное ингибирование, которое проявляется подавлением дифференцировки и активности соответствующих популяций Th-клеток [15–20]. JANUS-киназа (JAK)/сигнальный белок и активатор транскрипции (STAT)-сигнальный путь – один из главных механизмов, с помощью которых рецепторы цитокинов преобразовывают внутриклеточные сигналы. STAT4 и STAT6 активируются ИЛ-12 и ИЛ-4 [19]. ИЛ-4-опосредованная активация STAT6 влияет на экспрессию факторов транскрипции GATA-3 (GATA-связывающего протеина 3), которые приводят к увеличению синтеза Th2-опосредованных цитокинов [21, 22]. В ряде исследований показано, как активация STAT6 после стимуляции ИЛ-4 селективно повреждала Th1-клетки [23, 24], что свидетельствует о роли IL4R-опосредованной сигнализации в фазу первоначальной активации и что оказывает сильное влияние на дифференцировку пути Th-клеток.

EGFR (ген рецептора эпидермального фактора роста) располагается в локусе 11.2 (7p11.2) на коротком плече хромосомы 7. Протеин, который кодируется данным геном, является трансмембранным гликопротеином, который относится к надсемейству протеинкиназы. Данный протеин представляет собой рецептор для членов семьи эпидермального фактора роста (EGF). EGFR является белком, расположенным на поверхности клетки, связывающим EGF. Активирование EGFR происходит при связывании с его специфическими лигандами, которые затем переходят из неактивной формы в активную, что в последующем вызывает аутофосфорилирование тирозина в C-концевом домене и активацию последующих каскадов сигнальной трансдукции, ведущей к синтезу ДНК и пролиферации клеток [25–27].

В последние десятилетия показана важная роль EGF и его рецептора EGFR в канцерогенезе органов дыхания и других систем органов, продемонстрирована решающая роль EGFR в агрессивном росте опухолей [28–34]. В последние несколько лет опубликованы научные работы, демонстрирующие механизм действия EGFR при разных нозологиях [28–36].

Есть исследование, проведенное в Китае, показывающее ассоциацию ревматоидного артрита (РА) с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) гена *EGFR* и повышенным уровнем сывороточного белка EGFR, что свидетельствует о важности дальнейшего исследования EGFR как терапевтической мишени при РА [36].

Развитие ряда интерстициальных заболеваний легких, по данным некоторых исследований, ассоциировано с ОНП гена *EGFR* [35].

Ингибиторы, предназначенные для EGF, разрабатываются к применению в лечении раковых заболеваний, по данным зарубежных исследователей [28, 32].

Все чаще стала обсуждаться вероятная роль гена *EGFR* в предрасположенности к БА. Показана ассоциация связи гена *EGFR* с ремоделированием и гиперреактивностью дыхательных путей [37] и бронхолегочной системы при повышенной концентрации EGFR у мышей с БА [38].

SOCS5 – ген – супрессор цитокиновых сигналов, располагается в локусе 21 (2p21) на коротком плече хромосомы 2. Белок SOCS, который кодируется этим геном, содержит SOCSBOX-домен и SH2-домен. Данный белок относится к семейству супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS), известных как белковое семейство STAT-индуцированных STAT-ингибиторов (SSI). Члены данного семейства SOCS известны как цитокининдуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов [39–42]. Специфическая функция данного белка не изучена до конца, но имеются

данные, что молекула SOCS5 взаимодействует с цитоплазматическим участком  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-4, кодируемого геном *IL4RA*, что препятствует развитию Th2-иммунного ответа, повреждая ИЛ-4-зависимый Jak-STAT-каскад, который ответствен за Th2-иммунный ответ [15].

Немногочисленные данные литературы показывают риск заболевания БА с ассоциацией с ОНП гена SOCS5. Исследование ОНП гена SOCS5 у жителей Томской области, различимых по наличию аллергического заболевания (БА) и описторхоза, показало взаимодействие, которое было основано на статистически значимой связи между геном SOCS5 и атопической БА у пациентов, не пораженных *Opisthorchis felineus*, однако ассоциаций у пациентов, зараженных гельминтами, не было выявлено [43]. Это подтверждает важную роль гельминтной инвазии в качестве экологического фактора, который влияет на связь между генетическими факторами и атопической БА. *O. felineus*, в частности, уменьшает риск атопической БА, которая связана с полиморфизмом гена SOCS5 [43]. ОНП rs6737848 гена SOCS5 был достоверно связан с астмой в аддитивной модели ( $p=0,05$ , отношение шансов – ОШ 0,338, 95% доверительный интервал – ДИ 0,158–0,723) и в доминирующей модели ( $p=0,02$ , ОШ 0,284, ДИ 0,126–0,638). Но не обнаруживалось связи с общим уровнем иммуноглобулина E [2].

Также показана защитная роль ОНП гена SOCS5 в отношении развития опухолей. По данным некоторых исследований, ген SOCS5 подавляет опухолевый рост посредством негативного регулирования JAK/STAT и EGF-сигнализации. Разные домены в SOCS5 могут способствовать EGF-сигнализации и регуляции цитокинов [44, 45]. Последующее изучение данного вопроса может повлиять на понимание, как SOCS5 и SOCS6 участвуют в регуляции экспрессии в разных раковых клетках. В то же время уже бытует мнение, что для диагностики рака могут быть применены оба эти фактора [46].

Отрицательное регулирование Th2-опосредованного ответа на доминант-негативные SOCS3 и SOCS5 может являться мишенью для терапевтического вмешательства при аллергическом конъюнктивите, что было показано в модели на животных [47].

В исследовании на популяции жителей Ирана было показано, что потеря баланса между разными семействами белков SOCS иногда способствует развитию рассеянного склероза [48].

По данным ряда генетических исследований, уже внедряются в клиническую практику генно-терапевтические подходы к терапии БА и других аллергических заболеваний. Доказано, что результаты генетических исследований могут быть применены для проведения индивидуальной терапии.

Все больше накопленных данных свидетельствует о важной роли белков SOCS в регулировании дополнительных сигнальных путей, в том числе рецепторных тирозинкиназ. Экспрессия SOCS5 и его ближайшего гомолога SOCS4 усилилась после терапии EGF, что схоже с механизмом обратной связи. В то же время экспрессия SOCS5 влияет на ощущаемое снижение экспрессии уровня EGFR [49].

На фоне всего описанного можно заключить, что гены SOCS5 и *EGFR* взаимосвязаны между собой и играют важную роль в функционировании разных систем организма. По литературным данным подтверждается их влияние на функцию системы органов дыхания, на основании чего можно предположить кандидатную роль данных генов на развитие БА. Вклад данных генов, даже ввиду имеющихся литературных данных о их влиянии на систему органов дыхания, на риск развития БА изучен недостаточно. Нет исследований ассоциации данных генов с БА в восточно-сибирской популяции, в частности у жителей Красноярска. На основе этого дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния генов SOCS5 и *EGFR* на развитие БА, являются актуальными.

## Литература/References

- March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. *Discovery Medicine* 2011; 56 (11): 35–45.
- Салтыкова И.В., Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю. и др. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой. *Вестн. Рос. академии медицинских наук*. 2013; 7: 53–6. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.713 / Saltykova I.V., Freidlin M.B., Bragina E.Yu. et al. Assotsiatsiya polimorfizma rs6737848 gena SOCS5 s bronkhial'noi astmoi. *Vestn. Ros. akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 7: 53–6. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.713 [in Russian]
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 [Accessed 2016]. Available on [www.ginasthma.org].
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 2003. / Chuchalin A.G. Bronkhial'naia astma. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
- Чучалин А.Г., Илькович М.М. Справочник по пульмонологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Chuchalin A.G., Il'kovich M.M. Spravochnik po pul'monologii. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
- Фрейдлин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н., Бердникова Н.Г. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010; с. 78–104. / Freidlin M.B., Ogorodova L.M., Tsoi A.N., Berdnikova N.G. Genetikabronkhial'noi astmy. *Genetika bronkhologichnykh zabolevaniy*. M.: Atmosfera, 2010; s. 78–104. [in Russian].
- Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology* 2008; 8 (3): 169–82. DOI: 10.1038/nri2257
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Генетические аспекты формирования эффективности и безопасности фармакотерапии и атипической бронхиальной астмы у детей. *Фарматека*. 2016; 14: 14–9. / Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Geneticheskie aspekty formirovaniia effektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii atopicheskoi bronkhial'noi astmy u detei. *Farmateka*. 2016; 14: 14–9. [in Russian]
- Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. и др. Изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β<sub>1</sub>) с риском развития бронхиальной астмы. *Сиб. мед. обозрение*. 2014; 2: 17–22. DOI: 10.20333/25000136-2014-2-17-22. / Razvodovskaja A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu. et al. Izuchenie assotsiatsii odnonukleotidnogo polimorfizma rs1800470 gena transformiruiushchego faktora rosta beta 1 (TGF-β<sub>1</sub>) s riskom razvitiia bronkhial'noi astmy. *Sib. med. obozrenie*. 2014; 2: 17–22. DOI: 10.20333/25000136-2014-2-17-22. [in Russian]
- Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Сиб. мед. обозрение*. 2013; 2: 19–23. / Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Maksimov V.N. et al. Osobennosti polimorfizma gena khemokinovogo retseptora CCR2 u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. *Sib. med. obozrenie*. 2013; 2: 19–23. [in Russian]
- Li Y, Wu B, Xiong H et al. Polymorphisms of STAT-6, STAT-4 and IFN-gamma genes and the risk of asthma in Chinese population. *Respir Med* 2007; 101 (9): 1977–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.04.006
- Hsieh YY, Wan L, Chang CC et al. STAT2\*С related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma. *Int J Biol Sci* 2009; 5 (1): 74–81. DOI: 10.7150/ijbs.5.74
- Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K et al. Environmental bacteria and childhood asthma. *Allergy* 2012; 67 (12): 1565–71. DOI: 10.1111/all.12028
- Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5 (1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0080578
- Seki Y, Hayashi K, Matsumoto A et al. 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
- O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 8 (3): 275–83. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80533-6
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Khaïtov R.M., Pinegin B.V., Iarilin A.A. Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii. Diagnostika zabolevaniy immunnnoi sistemy: Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
- Athanassakis I, Vassiliadis S. T regulatory cells: are we re-discovering T suppressors. *Immunology Letters* 2002; 84: 179–83. DOI: 10.1016/s0165-2478(02)00182-7
- Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD et al. Signaling and transcription in T helper development. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 451–94. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.451
- Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. *Мед. иммунология*. 2005; 7 (4): 347–54. / Freidlin I.S. Reguliruyemye T-kletki: proiskhozhdenie i funktsii. *Med. immunologiya*. 2005; 7 (4): 347–54. [in Russian]
- Ouyang W, Lohning M, Gao Z et al. 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
- Lee H-J, Takemoto N, Kurata H et al. GATA-3 induces T helper cell type 2 (Th2) cytokine expression and chromatin remodeling in committed Th1 cells. *J Exp Med* 2000; 192: 105–15. DOI: 10.1084/jem.192.1.105
- Kubo M, Ransom J, Webb D et al. T-cell subset-specific expression of the IL-4 gene is regulated by a silencer element and STAT6. *The EMBO J* 1997; 16: 4007–20. DOI: 10.1093/emboj/16.13.4007
- Huang H, Paul WE. Impaired interleukin 4 signaling in T helper type 1 cells. *J of Exp Med* 1998; 187: 1305–313. DOI: 10.1084/jem.187.8.1305
- Hsu SC, Miller SA, Wang Y, Hung MC. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair. *Am J Transl Res* 2009; 1: 249–58. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2384
- Bai J, Guo XG, Bai XP. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiation-resistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asia Pac J Cancer Prevent* 2012; 13: 4879–81. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.10.4879
- Rodemann HP, Dittmann K, Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int J Radiat Biol* 2007; 83: 781–91. DOI: 10.1080/09553000701769970
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81. DOI: 10.1038/nrc2088
- Albital L, Pickett G, Morgan M et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Molecular Cancer* 2010; 9: 166. DOI: 10.1186/1476-4598-9-166
- Guillaudeau A, Durand K, Rabinovitch-Chable H et al. Adult diffuse gliomas produce mRNA transcripts encoding EGFR isoforms lacking a tyrosine kinase domain. *Int J Oncol* 2012; 40: 1142–52. DOI: 10.3892/ijo.2011.1287
- Arau JA, Ribeiro R, Azevedo I et al. Genetic polymorphisms of the epidermal growth factor and related receptor in non-small cell lung cancer – a review of the literature. *Oncologist* 2007; 12: 201–10. DOI: 10.1634/theoncologist.12-2-201
- Yang PW, Hsieh MS, Huang YC et al. 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
- Zhang J, Zhan Z, Wu J et al. 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
- Gerger A, El-Khoueiry A, Zhang W et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for first-line Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (17): 5783–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115
- Li C, Wei R, Jones-Hall YL et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Sci Reports* 2014; 4: 4893. DOI: 10.1038/srep04893
- Huang CM, Chen HH, Chen DC et al. 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
- Yoshikawa T, Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on airway hyperresponsiveness. *Int J Mol Med* 2012; 30 (1): 41–8. DOI: 10.3892/ijmm.2012.981
- Le Cras TD, Acciani TH, Mushaben EM et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300 (3): 414–21. DOI: 10.1152/ajplung.00346.2010
- Hilton DJ. Negative regulators of cytokine signal transduction. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1568–77. DOI: 10.1007/s000180050396
- Naka T, Fujimoto M, Kishimoto T. Negative regulation of cytokine signaling: STAT-induced STAT inhibitor. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 394–8. DOI: 10.1016/s0968-0004(99)01454-1
- Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 143–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.143
- Feng ZP, Chandrashekar IR, Low A et al. 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
- Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY et al. 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
- Linossi EM, Chandrashekar IR, Kolesnik TB et al. Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS) 5 utilizes 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
- Zhuang G, Wu X, Jiang Z et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. *The EMBO J* 2012; 31 (17): 3513–23. DOI: 10.1038/emboj.2012.183
- Yoon S, Yi YS, Kim SS et al. SOCS5 and SOCS6 have similar expression patterns in normal and cancer tissues. *Tumour Biol* 2012; 33 (1): 215–21. DOI: 10.1007/s13277-011-0264-4
- 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. *J Immunol* 2005; 175 (8): 5489–97. DOI: 10.4049/jimmunol.175.8.5489
- Toghi M, Taheri M, Arsang-Jang S et al. SOCS gene family expression profile in the blood of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2017; 375: 481–5. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.015
- Kario E, Marmor MD, Adamsky K et al. Suppressors of cytokine signaling 4 and 5 regulate epidermal growth factor receptor signaling. *J Biol Chemistry* 2005; 280 (8): 7038–48. DOI: 10.1074/jbc.M408575200

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аверьянов Анатолий Борисович** – аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: Averyanov\_a007@mail.ru

**Черкашина Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: cherkashina@list.ru

**Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: nikulina@mail.ru

**Шестовицкий Владимир Андреевич** – д-р мед. наук, проф., каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»