

Ассоциация полиморфизма гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой

А.Б. Аверьянов¹, И.И. Черкашина¹, С.Ю. Никулина¹, В.Н. Максимов², В.А. Шестовицкий³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Резюме

Цель: изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. Обследовано 59 пациентов (19 мужчин и 40 женщин) с аллергической БА и 50 здоровых лиц (29 мужчин и 21 женщина), составивших контрольную группу. Всем пациентам проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование на базе Красноярской межрайонной клинической больницы №20 им. И.С. Берзона и молекулярно-генетическое исследование на базах Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы Statistica for Windows 7.0.

Результаты. По результатам исследования выявлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC гена *SOCS5* по распространенному аллелю среди больных с аллергической БА была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Гомозиготный генотип CC гена *SOCS5* является фактором риска развития аллергической БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, полиморфизм, *SOCS5*, аллель, ген.

Для цитирования: Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. и др. Ассоциация полиморфизма гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 27–30. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000072

Association of *SOCS5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma

A.B. Averyanov¹, I.I. Chercashina¹, S.Yu. Nikulina¹, V.N. Maksimov², V.A. Shestovitskiy³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after of professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of internal diseases №1, Krasnoyarsk, Russia;

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

³Prof. V.F. Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Therapy, Krasnoyarsk, Russia

Aim: to study the association of mononucleotide polymorphism rs6737848 *SOCS5* gene with the risk of development of allergic bronchial asthma.

Material and methods. Totally 59 patients studied (19 males, 40 females) with allergic bronchial asthma and 50 healthy people (29 males, 21 females) of controls. All patients underwent clinical and instrumental and laboratory investigations in KICH №20 (Krasnoyarsk city) and molecular-genetic investigation of DNA in the Russia-Italian laboratory “MAGI” (Krasnoyarsk city) and Institution of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk city). Statistics included standard programs: Statistica for Windows 7.0.

Results. The results of the study showed statistical predominance of prevalent genotype CC of *SOCS5* gene in allergic bronchial asthma patients, comparing to control group.

Conclusion. Homozygous genotype of CC gene of *SOCS5* is a risk factor for allergic bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, allergy, polymorphism, *SOCS5*, allele, gene.

For citation: Averyanov A.B., Chercashina I.I., Nikulina S.Yu., et al. Association of *SOCS5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 27–30. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000072

БА – бронхиальная астма
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ЭКГ – электрокардиография

IgE – иммуноглобулин E
IL – интерлейкин
Th-2 – Т-хелперы 2-го типа

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) остается широко распространенным заболеванием как в России, так и за рубежом [1–5].

БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей с наличием обратимой бронхиальной обструкции. Развитие данной нозологии связано с взаимодействием большого количества генов и факторов окружающей среды [2, 6]. За последние годы изучено большое количество генов и для более чем 100 из них установлена ассоциация с развитием БА [2, 7–9].

По данным литературы, гены-кандидаты, отвечающие за предрасположенность к БА, можно условно разделить на 4 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 [10].

Ввиду продолжающегося поиска новых генов-кандидатов интерес представляет ген-супрессор цитокиновых

Таблица 1. Распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена *SOCS5* среди больных с аллергической БА и лицами контрольной группы

| Генотип | БА | | Контроль | | p |
|---------------|---------------------|-----------|----------|------------|-------|
| | n | %±m | n | %±m | |
| CC | 57 | 96,6±4,62 | 42 | 84,0±10,16 | 0,023 |
| CG | 2 | 3,4±4,62 | 7 | 14,0±9,62 | 0,045 |
| GG | 0 | 0,0±0,0 | 1 | 2,0±3,88 | 0,275 |
| Аллели | | | | | |
| Аллель С | 116 | 98,3±2,33 | 91 | 91,0±5,61 | 0,014 |
| Аллель G | 2 | 1,7±2,33 | 9 | 9,0±5,61 | 0,014 |
| ОШ; 95% ДИ | 5,736; 1,210–27,204 | | | | |
| Генотип CC | 57 | 96,6±4,62 | 42 | 84,0±10,16 | 0,023 |
| Генотип CG+GG | 2 | 3,4±4,62 | 8 | 16±10,16 | 0,023 |
| ОШ; 95% ДИ | 5,429; 1,096–26,886 | | | | |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

сигналов (*SOCS5*), расположенный на коротком плече 2-й хромосомы. Белок, кодируемый данным геном, является цитокининдуцируемым негативным регулятором передачи сигналов цитокинов [11–14]. Несмотря на то что функция данного белка до конца не определена, существует мнение, что молекула *SOCS5* взаимодействует с цитоплазматическим участком α -цепи рецептора интерлейкина (IL)-4, который кодируется геном *IL4RA*, что препятствует развитию Th2-иммунного ответа, повреждая IL-4-зависимый Jak-STAT каскад, ответственный за Th2-иммунный ответ [15].

Несмотря на скудность данных литературы об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *SOCS5* с риском развития БА, в Российской Федерации выполнено исследование на жителях Томска, которых дифференцировали по присутствию в анамнезе описторхоза и БА [16]. В данном исследовании удалось показать взаимодействие, которое основывалось на статистически значимой связи между геном *SOCS5* и атопической БА у пациентов, не подверженных заражению *O. felineus*, но никаких ассоциаций у пациентов, которые были заражены гельминтами, не выявлено. Полученные данные подтверждают значимую роль гельминтной инвазии в качестве экологического фактора, который оказывает непосредственное влияние на связь между генетическими факторами и атопической БА. В том числе заражение *O. felineus* снижает риск атопической БА, связанной с полиморфизмом гена *SOCS5* [13]. Выявлена роль полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* в отношении БА, но не выявлено связи с общим уровнем иммуноглобулина E (IgE) в похожем исследовании также на популяции жителей Томска [6].

Сведения об авторах:

Черкашина Ирина Ивановна – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Шестовицкий Владимир Андреевич – д.м.н., проф., каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Цель нашей работы – изучить влияние ОНП rs 6737848 гена *SOCS5* на развитие аллергической БА на жителях сибирской популяции.

Материалы и методы

Проведено обследование 59 пациентов с подтвержденным диагнозом аллергической БА и 50 здоровых лиц, которые составили группу контроля. Набор пациентов с аллергической БА проводился на базе пульмонологического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы №20 им. И.С. Берзона, группу контроля составили здоровые лица, жители Новосибирска.

Всем пациентам проводилось клиничко-инструментальное и лабораторное обследование: осмотр врача-пульмонолога, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), оценка функциональной способности легких методом спирометрии с бронходилатационным тестом, развернутый и биохимический анализы крови, определение общего и специфического IgE, скарификационные пробы. Молекулярно-генетические исследования проводились на базах Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск).

Все обследуемые пациенты подписали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом КрасГМУ.

Критерии включения: подтвержденный диагноз аллергической БА, принадлежность к сибирской популяции, способность больного выполнять необходимые процедуры; согласие пациента на исследование.

Критерии исключения: пациенты, не желающие выполнять протокол исследования или необходимые процедуры; больные с неуточненным диагнозом; с неаллергической БА; больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких, с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией.

Контактная информация:

Аверьянов Анатолий Борисович – аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: +7(913)512-98-46; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9944-6568

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди женщин с аллергической БА и лицами контрольной группы

| Генотип | БА | | Контроль | | p |
|---------------|---------------------|-----------|----------|------------|-------|
| | n | %±m | n | %±m | |
| CC | 39 | 97,5±4,84 | 17 | 81,0±16,79 | 0,025 |
| CG | 1 | 2,5±4,84 | 4 | 19,0±16,79 | 0,025 |
| GG | 0 | | 0 | | |
| Аллели | | | | | |
| Аллель С | 79 | 98,8±2,43 | 38 | 90,5±8,88 | 0,029 |
| Аллель G | 1 | 1,3±2,43 | 4 | 9,5±8,88 | 0,029 |
| ОШ; 95% ДИ | 8,316; 0,898–76,966 | | | | |
| Генотип CC | 39 | 97,5±4,84 | 17 | 81,0±16,79 | 0,025 |
| Генотип CG+GG | 1 | 2,5±4,84 | 4 | 19,0±16,79 | 0,025 |
| ОШ; 95% ДИ | 9,176; 0,954–88,303 | | | | |

Таблица 3. Распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди мужчин с аллергической БА и лицами контрольной группы

| Генотип | БА | | Контроль | | p |
|---------------|---------------------|-----------|----------|------------|-------|
| | n | %±m | n | %±m | |
| CC | 18 | 94,7±10,4 | 25 | 86,2±12,55 | 0,344 |
| CG | 1 | 5,3±10,04 | 3 | 10,3±11,08 | 0,533 |
| GG | 0 | | 1 | | |
| Аллели | | | | | |
| Аллель С | 37 | 97,4±5,09 | 53 | 91,4±7,22 | 0,236 |
| Аллель G | 1 | 2,6±5,09 | 5 | 8,6±7,22 | 0,236 |
| ОШ; 95% ДИ | 3,491; 0,392–31,117 | | | | |
| Генотип CC | 18 | | 25 | | 0,344 |
| Генотип CG+GG | 1 | | 4 | | 0,344 |
| ОШ; 95% ДИ | 2,880; 0,296–27,975 | | | | |

В основной группе, состоявшей из 59 человек, средний возраст которых составил 34,69±14,23 года, было 40 женщин (36,65±15,45 года) и 19 мужчин (30,58±10,43 года). В группе контроля, состоявшей из 50 человек, которая статистически значимо не отличалась от основной, средний возраст составил 30,0±9,1 года, в нее вошли 21 женщина (26,0±7,28 года) и 29 мужчин (33,0±9,25 года).

По тяжести течения БА пациенты распределились следующим образом: легкая БА диагностирована у 39% человек, среднетяжелая БА – у 51% и тяжелая БА – у 10% пациентов.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0.

Результаты

Результаты анализа распределения частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди больных БА и в контрольной группе представлены в **табл. 1**. По результатам исследования выявлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди больных с аллергической БА (96,6±4,62%) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (84,0±10,16%, $p=0,023$). Таким образом, можно предположить, что генотип CC является фактором риска развития аллергической БА, отношение шансов носителя генотипа CC в группе с аллергической БА составило 5,736 по сравнению с носителями двух других генотипов. Частоты совокупности генотипов CG+GG были статистически

значимо меньше у больных с аллергической БА (3,4±4,62%), чем в группе контроля (16±10,16%, $p=0,023$; **см. табл. 1**).

В **табл. 2** представлено распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди женщин с аллергической БА и лицами контрольной группы. По данным исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у данной группы женщин (97,5±4,84%) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (81,0±16,79%, $p=0,025$). Частота гетерозиготных носителей CG среди женщин с аллергической БА (2,5±4,84%) оказалась статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля (19,0±16,79%, $p=0,025$). Носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю GG не наблюдалось в обеих группах (**см. табл. 2**).

Мы проанализировали распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди мужчин, страдающих аллергической БА.

Как видно из представленных данных в **табл. 3**, частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у мужчин с аллергической БА составила 94,7±10,4%, гетерозиготного генотипа CG – 5,3±10,04%, оценить гомозиготный генотип GG оказалось невозможно из-за отсутствия пациентов с данным генотипом в основной группе. Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди мужчин с аллергической БА (66,2±5,5%) не показала статистически значимой разницы по сравнению с контрольной группой (86,2±12,55%, $p=0,344$).

Полученные данные позволили установить роль гена *SOCS5* в патогенезе аллергической БА у лиц сибирской популяции. Статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* у пациентов с аллергической БА по сравнению с контрольной группой свидетельствует о том, что указанный генотип является фактором риска развития аллергической БА. Полученные результаты можно будет использовать для выявления предрасположенности к развитию аллергической БА и осуществлению ранней профилактики данной нозологии.

Заключение

Однонуклеотидный полиморфизм rs6737848 гена *SOCS5* может использоваться в качестве генетического маркера аллергической БА. Наличие у пациента гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* статистически значимо повышает риск развития аллергической БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 [Accessed 2016]. Available on [www.ginasthma.org].
2. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. *Discovery Medicine*. 2011;(56)11:35-45. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-383834-6.00063-x>
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 2003:160 с. [Chuchalin AG. Bronchial asthma. Moscow: Medicine, 2003:160 p. (In Russ.)].
4. Чучалин А.Г., Илькович М.М. *Справочник по пульмонологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:928 с. [Chuchalin AG, Ilkovich MM. *Handbook of pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014:928 p. (In Russ.)].
5. Grinshtein YI, Shestovitsky VA, Maksimova AV, Topolskaya NV, Aristov AI, Cherkashina II. The cytology and chemiluminescence of phagocytes in bronchoalveolar lavage fluid from elderly patients with bronchial asthma. *Adv Gerontol*. 2014;4(2):119-22. <https://doi.org/10.1134/s2079057014020076>
6. Салтыкова И.В., Фрейдin М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* с бронхиальной астмой. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(7):53-6 [Saltykova IV, Freidin MB, Bragina EY, Ogorodova LM, Puzyrev VP. Association of polymorphism Rs6737848 in the *Socs5* gene with bronchial asthma. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;(7):53-6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i7.713>
7. Фрейдin М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н., Бердникова Н.Г. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010:78-104 [Freidin MB, Ogorodova LM, Coy AN, Berdnikova NG. Genetics of asthma. Genetics of bronchopulmonary diseases. Moscow: Atmosphere, 2010:78-104 (In Russ.)].
8. Cherkashina II, Nikulina SI, Logvinenko NI, Voevoda MI, Maksimov VN, Liberдовskaia ED. The specific features of TNF-alpha gene polymorphism in asthmatic patients and their relatives. *Probl Tuberk Bolezni Legk*. 2009;(8):51-6.
9. Cherkashina II, Nikulina SI, Logvinenko NI, Maksimov VN, Liberдовskaia ED. Clinical and genetic features in patients with asthma and their relatives. *Probl Tuberk Bolezni Legk*. 2008;(9):47-50.
10. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(3):169-82. <https://doi.org/10.1038/nri2257>
11. Hilton DJ. Negative regulators of cytokine signal transduction. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1999;55:1568-77. <https://doi.org/10.1007/s000180050396>
12. Naka T, Fujimoto M, Kishimoto T. Negative regulation of cytokine signaling: STAT-induced STAT inhibitor. *Trends in Biochemical Sciences*. 1999;24:394-8. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(99\)01454-1](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(99)01454-1)
13. Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. *Annual Review of Immunology*. 2000;18:143-64. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.143>
14. 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. <https://doi.org/10.1002/prot.23252>
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. <https://doi.org/10.1073/pnas.202477099>
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.07.004>

Поступила 28.02.2018