



## Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы

А. Б. АВЕРЬЯНОВ<sup>1</sup>, И. И. ЧЕРКАШИНА<sup>1</sup>, С. Ю. НИКУЛИНА<sup>1</sup>, Е. Ю. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, В. Н. МАКСИМОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

<sup>2</sup>НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у больных аллергической бронхиальной астмой (БА) и у здоровых лиц. **Материалы и методы.** В исследование включено 179 человек с аллергической БА. Диагноз, степень тяжести заболевания устанавливались в соответствии с рекомендациями GINA. Контрольная группа – практически здоровые индивиды ( $n = 217$ ). Больным аллергической БА проводились стандартный набор лабораторных и инструментальных методов обследования и ДНК-типирование.

**Результаты.** Установлено статистически значимое преобладание частоты встречаемости генотипа AG в группе больных с аллергической БА, в том числе среди женщин, по сравнению с группой здоровых лиц. Обнаружено, что генотип AG rs2227983 гена *EGFR* значимо чаще встречался у больных БА с легким и среднетяжелым течением, в том числе среди женщин, чем среди здоровых лиц, в том числе женщин.

**Заключение.** Установлена ассоциация полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с аллергической БА. Гомозиготный генотип GG может играть протективную роль в отношении данного заболевания.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм генов, бронхиальная астма, рецептор эпидермального фактора роста, rs2227983 гена *EGFR*

**Для цитирования:** Аверьянов А. Б., Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Кузнецова Е. Ю., Максимов В. Н. Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 38-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>

## Evaluation of the Role of rs2227983 Polymorphism of *EGFR* Gene in the Development of Allergic Asthma

A. B. AVERYANOV<sup>1</sup>, I. I. CHERKASHINA<sup>1</sup>, S. YU. NIKULINA<sup>1</sup>, E. YU. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, V. N. MAKSIMOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** to study rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in patients with allergic asthma and healthy individuals.

**Subjects and Methods.** 179 patients suffering from allergic asthma were included in the study. The diagnosis and degree of severity were established in accordance with the GINA recommendations. The Control Group included apparently healthy individuals ( $n = 217$ ). Patients with allergic asthma underwent standard laboratory and instrumental examinations and DNA typing.

**Results.** A statistically significant predominance of AG genotype frequency in the group of patients with allergic asthma, including women, versus the group of healthy individuals, was established. AG rs2227983 genotype of *EGFR* gene was found to be significantly more common in patients with mild and moderate allergic asthma including women, than in healthy individuals, including women.

**Conclusion.** The association of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene with allergic asthma has been established. A homozygous GG genotype may play a protective role against the disease.

**Key words:** single-nucleotide gene polymorphism, bronchial asthma, epidermal growth factor receptor, rs2227983 *EGFR* gene

**For citations:** Averyanov A.B., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Kuznetsova E.Yu., Maksimov V.N. Evaluation of the role of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in the development of allergic asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 38-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>

Для корреспонденции:

Аверьянов Анатолий Борисович  
E-mail: [Averyanov\\_a007@mail.ru](mailto:Averyanov_a007@mail.ru)

Correspondence:

Anatoliy B. Averyanov  
Email: [Averyanov\\_a007@mail.ru](mailto:Averyanov_a007@mail.ru)

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, в основе которого лежат разные биологические механизмы, включающие в том числе действие разных генов [3]. Генетические исследования, проведенные в последние несколько десятилетий, показали ассоциацию БА со 100 генами, и этот список продолжает расти [1-3, 9, 10, 14].

К недостаточно изученным генам относится ген *EGFR*. Этот ген локализован в 7-й хромосоме в локусе 7p11.2 и кодирует трансмембранный рецептор

эпидермального фактора роста (EGFR). EGFR – трансмембранный гликопротеин молекулярной массой 170 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью. EGFR относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. Семейство EGFR состоит из четырех трансмембранных рецепторов: EGFR, ERBB2, ERBB3 и ERBB4. Ростовые факторы и их трансмембранные рецепторные киназы играют важную роль в клеточной пролиферации, выживании, адгезии, миграции и дифферен-

цировке. EGFR экспрессируется на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток и является важным регулятором клеточной пролиферации [8, 12, 17].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2227983 в виде замены нуклеотида G нуклеотидом A приводит к замене аминокислот R [Arg] на K [Lys]. Согласно базе данных dbSNP, частота генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в европеоидной популяции: AA – 8,1%, AG – 40,5%, G – 51,4% [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2227983].

Ген *EGFR* экспрессируется в норме во многих типах тканей, взаимодействует со множеством метаболитов, в том числе управляет митогенными сигналами, приходящими в клетки [19].

В ряде исследований показано участие белка EGFR в развитии некоторых воспалительных заболеваний, иммунных нарушений, рака легких и других органов [7, 11, 13, 16, 18].

В ряде публикаций сообщается о возможной роли гена *EGFR* в развитии БА [2, 4, 5], об ассоциации гена *EGFR* с ремоделированием и гиперреактивностью дыхательных путей при БА [2, 5, 15, 20]. В России изучен полиморфизм A2073T гена *EGFR* у детей с БА [2]. Предрасположенность к развитию БА была отмечена у гомозигот по T-аллели полиморфного варианта 2073A>T гена *EGFR* [2]. В то же время исследования однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs2227983 гена *EGFR* при БА не описаны.

Цель исследования: изучение полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у больных аллергической БА и у здоровых лиц.

### Материалы и методы

В основную группу (ОГ) исследования включено 179 человек с аллергической БА, средний возраст составил  $37,45 \pm 14,23$  года, из них было 118 женщин ( $40,79 \pm 15,45$  года) и 61 мужчина ( $31,8 \pm 10,43$  года). Аллергическая БА легкого течения определена у 116 (68,2%) человек, среднетяжелого течения – у 46 (27,1%) человек и тяжелого течения – у 8 (4,7%) человек. Контрольную группу (КГ) составили 217 здоровых жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (средний возраст  $30,0 \pm 9,1$  года; мужчины составили 49,3%, женщины – 50,7%). Больные ОГ и КГ по полу и возрасту были сопоставимы. У 33 (18,4%) больных ОГ выявлены и другие аллергические заболевания: аллергический ринит – у 30 (16,8%), аллергический дерматит – у 2 (1,1%) и аллергический конъюнктивит – у 1 (0,6%) человека. А также у них имелись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 6 (3,4%) человек,

гипертоническая болезнь – у 21 (11,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3 (1,7%) человек. Данное исследование утверждено этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 73/2016 от 16.12.2016 г.).

Больным ОГ проводилось клинико-инструментальное и лабораторное обследование: осмотр врачом-пульмонологом и аллергологом, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, спирография с бронходилатационным тестом, развернутый и биохимический анализы крови, аллергологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование. Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [6]. Для определения аллельных вариантов rs2227983 гена *EGFR* использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Образующийся продукт ПЦР подвергали дальнейшей рестрикции. Полученные фрагменты были проанализированы. Для полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* (имелся дополнительный сайт рестрикции) генотип AA – определялся как 2 фрагмента размером 117 и 38 п. н., генотип GG – как 3 фрагмента размером 38, 50 и 67 п. н., генотип GA – как 4 фрагмента размером 117, 38, 50 и 67 п. н.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ Statistica для Windows 7,0. Межгрупповое сравнение частот аллелей/генотипов изученного полиморфизма рассчитывали с использованием точного критерия Фишера. Относительный риск БА по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Результаты генотипирования в ОГ и КГ представлены в табл. 1.

Выявлены различия распределения генотипов rs2227983 гена *EGFR* между изучаемыми группами. В ОГ доля генотипа AG ОНП rs2227983 гена *EGFR* статистически значимо больше (48,6%), чем в КГ (36,9%);  $p < 0,05$ . При этом статистически значимых различий в частоте аллелей ОНП rs6737848 гена *EGFR* между группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

При сравнении частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* среди женщин из ОГ и женщин из КГ не получено статистически значимых различий (табл. 2).

Доля носителей генотипа AG ОНП rs2227983 гена *EGFR* была статистически значимо больше среди женщин из ОГ, чем среди женщин из КГ (53,4 и 32,7% соответственно,  $p < 0,05$ ). Носители генотипа AA и GG статистически значимо чаще выявлялись у женщин из ОГ, чем у женщин из КГ (11,8 и 4,2%;

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR в основной и контрольной группах

Table 1. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene in the main and control groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		$p_{\chi^2}$
	ОГ (n = 179)	КГ (n = 217)	
AA	5,0 (9)	9,2 (20)	> 0,05
AG	48,6 (87)	36,9 (80)	< 0,05
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	> 0,05
A	29,3 (105)	27,65 (120)	> 0,05
G	70,7 (253)	72,35 (314)	> 0,05
AA	5,0 (9)	9,2 (20)	> 0,05
AG + GG	95,0 (170)	90,8 (197)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	0,521; 0,231-1,176		
AA+AG	53,6 (96)	46,1 (100)	> 0,05
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	1,353; 0,910-2,013		

Примечание: абс. – абсолютные значения

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR среди женщин из основной группы и женщин из контрольной группы

Table 2. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene among women from the main and control groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		$p_{\chi^2}$
	ОГ (n = 118)	КГ (n = 110)	
AA	4,2 (5)	11,8 (13)	< 0,05
AG	53,4 (63)	32,7 (36)	< 0,05
GG	42,4 (50)	55,5 (61)	< 0,05
A	30,9 (73)	28,2 (62)	> 0,05
G	69,1 (163)	71,8 (158)	> 0,05
AA	4,2 (5)	11,8 (13)	< 0,05
AG + GG	95,8 (113)	88,2 (97)	< 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	0,330; 0,114-0,959		
AA + AG	57,6 (68)	44,5 (49)	< 0,05
GG	42,4 (50)	55,5 (61)	< 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	1,693; 1,002-2,860		

55,5 и 42,4%;  $p < 0,05$  соответственно). Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была статистически значимо больше у женщин из ОГ (57,6%) чем у женщин из КГ (44,5%) (ОШ = 1,693; 95%-ный ДИ = 1,002-2,860;  $p < 0,05$ ). Различия по частотам генотипов и аллелей ОНП rs2227983 гена EGFR между мужчинами сравниваемых групп, в том числе и при разделении по возрасту, оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Отмечены различия распределения генотипов у больных с легким течением астмы из ОГ и КГ (табл. 3).

Среди больных ОГ с легкой степенью БА частота генотипа AG полиморфизма rs2227983 гена EGFR встречалась статистически значимо чаще, чем в КГ (49,1 и 36,9% соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом частота генотипа AA встречалась статистически значимо реже в ОГ, чем в КГ (5,2 и 9,2% соответственно;  $p < 0,05$ ). Различий распределения генотипов и

аллелей rs2227983 гена EGFR между больными ОГ со среднетяжелой и тяжелой степенью течения БА и в КГ не обнаружено (табл. 3).

У женщин, страдающих БА легкой степени, из ОГ преобладал генотип AG (52,8%), тогда как в КГ частота данного генотипа была ниже (32,7%;  $p < 0,05$ ). В КГ преобладающими являлись генотип AA (11,8%) и GG генотип (55,5%) (табл. 4). Среди женщин с легкой степенью течения БА из ОГ генотип AA встречался у 4,2%, а генотип GG у 43,1%, что реже, чем у женщин КГ ( $p < 0,05$ ).

Также обнаружены статистически значимые различия в распределении генотипов в группе женщин с аллергической БА средней степени тяжести и КГ (табл. 4). Зарегистрирована значимо повышенная частота генотипа AG гена EGFR в группе женщин с астмой средней степени тяжести (60,6%) по сравнению с КГ (32,7%) ( $p < 0,05$ ). Частота генотипа GG полиморфизма rs2227983 гена EGFR у женщин с астмой

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR у больных с разной степенью тяжести БА из основной группы и в контрольной группе

Table 3. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene in patients with different degree of severity of asthma in the main and control groups

Генотипы	КГ (n = 217) % (абс.)	ОГ % (абс.)		
		легкое течение (n = 116)	среднетяжелое течение (n = 46)	тяжелое течение (n = 8)
AA	9,2 (20)	5,2 (6)*	2,2 (1)	12,5 (1)
AG	36,9 (80)	49,1 (57)*	52,2 (24)	12,5 (1)
GG	53,9 (117)	45,7 (53)	45,7 (21)	75,0 (6)
Аллель А	27,65 (120)	29,7 (69)	28,3 (26)	18,75 (3)
Аллель G	72,35 (314)	70,3 (163)	71,7 (66)	81,25 (13)
Генотип AA	9,2 (20)	5,2 (6)	2,2 (1)	12,5 (1)
Генотип AG + GG	90,8 (197)	94,8 (110)	97,8 (45)	87,5 (7)
Генотип AA + AG	46,1 (100)	54,3 (63)	54,3 (25)	25,0 (2)
Генотип GG		53,9 (117)	45,7 (53)	45,7 (21)

Примечание: здесь и в табл. 4 \* – разница статистически значима между показателем в КГ,  $p_{\chi^2} < 0,05$

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR среди женщин основной группы с разной степенью тяжести течения БА и здоровых женщин из КГ

Table 4. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene among women with different degree of severity of asthma from the main group and healthy women from the control group

Генотипы	КГ (n = 110) % (абс.)	ОГ % (абс.)		
		легкое течение (n = 72)	среднетяжелое течение (n = 46)	тяжелое течение (n = 5)
AA	11,8 (13)	4,2 (3)*	3,0 (1)	0,0 (0)
AG	32,7 (36)	52,8 (38)*	60,6 (20)*	20,0 (1)
GG	55,5 (61)	43,1 (31)*	36,4 (12)	80,0 (4)
Аллель А	28,2 (62)	30,6 (44)	28,3(26)	10,0 (1)
Аллель G	71,8 (158)	69,4 (100)	71,7 (66)	90,0 (9)
Генотип AA	11,8 (13)	4,2 (3)	3,0 (1)	0,0 (0)
Генотип AG + GG	88,2 (97)	95,8 (69)	97,0 (32)	100,0 (5)
Генотип AA + AG	44,5 (49)	56,9 (41)	63,6 (21)	20,0 (1)
Генотип GG	55,5 (61)	43,1 (31)	36,4 (12)	80,0 (4)

средней степени тяжести была достоверно ниже, чем у женщин КГ (36,3 и 55,5% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Сравнение распределения частот генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма гена EGFR среди мужчин с аллергической БА разной степени тяжести и мужчин группы контроля статистически значимых различий не выявило.

Закключение

Получены убедительные данные о различиях распределения генотипов и аллелей ОНП rs2227983 гена EGFR среди больных аллергической БА и среди здоровых лиц. Установлено статистически значимое преобладание частоты встречаемости генотипа AG

во всей выборке больных аллергической БА, а также среди женщин с аллергической БА по сравнению со здоровыми лицами. Обнаружено, что генотип AG rs2227983 гена EGFR значимо чаще встречался у больных аллергической БА с легким и среднетяжелым течением, в том числе среди женщин, по сравнению со здоровыми лицами, в том числе среди женщин.

В данном исследовании впервые показано распределение частоты генотипов полиморфизма rs2227983 гена EGFR при аллергической БА у жителей г. Красноярск, установлена его ассоциация с аллергической БА. Гомозиготный генотип GG может играть протективную роль в отношении данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой. – М.: Атмосфера, 2010. – 160 с.
2. Лебеденко А. А., Шкурят Т. П., Машкина Е. В., Семерник О. Е., Дрейзина Т. К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 7-12. DOI: org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12.
3. Миронова Ж. А., Трофимов В. И., Бабаджанова Г. Ю. Генетика бронхиальной астмы. Респираторная медицина. Руководство / под ред. акад. РАН А. Г. Чучалина, 2-е изд., перераб. и доп. Т. 1. – С. 439-446.
4. Салтыкова И. В., Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю. и др. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 7. – С. 53-56.
5. Семерник О. Е., Лебеденко А. А., Шкурят Т. П., Машкина Е. В., Дрейзина Т. К. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 17-22. DOI: org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22.
6. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дейвиса. – М: Мир, 1990. – С. 58-94.
7. Albitar L., Pickett G., Morgan M. et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells // Molecular Cancer. – 2010. – № 9. – С. 166. DOI: 10.1186/1476-4598-9-166.
8. Bai J., Guo X. G., Bai X. P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review // Asia Pac. J. Cancer Prevent. – 2012. – № 13. – P. 4879-4881. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.10.4879.
9. Barnes P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Nat. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 183-192.
10. Bouzigon E., Nadif R., Moual N. Le et al. Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study // Rev. Mal. Respir. – 2015. – Mar. 17.
11. Gerger A., El-Khoueiry A., Zhang W. et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for firstlineBevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectalcancer // Clin. Cancer Res. – 2011. – № 17. – P. 5783-5792. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.
12. Hsu S. C., Miller S. A., Wang Y., Hung M. C. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair // Am. J. Transl. Res. – 2009. № 1. – P. 249-258. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2384.
13. Huang C. M., Chen H. H., Chen D. C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. 180604.
14. Karmaus W., Ziyab A.H., Everson T. et al. Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 63-69.
15. Le Cras T. D., Acciani T. H., Mushaben E. M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiology. – 2011. – Vol. 300, № 3. – P. 414-421. DOI: 10.1152/ajplung.00346.2010.
16. Li C., Wei R., Jones-Hall Y. L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study // Sci. Reports. – 2014. – № 4. – P. 4893. DOI: 10.1038/srep04893.
17. Rodemann H. P., Dittmann K., Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair // Int. J. Radiat. Biol. – 2007. – № 83. – P. 781-791. DOI: 10.1080/09553000701769970.
18. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2007. – № 7. – P. 169-181. DOI: 10.1038/nrc2088.
19. Wiley H. S. Trafficking of the ErbB receptors and its influence on signaling // The EGF Receptor Family. – 2003. – P. 8-91.
20. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on air way hyperrespon siveness // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 41-48. DOI: 10.3892/ijmm.2012.981.
1. *Genetika bronkholegochnykh zabolevaniy*. [Genetics of bronchopulmonary diseases]. V.P. Puzyrev, L.M. Ogorodova, eds., Moscow, Atmoshera Publ., 2010, 160 p.
2. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and the risk of bronchial asthma in children. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.) doi: org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12.
3. Mironova Zh.A., Trofimov V.I., Babadzhanova G.Yu. *Genetika bronkhialnoy astmy. Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. [The genetics of bronchial asthma. Respiratory Medicine. Guidelines]. Chuchalin A.G., eds., 2nd ed., vol. 1, pp. 439-446.
4. Saltykova I.V., Freydin M.B., Bragina E.Yu. et al. Association of rs6737848 polymorphism of the SOCS5 gene with bronchial asthma. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, no. 7, pp. 53-56. (In Russ.)
5. Semernik O.E., Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Dreyzina T.K. The role of mutations in metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor genes in the pathogenesis of children bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2020, vol. 30, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.) doi: org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22.
6. Smith K., Calko S., Cantor Ch. *Puls-elektroforez i metody raboty s bolshimi molekulami DNK. Analiz genoma*. (Russ. Ed.: Smith K., Calko S., Cantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: Genome analysis. A practical approach by K.E. Davies). Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
7. Albitar L., Pickett G., Morgan M. et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Molecular Cancer*, 2010, no. 9, pp. 166. doi: 10.1186/1476-4598-9-166.
8. Bai J., Guo X. G., Bai X.P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asia Pac. J. Cancer Prevent.*, 2012, no. 13, pp. 4879-4881. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.10.4879.
9. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 3, pp. 183-192.
10. Bouzigon E., Nadif R., Moual N.Le et al. Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study. *Rev. Mal. Respir.*, 2015, Mar. 17.
11. Gerger A., El-Khoueiry A., Zhang W. et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for firstlineBevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectalcancer. *Clin. Cancer Res.*, 2011, no. 17, pp. 5783-5792. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.
12. Hsu S.C., Miller S.A., Wang Y., Hung M.C. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair. *Am. J. Transl. Res.*, 2009, no. 1, pp. 249-258. doi: 10.1158/0008-5472.can-10-2384.
13. Huang C.M., Chen H.H., Chen D.C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 7, pp. 180604.
14. Karmaus W., Ziyab A.H., Everson T. et al. Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 63-69.
15. Le Cras T.D., Acciani T.H., Mushaben E.M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiology*, 2011, vol. 300, no. 3, pp. 414-421. doi: 10.1152/ajplung.00346.2010.
16. Li C., Wei R., Jones-Hall Y.L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Sci. Reports*, 2014, no. 4, pp. 4893. doi: 10.1038/srep04893.
17. Rodemann H.P., Dittmann K., Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2007, no. 83, pp. 781-791. doi: 10.1080/09553000701769970.
18. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2007, no. 7, pp. 169-181. doi: 10.1038/nrc2088.
19. Wiley H.S. Trafficking of the ErbB receptors and its influence on signaling. *The EGF Receptor Family*. 2003, pp. 8-91.
20. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on air way hyperrespon siveness. *Int. J. Mol. Med.*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 41-48. doi: 10.3892/ijmm.2012.981.



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Аверьянов Анатолий Борисович**

ассистент кафедры факультетской терапии с курсом ПО.

E-mail: Averyanov\_a007@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

**Черкашина Ирина Ивановна**

доктор медицинских наук,

профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО.

E-mail: cherkashina@list.ru

ORCID: 0000-0003-3825-3946

**Никулина Светлана Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом ПО.

Тел. 8 (391) 220-04-95.

E-mail: nikulina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Кузнецова Елена Юрьевна**

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры факультетской терапии с курсом ПО.

E-mail: elenak002@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8877-0805

**Максимов Владимир Николаевич**

НИИ терапии и профилактической медицины –

филиал Института цитологии и генетики СО РАН,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

Тел.: 8 (383) 264-25-16.

E-mail: medik11@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022.

**Anatoliy B. Averyanov**

Assistant of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.

Email: Averyanov\_a007@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

**Irina I. Cherkashina**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.

Email: cherkashina@list.ru

ORCID: 0000-0003-3825-3946

**Svetlana Yu. Nikulina**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.  
Phone: +7 (391) 220-04-95.

Email: nikulina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Elena Yu. Kuznetsova**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.

Email: elenak002@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8877-0805

**Vladimir N. Maksimov**

Institute of Internal and Preventive Medicine,  
the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases.  
175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089.

Phone: +7 (383) 264-25-16.

Email: medik11@mail.ru

Поступила 16.07.2021

Submitted as of 16.07.2021