

**Р.Н. Мустафин**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

**ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ
ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА****R. N. Mustafin**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Prospects for Treatment
of Idiopathic Pulmonary Fibrosis****Резюме**

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является тяжелым прогрессирующим заболеванием легких неизвестной этиологии со средней распространенностью 15 на 100000 населения в мире. Различают спорадические, синдромальные и семейные случаи болезни. Спорадические случаи относятся к многофакторным заболеваниям и ассоциированы с возрастом, вирусными инфекциями, курением и вдыханием пыли, контактом с химическими реагентами и лекарствами, гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. Выявлена ассоциация спорадического ИЛФ с аллельными вариантами генов *AKAP13*, *ATP11A*, *DPP9*, *DSP*, *IVD*, *IL1RN*, *FAM13A*, *MUC5B*, *SFTPC*, *SPPL2C*, *TERC*, *TERT*, *TOLLIP*. Синдромальный ИЛФ описан при синдроме Германского-Пудлака. Семейные случаи болезни обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки сурфактанта (*SFTPC*), муцина (*MUC5B*), нуклеазу деаденилирования (*PARN*), участвующие в функционировании теломер (*RTEL1*, *TERC*, *TERT*). В 2000 году Американское торакальное сообщество рекомендовало глюкокортикоиды и цитостатики для лечения ИЛФ с целью воздействия на воспалительный процесс при активации фибробластов и их аккумуляции в внеклеточном матриксе легких. Эти рекомендации до сих пор используются в практике, несмотря на публикации достоверных данных о повышенной смертности и случаев госпитализации пациентов с ИЛФ, принимающих преднизолон и азатиоприн. Согласно данным недавних метаанализов, наиболее эффективными в лечении ИЛФ являются пирфенидон (ингибитор синтеза факторов роста проколлагенов I и II) и нинтенадид (ингибитор тирозинкиназы). Поскольку важную роль в этиопатогенезе болезни играют генетические факторы, перспективен поиск методов таргетной терапии с использованием в качестве мишеней специфических некодирующих РНК, изменения экспрессии которых не характерны для других бронхолегочных заболеваний. К ним относятся miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-374, miR-489, miR-630, miR-1343 (уровень их снижается при болезни); miR-340, miR-424, miR-487b, miR-493, lncRNA AP003419.16, lncRNA AP003419.16 (повышенная экспрессия при ИЛФ).

Ключевые слова: диагностика, идиопатический легочный фиброз, лечение, механизм развития, микроРНК, наследственность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.01.2022 г.

Принята к публикации 06.05.2022 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 267-275. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-267-275. EDN: MPIILG

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe, progressive lung disease of unknown etiology with an average worldwide prevalence of 15 per 100,000. According to the etiology, IPF is classified into sporadic, syndromic, and familial cases. Sporadic cases refer to multifactorial diseases and are associated with age, viral infections, smoking and inhalation of dust, contact with chemicals and drugs, gastroesophageal reflux disease. There were revealed an association of sporadic IPF with allelic variants of the genes *AKAP13*, *ATP11A*, *DPP9*, *DSP*, *IVD*, *IL1RN*, *FAM13A*, *MUC5B*, *SFTPC*, *SPPL2C*, *TERC*, *TERT*, *TOLLIP*. Syndromal IPF develops in German-Pudlak syndrome. Familial cases of the disease are caused by mutations in the genes encoding surfactant (*SFTPC*), mucin (*MUC5B*), deadenylation nuclease (*PARN*), components of telomere functioning (*RTEL1*, *TERC*, *TERT*). In 2000, the American Thoracic Society recommended glucocorticoids and cytostatics for the treatment of ELISA in order to influence the inflammatory process due to the activation of fibroblasts and their accumulation in the extracellular matrix of the lungs. These recommendations are still used by many doctors, despite the publication of reliable data on the increased mortality and hospitalizations of IPF patients taking prednisolone and azathioprine.

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

According to recent meta-analyses, pirfenidone (an inhibitor of the synthesis of procollagen I and II growth factors) and nintedanib (a tyrosine kinase inhibitor) are the most effective treatments for IPF. Since genetic factors play an important role in the etiopathogenesis of the disease, it is promising to search for methods of targeted therapy for IPF using specific noncoding RNAs as targets, changes in the expression of which are not specific of other bronchopulmonary diseases. These RNAs include miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-374, miR-489, miR-630, miR-1343 (decreased expression in IPF); miR-340, miR-424, miR-487b, miR-493, lncRNA AP003419.16, lncRNA AP003419.16 (increased expression in IPF).

Key words: *diagnosis, idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, developmental mechanism, microRNA, heredity*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.01.2021

Accepted for publication on 06.05.2022

For citation: Mustafin R.N. Prospects for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 267-275.

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-267-275. EDN: MPIILG

ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, КТ — компьютерная томография, нкРНК — некодирующие РНК, ОГК — органы грудной клетки, ATS (American Thoracic Society) — Американское торакальное общество, EGCG (Epigallocatechin gallate) — эпигаллокатехин-галлат, ERS (European Respiratory Society) — Европейское респираторное общество, GWAS (Genome-wide association study) — полногеномный поиск ассоциаций, PRM — pulmonary rehabilitation mixture, TGF- β (transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста β

Список генов с их расшифровкой:

AKAP13 (A-kinase anchor protein 13) — онкоген, кодирующий якорную киназу A 13

AP3B1 (Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1) — ген белка гетеродимерного комплекса AP-3, взаимодействующего с каркасным белком клатрином

ATP11A (Sodium/potassium/transporting ATPase subunit alpha-1) — ген субъединицы альфа-1 АТФазы, транспортирующей натрий и калий

DPP9 (Dipeptidyl Peptidase 9) — ген, кодирующий сериновую протеазу семейства S9B

DSP (Desmoplakin) — ген десмоплакина

IVD (Isovaleryl-CoA dehydrogenase) — ген изовалерил-КоА дегидрогеназы

IL1RN (Interleukin 1 Receptor Antagonist) — ген антагониста рецептора интерлейкина 1

FAM13A (Family With Sequence Similarity 13 Member A) — ген регуляции передачи сигнала, опосредованной малой ГТФазой

KANSL1 (KAT8 Regulatory NSL Complex Subunit 1) — ген субъединицы двух белковых комплексов (MLL1 и NSL1), участвующих в ацетилировании гистонов

MUC5B (Mucin 5B) — ген муцина

PARN (Poly(A)-Specific Ribonuclease) — ген нуклеазы деаденилирования

RTEL1 (Regulator of Telomere Elongation Helicase 1) — ген, кодирующий геликазу элонгации теломер

SFTPC (Surfactant Protein C) — ген, кодирующий белки сурфактанта

SPPL2C (Signal Peptidase Like 2C) — ген, кодирующий белок, участвующий в протеолизе мембранных белков

TERC (Telomerase RNA Component) — ген, участвующий в функционировании теломер

TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) — ген, кодирующий обратную транскриптазу теломер

TOLLIP (Toll Interacting Protein) — ген убиквитин-связывающего белка, взаимодействующего с Toll-подобными рецепторами

Введение

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является тяжелым прогрессирующим интерстициальным заболеванием легких, распространенным в среднем 15:100 000 человек в мире [1]. По этиологии болезнь классифицируют на семейные, синдромальные и спорадические формы. Около 10 — 15% всех случаев ИЛФ составляют семейные случаи [2]. Они обусловлены мутациями в генах *SFTPC* [3], *TERC* [4], *TERT* [5], *MUC5B* [6], *RTEL1*, *PARN* [7]. Синдромальные формы ИЛФ могут развиваться при синдроме Германского-Пудлака (мутация в гене *AP3B1*) [8]. Наиболее распространены спорадические случаи ИЛФ, которые ассоциированы со старением. Средний возраст пациентов при этих формах составляет 66 лет, а риск развития болезни повышается в 50 раз после 75 лет по сравнению с возрастной группой 18-34 лет [9]. Выявлена также ассоциация ИЛФ с вирусными инфекциями (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпесвирусы [10], саркомы Капоши и гепатита С); курением и вдыханием металлической [11], кремниевой, бериллиевой и угольной пылью; контактом с асбестом, радиацией, лекарствами, такими как антибиотики (нитрофурантоин,

этамбутол), цитостатики (блеомицин, метотрексат), нестероидные противовоспалительные препараты [2]; гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [12]. Вышеперечисленные средовые факторы вызывают хроническое повреждение эпителия альвеол, что способствует развитию иммунного ответа с высвобождением трансформирующего фактора роста β (TGF- β), который является профибротическим цитокином, активизирующим ангиогенез и продукцию компонентов внеклеточного матрикса (коллагена и фибронектина) [2]. На рис. 1 изображена схема механизмов развития различных форм ИЛФ.

При постановке диагноза ИЛФ учитывают особенности клинической картины болезни, данных радиологических исследований, физиологических параметров пациентов. Большинству пациентов с ИЛФ рекомендуется хирургическая биопсия легкого (открытая торакотомия или видеоторакоскопия). Главной целью следующего гистологического исследования является подтверждение диагноза ИЛФ [13]. К основным клиническим проявлениям ИЛФ относятся одышка (у 88% пациентов), сухой кашель (70%) и боли в грудной клетке (24%) [5]. В 2000 году Американское торакальное

общество установило большие и малые критерии ИЛФ. К большим критериям относятся: 1) отсутствие других известных причин идиопатических заболеваний легкого, таких как воздействие токсических лекарств и факторов окружающей среды, заболевания соединительной ткани; 2) снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) часто с повышенным отношением объема

форсированного выдоха/ЖЕЛ, признаки нарушенного газообмена; 3) бибазиллярные ретикулярные аномалии с минимальными затемнениями по типу матового стекла при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК); 4) отсутствие признаков альтернативного диагноза по результатам трансбронхиальной биопсии легкого или бронхоальвеолярного лаважа.

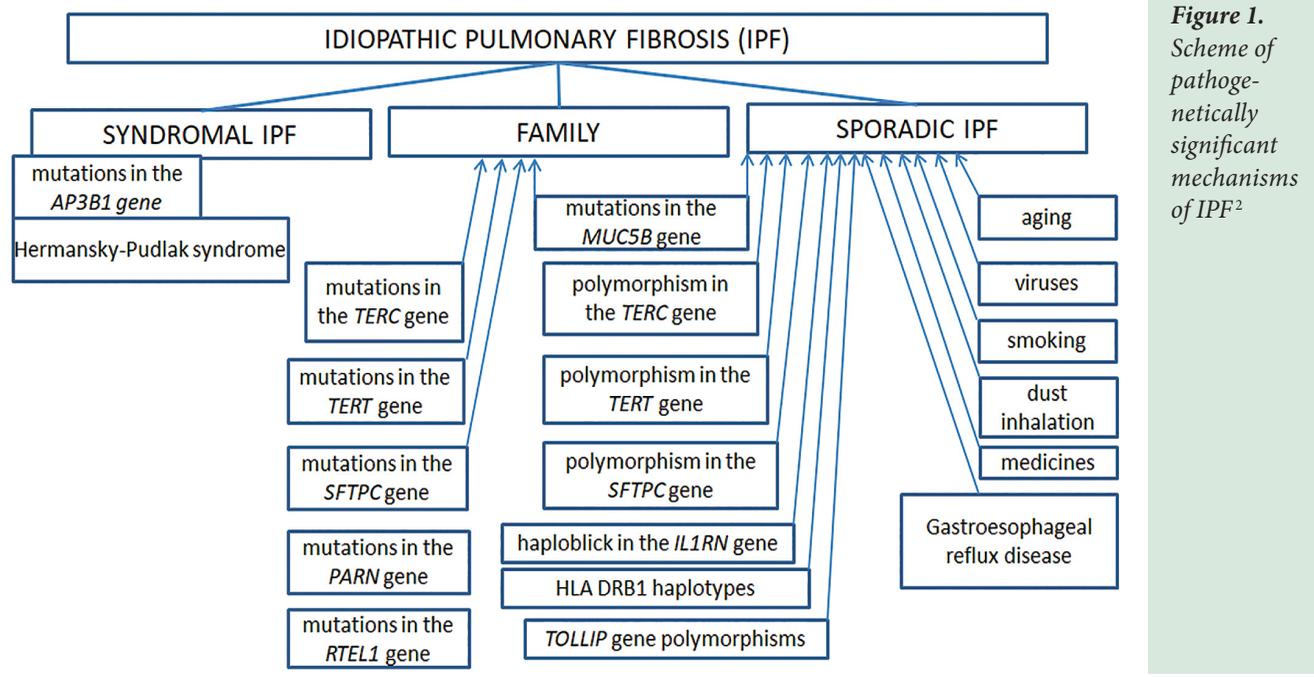
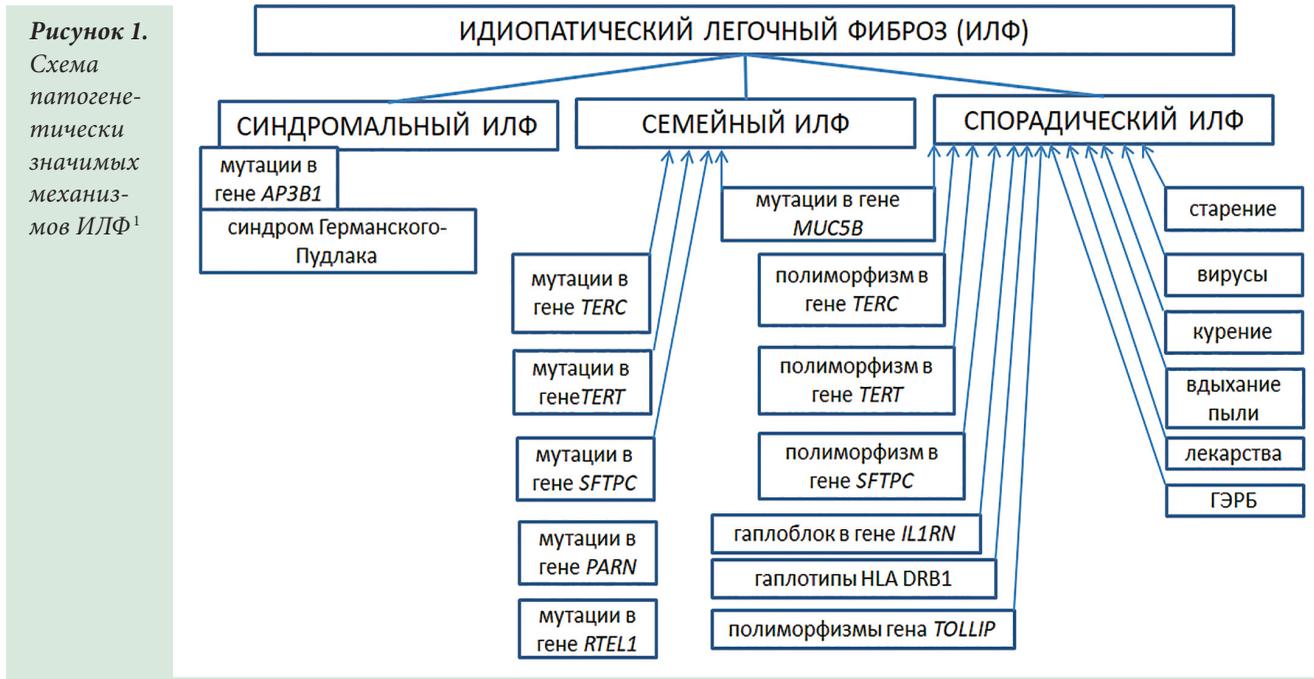


Figure 1.
Scheme of pathogenetically significant mechanisms of IPF²

¹ ГЭРБ — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь; ген AP3B1 — Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1 — ген белка гетеродимерного комплекса AP-3, взаимодействующего с каркасным белком клатрином; ген TERC — Telomerase RNA Component — ген, участвующий в функционировании теломер; ген TERT — Telomerase Reverse Transcriptase — ген, кодирующий обратную транскриптазу теломер; ген SFTPC — Surfactant Protein C — ген, кодирующий белки сурфактанта; ген PARN — Poly(A)-Specific Ribonuclease — ген нуклеазы деаденилирования; ген RTEL — Regulator of Telomere Elongation Helicase 1 — ген, кодирующий геликазу элонгации теломер; ген MUC5B — Mucin 5B — ген муцина; ген IL1RN — Interleukin 1 Receptor Antagonist — ген антагониста рецептора интерлейкина 1; гаплотип HLA DRB1 — Human Leukocyte Antigens DR beta chain; ген TOLLIP — Toll Interacting Protein — ген убиквитин-связывающего белка, взаимодействующего с Toll-подобными рецепторами

² AP3B1 gene — Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1; TERC gene — Telomerase RNA Component; TERT gene — Telomerase Reverse Transcriptase; SFTPC gene — Surfactant Protein C; PARN gene — Poly(A)-Specific Ribonuclease; RTEL gene — Regulator of Telomere Elongation Helicase 1; MUC5B gene — Mucin 5B; IL1RN gene — Interleukin 1 Receptor Antagonist; HLA DRB1 — Human Leukocyte Antigens DR beta chain; TOLLIP gene — Toll Interacting Protein

К малым критериям относятся: 1) возраст старше 50 лет; 2) скрытое начало необъяснимой одышки при физической нагрузке; 3) продолжительность болезни более 3 месяцев; 4) бибазиллярные хрипы на вдохе (по качеству сухие или типа «липучки») [13]. Определяющими в постановке диагноза являются результаты КТ ОГК с субплевральными «сота́ми» и тракционными бронхоэктазами (рис. 2) или специфические сочетания рентгенологических и гистологических признаков у пациентов после хирургической биопсии легкого [11].

Поскольку важным механизмом развития ИЛФ является воспаление, приводящее к активации фибробластов и их аккумуляции во внеклеточном матриксе, для лечения болезни в 2000 году Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) рекомендовало прием глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 0,5 мг на кг массы тела в сутки), азатиоприна (2-3 мг/кг массы тела) или циклофосфамида (2 мг/кг массы тела) [13]. К сожалению, эти рекомендации до сих пор используются практикующими врачами, хотя уже в 2012 году появились данные о неэффективности данной терапии. Более того, пациенты с ИЛФ, принимающие комбинацию преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина, характеризовались повышенным риском смертности и госпитализации [14]. Несмотря на проводимое лечение, выживаемость при ИЛФ составляет около 3 лет [15]. Поэтому исследование молекулярных механизмов развития ИЛФ может стать основой для разработки новых эффективных способов лечения. Так, одним из подходов является активация экспрессии сиртуина (ацетилазы гистонов) SIRT7, что снижает выработку коллагенов фибробластами легкого. Уровни SIRT7 снижаются в тканях легких пациентов с ИЛФ и экспериментальных мышей с индуцированным блеомицином ИЛФ [15]. Поскольку до 15% всех случаев болезни являются моногенными [2], то есть обусловлены мутациями в специфическом гене, рассмотрение

механизмов их развития может стать основой для разработки патогенетической терапии ИЛФ.

По данным КТ ОГК проводится дифференциальная диагностика ИЛФ с легочными проявлениями системной склеродермии и ревматоидного артрита, асбестозом и саркоидозом. Данные заболевания в общем сходны с признаками ИЛФ на КТ. Однако для асбестоза характерно наличие паренхиматозных тяжелей фиброза и плевральных бляшек. Для исключения системных заболеваний соединительной ткани необходима лабораторная диагностика крови. Сходная с ИЛФ картина КТ ОГК в виде ретикулярных затемнений и сотовых структур наблюдается при подостром и хроническом гиперчувствительном пневмоните, при котором, однако, не выявляют характерного для ИЛФ бибазиллярного преобладания [13]. Необходимо отметить, что факторы риска развития ИЛФ являются причинами развития заболеваний легких (рис. 3), с которыми проводится дифференциальная диагностика [2, 11].

Семейные формы идиопатического легочного фиброза

Клинические проявления моногенных случаев ИЛФ, обусловленных мутациями в специфических генах, характеризуются более ранней манифестацией [16], аутосомно-доминантным типом наследования и варьирующей пенетрантностью. Данные формы ИЛФ были описаны еще в 1958 году [17]. Наиболее часто (18% всех семейных случаев) выявляются мутации в генах, кодирующих теломеразный комплекс: *TERT* (с.97C>T, с.430G>A, с.1456C>T, с.2240delT, с.2593C>T, с.2594G>A, с.3346_3522del [4]; с.1892G>A, с.2594G>A, с.2648T>G [5]) и *TERC* (r.37a>g) [4]. Характерна мажорная миссенс-мутация 128T>A в экзоне 5 гена *SFTPC* (кодирует сурфактант) [3]. Более редко выявляются мутации с.602delG, с.1451C>T, с.1940C>T, с.2005C>T, с.3371A>C в гене *RTEL1*, кодирующем геликазу, регулирующую элонгацию теломер, а также мутации IVS4-2a>g, с.529C>T, с.563_564insT, с.751delA, IVS16+1g>a, с.1262A>G в гене *PARN*, кодирующем нуклеазу деаденирования [7].

Нужно отметить, что спорадические случаи ИЛФ могут быть ассоциированы с аллельными вариантами генов, мутации в которых являются причиной семейного ИЛФ. Так, описана ассоциация rs12696304 в гене *TERC*, rs7725218 в гене *TERT* [18], полиморфизмов G4702C, C4859G, G4877A, G5089A, C5210A, G5236A, G5574A, A5786C, T6108C, C6699T в гене сурфактанта *SFTPC* [16] с развитием спорадического ИЛФ. Аллельный вариант rs35705950 (замена нуклеотида в промоторной области) в гене *MUC5B* (кодирует муцин) описан в качестве причины как семейных [6], так и спорадических случаев ИЛФ [18-20]. Значение мутаций в генах *TERT* [4, 5], *TERC* [4], *RTEL1* [7] в развитии моногенных форм ИЛФ, а также ассоциация спорадических форм болезни с аллельными вариантами генов *TERT* и *TERC* [18], продукты экспрессии которых необходимы для функционирования теломер, объясняет ассоциацию ИЛФ со старением. Действительно, в патогенезе заболевания

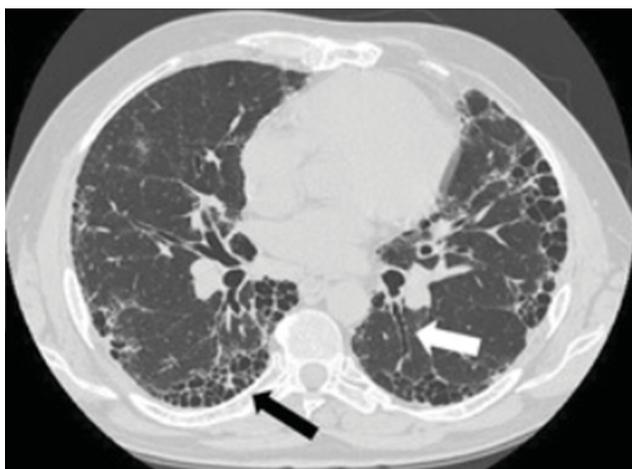


Рисунок 2. Типичные проявления ИЛФ на срезах КТ ОГК (черной стрелкой изображено «сотовое легкое», белой — тракционные бронхоэктазы) [11]

Figure 2. Typical manifestations of IPF on CT sections of the chest (the black arrow shows the «honeycomb lung», the white arrow shows traction bronchiectasis) [11]

Рисунок 3.

Схема дифференциальной диагностики ИЛФ с определением общих причин развития болезней

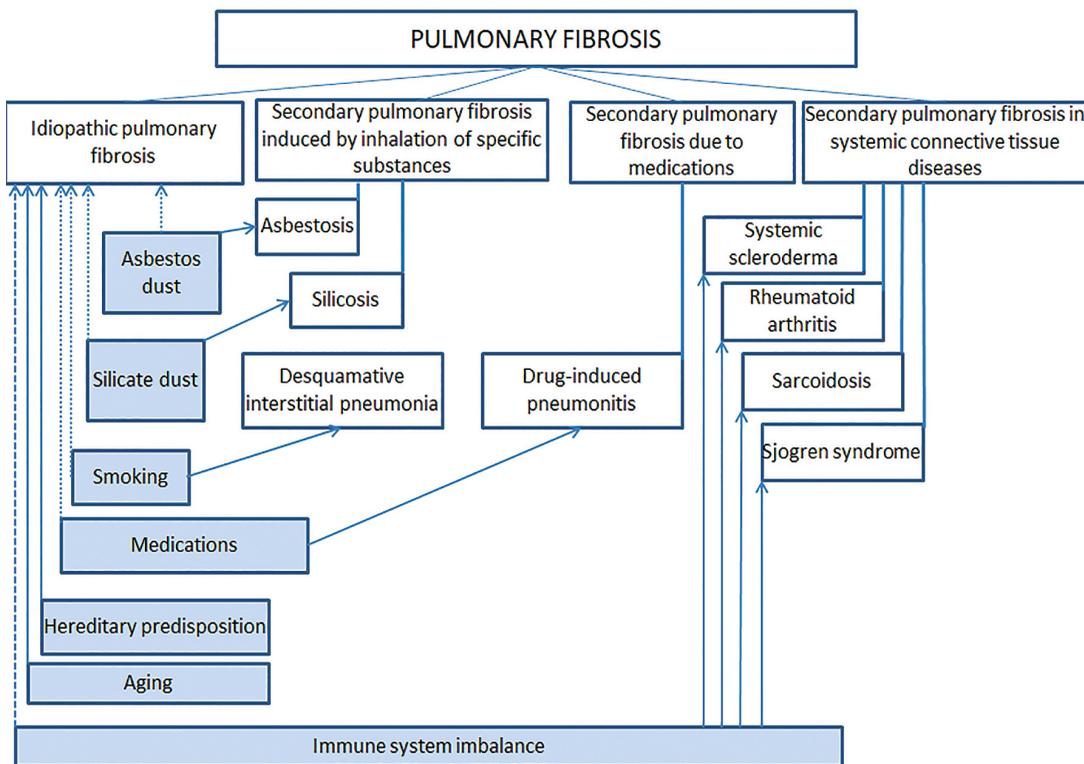
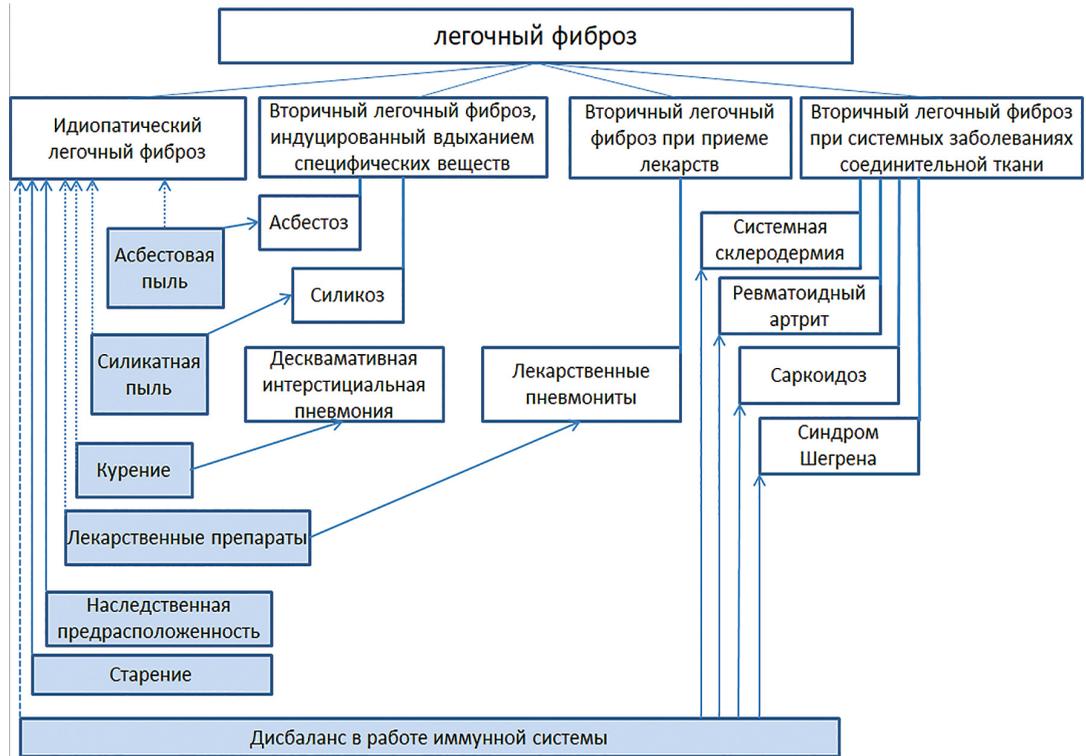


Figure 3. Scheme of differential diagnosis of IPF with the definition of common causes of disease development

отмечены геномная нестабильность, дисфункция митохондрий, клеточное старение и потеря протеостаза [21].

Согласно результатам метаанализов, выявлены аллельные варианты множества других генов, ассоциированных с ИЛФ, не являющихся моногенными формами болезни. Многие из продуктов этих генов могут быть вовлечены в патогенез ИЛФ. Например, гаплоген VNTR*2 в гене рецептора интерлейкина *IL1RN* достоверно был ассоциирован в 5 различных клинических исследованиях, свидетельствует о патологических

воспалительных реакциях [22]. О роли аутоиммунных процессов говорят данные ассоциации гаплотипов *DRB1*15:01* и *DQB1*06:02* генов главного комплекса гистосовместимости *HLA* [23]. Выявлена также ассоциация аллельных вариантов гена *TOLLIP*, который кодирует Toll-взаимодействующий белок, участвующий в работе врожденной иммунной системы (варианты rs111521887, rs5743894, rs5743890) [19]. Согласно результатам полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), с ИЛФ оказались ассоциированы аллельные

варианты генов, роль белковых продуктов которых еще не выяснена. К ним относятся ген сериновой протеазы *DPP9* (rs12610495), лимфобластного онкогена *AKAP13* (rs62023891), десмоплакина для межклеточных контактов *DSP* (rs2076295), компонента комплекса ацетилирования гистонов *KANSL1*, мембранной АТФазы, регулирующей транспорт ионов кальция *ATP11A* (rs9577395), изовалерил-КоА дегидрогеназы *IVD* (rs59424629), индуцируемый гипоксией ген, ассоциированный с раком легкого *FAM13A* (rs2013701) [18], лизосомального мембранного белка с консервативным трансмембранным доменом *SPPL2C* (rs17690703) [19]. Исследование роли специфических генов в развитии ИЛФ может стать основой для разработки как критериев точной диагностики, так и лечения болезни.

Современные методы лечения идиопатического легочного фиброза

Учитывая ключевую роль фибробластов в патогенезе ИЛФ [15], наиболее перспективно применение антифиброзных препаратов для лечения заболевания. Проведенный в 2016 году метаанализ результатов лечения 2254 пациентов ИЛФ показал значительную эффективность пирфенидона (ингибитор синтеза факторов роста проколлагенов I и II) и нинтенадиба (ингибитор тирозинкиназы) в отношении улучшения сниженных показателей FVC (forced vital capacity — форсированной ЖЕЛ) в течение 12 месяцев. Выявлена неэффективность N-ацетилцистеина и развитие при его применении ряда нежелательных лекарственных реакций [24]. Сходные данные получены в метаанализе 2021 года, показавшие большую эффективность памревлумаба (человеческое моноклональное антитело, ингибирующее активность фактора роста соединительной ткани). Однако общую смертность снижал только пирфенидон [25]. Следует отметить, что нинтеданиб, эффективный также при лечении рака легкого, действует на те же пути, включая MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT, TGF- β , VEGF, Wnt [26], в которые вовлечены микроРНК (рибонуклеиновая кислота), ассоциированные с ИЛФ [27]. Современная терапия ИЛФ включает, помимо антифиброзных препаратов, ингибиторы протонной помпы, кислородотерапию и трансплантацию легких. В ряде случаев показана эффективность антибактериальных и противовирусных препаратов, в связи с ролью бактерий и вирусов в развитии ИЛФ. Обнаружено, например, что макролиды, обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами при ИЛФ, препятствуя выработке медиаторов иммунной системы [2].

Помимо фармацевтических препаратов, рассматривается также возможность применения традиционной медицины в терапии ИЛФ. В качестве потенциально многоцелевого перорального препарата для лечения ИЛФ предложена китайская фитотерапевтическая смесь (PRM — pulmonary rehabilitation mixture), которая используется десятилетиями. Фармакодинамические исследования показали, что PRM влияет на состояние эпителия, эндотелия, фибробластов, тромбоцитарный

фактор роста, toll-подобный рецептор-4, фактор роста фибробластов. В состав PRM входят 8 трав: корни астрагала, кодонопсиса, ландышника, псевдоженьшеня, анемаррены и солодки, луковицы рябчика Тунберга, плоды лимонника китайского [1]. Было показано воздействие компонентов зверобоя *Hypericum longistylum* на сигнальные пути TGF- β 1/Smad3, что говорит об их потенциальном применении для лечения ИЛФ [28]. Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) зеленого чая ингибирует агрегацию патологических структур SP-A2 за счет усиления нестабильности этого белка и активации его протеосомной деградации. Поэтому EGCG может стать препаратом в лечении ИЛФ [29].

Поскольку в развитии болезни важную роль играют генетические факторы, важным направлением является поиск путей воздействия на данные механизмы развития ИЛФ. Наиболее перспективно изучение роли эпигенетических факторов, поскольку они обратимы и могут быть скорректированы с помощью некодирующих РНК (нкРНК), которые сами являются потенциальными мишенями для воздействия. Примером может служить микроРНК miR-506, которая специфически связывается с РНК гена субъединицы p65 NF- κ B (ядерный фактор транскрипции генов апоптоза, клеточного цикла и иммунного ответа), подавляя его экспрессию. При ИЛФ уровни данной микроРНК значительно снижены, поэтому miR-506 может быть использована для ингибирования избыточной пролиферации клеток и воспаления в тканях легкого [30]. Еще в 2010 году была описана эффективность применения антисмысловых miR-21 у мышей с фиброзом легкого, индуцированным блеомицином. Эффект данных молекул также мог быть обусловлен подавлением пролиферации, поскольку усиленная экспрессия miR-21 характерна для злокачественных новообразований, а при ИЛФ способствует патологической активации фибробластов, которые синтезируют данную микроРНК. MiR-21 регулирует экспрессию Smad7 за счет влияния на TGF- β 1, что способствует гиперпродукции межклеточного матрикса [31].

Выявлена обратная корреляция экспрессии miR-708-3p с развитием фиброза легких, что говорит о потенциальном использовании данной микроРНК в лечении ИЛФ. Непосредственными мишенями для miR-708 являются транскрипты генов дезинтегрин и металлопротеиназы 17 (*ADAM17*). В эксперименте на животных показана терапевтическая эффективность данной микроРНК при фиброзе легких [32]. Антифибротическим действием обладает также miR-184, которая подавляет TGF β -индуцированные фиброзные процессы в легком и может быть рассмотрена для таргетной терапии ИЛФ [33]. Помимо микроРНК, в лечении ИЛФ могут быть использованы длинные нкРНК. Несмотря на то, что в клинических исследованиях было показано снижение экспрессии 1376 и повышение — 440 различных длинных нкРНК в плазме крови пациентов ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми, изменение уровней определенных из них наиболее специфично. К ним относится lncRNA AP003419.16, которая экспрессируется на самых высоких уровнях и активирует сигнальные пути TGF- β 1 [34]. Интерферирующая последовательность

Рисунок 4.
Схема использования специфических некодирующих РНК (нкРНК) в лечении идиопатического легочного фиброза

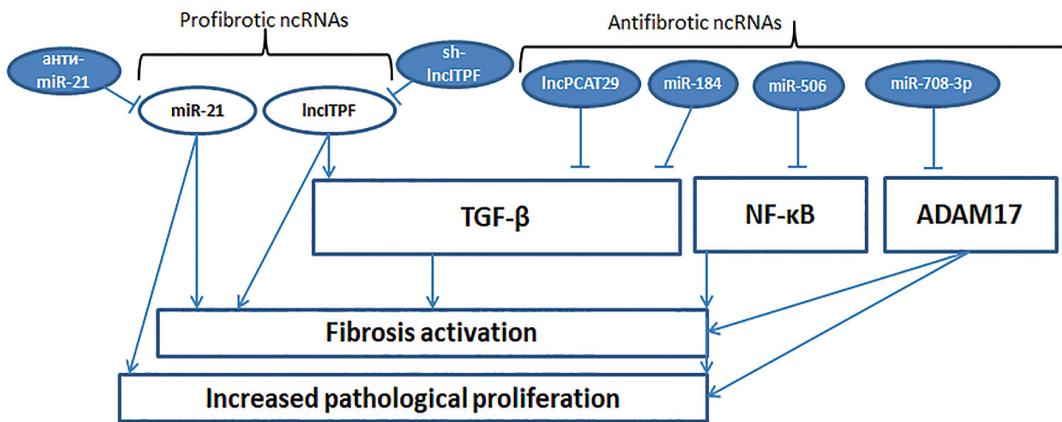
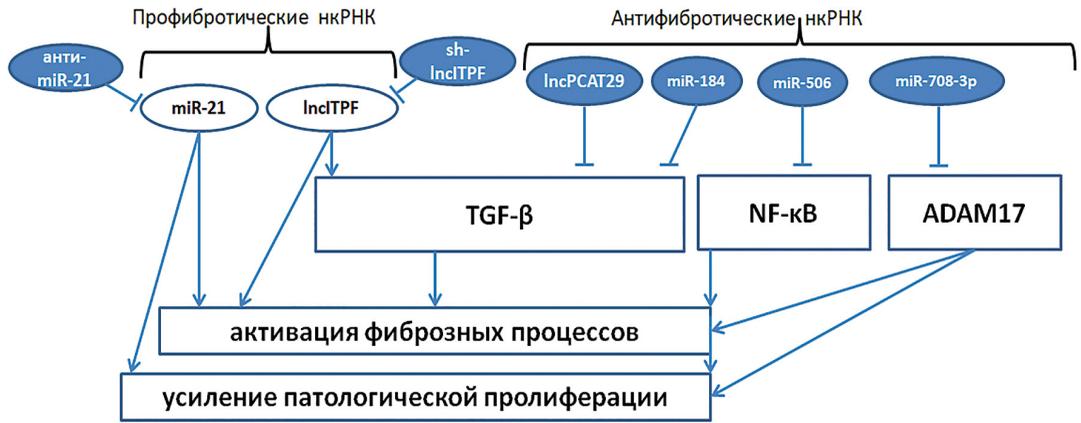


Figure 4.
Scheme for the use of specific non-coding RNAs (ncRNAs) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Таблица 1. Специфические для ИЛФ микроРНК
Table 1. IPF-specific miRNAs

МикроРНК (локализация гена)/ miRNAs (gene localization)	Характер изменения экспрессии при ИЛФ/ механизм влияния/ Expression changes specificity in IPF/ mechanism of influence	Автор/ Reference
miR-9-5p (5q14.3)	снижается / препятствует развитию фиброза decreases / prevents fibrosis	[38]
miR-27b (9q22.32)		
miR-153 (2q35)	снижается / подавляет TGF-β decreases / suppresses TGF-β	[33]
miR-184 (15q25.1)	снижается / подавляет TGF-β и p53 decreases / suppresses TGF-β and p53	
miR-326 (11q13.4)	снижается / препятствует развитию фиброза decreases / prevents fibrosis	[38]
miR-340 (5q35.3)	повышается/ воздействует на сигналинг MAPK increases / affects MAPK signaling	[41]
miR-374 (Xq13.2)	снижается / подавляет сигналинг mTOR, экспрессию MID1 убиквитинлигазы decreases / suppresses mTOR signaling, expression of MID1 ubiquitin ligase	[27, 42]
miR-424 (Xq26.3)	повышается / стимулирует фиброз increases / stimulates fibrosis	[38]
miR-487b (14q32.31)	повышается / подавляет экспрессию IL-33 increases / suppresses IL-33 expression	[36, 43]
miR-489 (7q21.3)	снижается / препятствует развитию фиброза decreases / prevents fibrosis	[38]
miR-493 (14q32.2)	повышается / ингибирует пути Wnt/B-catenin, Wnt/PCP, MEK/ERK, PI3K/AKT increases / inhibits Wnt/B-catenin, Wnt/PCP, MEK/ERK, PI3K/AKT pathways	[43, 44]
miR-630 (15q24.1)	снижается / регулирует экспрессию генов CDH2, VIM, EZH2, SOCS2, TFG, TLR4, Smad9, EP300 decreases / regulates CDH2, VIM, EZH2, SOCS2, TFG, TLR4, Smad9, EP300 gene expression	[45]
miR-1343 (11p13)	снижается / ингибирует рецепторы TGF-β decreases / inhibits TGF-β receptors	[40]

для профибротической lncITPF (участвующей в путях TGF β) была уже использована в клинике у пациентов с ИЛФ. Данный препарат, названный sh-lncITPF, на практике снижал индекс фиброза легкого [35]. Анти-фибротическая lncRNA PCAT29 (prostate cancer-associated transcript 29) подавляет TGF- β и может быть использована для воздействия на пути TGF- β при ИЛФ [36]. Таким образом, исследования нкРНК в развитии ИЛФ могут стать основой как для диагностики, так и для разработки более эффективных методов лечения заболевания (рис. 4).

МикроРНК в качестве потенциальных диагностических маркеров идиопатического легочного фиброза

Помимо описанных выше микроРНК, которые могут рассматриваться в качестве мишеней для таргетной терапии, у пациентов ИЛФ определено значительное изменение экспрессии miR-29, miR-21-5p, miR-92a-3p, miR-26a-5p, let-7d-5p [37]. При ИЛФ меняются уровни микроРНК, активирующих TGF- β (miR-424) и подавляющих его транскрипцию (miR-9-5p, miR-18a-5p, miR-26a, miR-27b, miR-101, miR-153, miR-326, miR-489, miR-1343) [38]. MiR-323a ингибирует как TGF- β , так и TGF- α сигнальные пути. Экспрессия данной микроРНК значительно снижена в ткани легкого пациентов ИЛФ [39]. Фибробласты ткани легкого пациентов с ИЛФ экспрессируют более низкие уровни miR-101 [40]. У пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровыми контролем меняются уровни множества специфических микроРНК, которые могут быть вовлечены в патогенез болезни. Выявлено 47 микроРНК участвующих в регуляции актинового цитоскелета, сигнальных путях TGF- β , Wnt, PI3K-Akt, Notch, HIF-1 и митоген-активируемой протеинкиназы [27]. Анализ научной литературы, представленной в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science показал, что изменения экспрессии многих из ассоциированных с ИЛФ микроРНК определяются также при других заболеваниях бронхолегочной системы, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Однако для ряда микроРНК характерно изменение экспрессии только при ИЛФ (таблица 1). Данные микроРНК могут быть использованы в качестве диагностических маркеров болезни, а также для разработки эффективной таргетной терапии ИЛФ.

Заключение

ИЛФ встречается в среднем с частотой 1:6500 населения. От 10 до 15% случаев заболевания являются аутосомно-доминантными моногенными болезнями, обусловленными мутациями в генах теломеразного комплекса (*TERC*, *TERT*, *RTEL*), сурфактанта (*SFTPC*), нуклеазы деаденирования (*PARN*) и муцина (*MUC5B*). Спорадические случаи ИЛФ ассоциированы с аллельными вариантами различных генов, продукты которых могут участвовать в патогенезе заболевания.

Доказана неэффективность лечения ИЛФ с помощью глюкокортикоидов и цитостатиков, которые могут усугубить течение заболевания и повышают риск смертности. Современными эффективными методами лечения, внедренными в клинику, являются назначение пирфенидона (ингибитора синтеза фактора роста проколлагенов), нинтенадиба (ингибитора тирозинкиназы) и памревлумаба (моноклонального антитела против фактора роста соединительной ткани). Перспективными методами лабораторной диагностики ИЛФ рассматриваются такие как определение уровней микроРНК, изменение экспрессии которых специфично только для данного заболевания. К ним относятся miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-374, miR-489, miR-630, miR-1343 (уровень снижается); miR-340, miR-424, miR-487b, miR-493 (уровень повышается). МикроРНК и длинные некодирующие РНК могут быть также использованы для разработки таргетной терапии ИЛФ.

Список литературы/Reference:

- Zhao J., Ren Y., Qu Y. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of pulmonary rehabilitation mixture for the treatment of pulmonary fibrosis. *Sci. Rep.* 2017; 7: 3458. doi: 10.1038/s41598-017-02774-1.
- Chioma O.S., Drake W.P. Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *Yale J. Biol. Med.* 2017; 90: 219-227.
- Thomas A.Q., Lane K., Phillips J. et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. 1; 165(9): 1322-8. doi: 10.1164/rccm.200112-1230C.
- Tsakiri K.D., Cronkrite J.T., Kuan P.J. et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007; 104(18): 7552-7. doi: 10.1073/pnas.0701009104.
- Fernandez B.A., Fox G., Bhatia R. et al. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir. Res.* 2012; 13:64. doi: 10.1186/1465-9921-13-64.
- Seibold M.A., Wise A., Speer M. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1503-12. doi: 10.1056/NEJMoa1013660.
- Stuart B.D., Choi J., Zaidi S. et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat. Genet.* 2015; 47: 512-517. doi: 10.1038/ng.3278.
- Gochuico B.R., Huizing M., Golas G.A. et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. *Mol. Med.* 2012; 18(1): 56-64. doi: 10.2119/molmed.2011.00198.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 810-816. doi: 10.1164/rccm.200602-1630C.
- Sheng G., Chen P., Wei Y. et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest.* 2020; 157(5): 1175-1187. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.032.
- Sgalla G., Iovene B., Clavello M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir. Res.* 2018; 19(1): 32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.
- Methot D.B., Leblanc E., Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2019; 155: 33-43. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.038.

13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 161: 646-64. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
14. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G., Anstrom K. et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(21): 1968-77. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Wyman A.E., Noor Z., Fischelevich R. et al. Sirtuin 7 is decreased in pulmonary fibrosis and regulates the fibrotic phenotype of lung fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017; 312: L945-L958. doi: 10.1152/ajplung.00473.2016.
16. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax.* 2004; 59(11): 977-80. doi: 10.1136/thx.2004.026336.
17. McKusick V.A., Fisher A.M. Congenital cystic disease of the lung with progressive pulmonary fibrosis and carcinomatosis. *Ann. Intern. Med.* 1958; 48: 774-90. doi: 10.7326/0003-4819-48-4-774.
18. Allen R.J., Guillen-Guio B., Oldham J.M. et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2020; 201(5): 564-574. doi: 10.1164/rccm.201905-1017OC.
19. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(4): 309-317. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6.
20. Lee M.G., Lee Y.H. A meta-analysis examining the association between the MUC5B rs35705950 T/G polymorphism and susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflamm. Res.* 2015; 64(6): 463-70. doi: 10.1007/s00011-015-0829-6.
21. Gulati S., Thannickal V.J. The Aging Lung and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357: 384-389. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.008. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.008.
22. Korthagen N.M., van Moorsel C.H., Kazemier K.M. et al. IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics.* 2012; 64: 371-377. doi: 10.1007/s00251-012-0604-6.
23. Fingerlin T.E., Zhang W., Yang I.V. et al. Genome-wide imputation study identifies novel HLA locus for pulmonary fibrosis and potential role for auto-immunity in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *BMC Genet.* 2016; 17(1): 74. doi: 10.1186/s12863-016-0377-2.
24. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 40: 95-103. doi: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
25. Martino E.D., Provenzani A., Vitulo P. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Nintedanib, and Pamrevlumab for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2021; 55(6): 723-731. doi: 10.1177/1060028020964451.
26. Landi C., Carleo A., Vantaggiato L. et al. Common molecular pathways targeted by nintedanib in cancer and IPF: A bioinformatic study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 64: 101941. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101941.
27. Yang G., Yang L., Wang W. et al. Discovery and validation of extracellular/ circulating microRNAs during idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Gene.* 2015; 562: 138-44. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.065.
28. Li X., Liu S., Zhai Y. et al. In vitro screening for compounds from *Hypericum longistylum* with anti-pulmonary fibrosis activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019; 29: 126695. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126695.
29. Quan Y., Li L., Dong L. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits aggregation of pulmonary fibrosis associated mutant surfactant protein A2 via a proteasomal degradation pathway. *Int. J. Biochem. Cel. Biol.* 2019; 116: 105612. doi: 10.1016/j.biocel.2019.105612.
30. Zhu M., An Y., Zhang X. et al. Experimental pulmonary fibrosis was suppressed by microRNA-506 through NF-kappa-mediated apoptosis and inflammation. *Cell. Tissue Res.* 2019; 378: 255-265. doi: 10.1007/s00441-019-03054-2.
31. Liu G., Friggeri A., Yang Y. et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010; 207(8): 1589-97. doi: 10.1084/jem.20100035.
32. Liu B., Li R., Zhang J. et al. MicroRNA-708-3p as a potential therapeutic target via the ADAM17-GATA/STAT3 axis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp. Mol. Med.* 2018; 50(3): e465. doi: 10.1038/emmm.2017.311.
33. Li J., Pan C., Tang C. et al. miR-184 targets TP63 to block idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting proliferation and epithelial-mesenchymal transition of airway epithelial cells. *Lab Invest.* 2021; 101(2): 142-154. doi: 10.1038/s41374-020-00487-0.
34. Hao X., Du Y., Qian L. et al. Upregulation of long noncoding RNA AP003419.16 predicts high risk of aging-associated idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6): 8085-8091. doi: 10.3892/mmr.2017.7607.
35. Song X., Xu P., Meng C. et al. lncITPF Promotes Pulmonary Fibrosis by Targeting hnRNP-L Depending on Its Host Gene ITGEB1. *Mol. Ther.* 2019; 27(2): 380-93. doi: 10.1016/j.yymthe.2018.08.026.
36. Liu H.C., Liao Y., Liu C.Q. miR-487b mitigates allergic rhinitis through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22(23): 8076-8083. doi: 10.26355/eurrev_201812_16497.
37. Bagnato G., Roberts W.N., Roman J., Gangemi S. A systematic review of overlapping microRNA patterns in systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26: pii: 160125. doi: 10.1183/16000617.0125-2016.
38. Kang H. Role of MicroRNAs in TGF- β Signaling Pathway-Mediated Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: pii: E2527. doi: 10.3390/ijms18122527.
39. Ge L., Habel D.M., Hansbro P.M. et al. miR-323a-3p regulates lung fibrosis by targeting multiple profibrotic pathways. *JCI Insight.* 2016; 1(20): e90301. doi: 10.1172/jci.insight.90301.
40. Huang C., Xiao X., Yang Y. et al. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation. *J. Biol. Chem.* 2017; 292: 16420-16439. doi: 10.1074/jbc.M117.805747.
41. Wei Y.Q., Guo Y.F., Yang S.M. et al. MiR-340-5p mitigates the proliferation and activation of fibroblast in lung fibrosis by targeting TGF- β /p38/ATF1 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(11): 6252-61. doi: 10.26355/eurrev_202006_21523.
42. Unterbruner K., Matthes F., Schilling J. et al. MicroRNAs miR-19, miR-340, miR-374 and miR-542 regulate MID1 protein expression. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190437. doi: 10.1371/journal.pone.0190437.
43. Zhang Y.F., Gu L.N., Qi J. et al. Construction of potential idiopathic pulmonary fibrosis related microRNA and messenger RNA regulatory network. *Chin. Med. J. (Engl).* 2021; 134(5): 584-86. doi: 10.1097/CM9.0000000000001276.
44. Huang L., Huang L., Li Z., Wei Q. Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential of miR-493 in Cancer. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2019; 29(6): 521-528. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019030056.
45. Li R., Wang Y., Song X. et al. Potential regulatory role of circular RNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42: 3256-68. doi: 10.3892/ijmm.2018.3892.