



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-405-418

УДК 616.24-002.155-056.43-07-085

EDN: LYHBFO



Е.Е. Архангельская¹, С.В. Лямина², Е.О. Кожевникова²,
И.В. Козлова¹, Т.Г. Шаповалова¹, Г.Л. Юренев²

¹— ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

²— ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Саратов, Россия

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

E.E. Arkhangel'skaya¹, S.V. Lyamina², E.O. Kozhevnikova²,
I.V. Kozlova¹, T.G. Shapovalova¹, G.L. Yurenev²

¹— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

²— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Hypersensitive Pneumonitis: A Fresh View on The Role of Genetic and Epigenetic Factors in The Development and Course of Diseases

Резюме

Учитывая повсеместно прогрессирующий характер и неблагоприятный прогноз, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), особенно такие часто встречающиеся варианты, как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и гиперсенситивный пневмонит (ГП), оправданно привлекают значительное внимание клиницистов и ученых по всему миру. В последние годы все большую актуальность приобретает необходимость углубленного изучения клинических и патогенетических особенностей ИЗЛ, совершенствование существующих и разработка новых эффективных персонализированных подходов тактики ведения этой категории пациентов, на основе наиболее перспективных мишеней воздействия, среди которых все более активно рассматриваются генетические и эпигенетические варианты. Авторами проведен нарративный, описательный обзор литературы, направленный на систематизацию данных об основных известных генетических и эпигенетических механизмах, вовлеченных в патогенез и формирование специфических клинических проявлений ИЛФ и ГП. Отдельно выделены мутации в генах, кодирующих теломеразы, синтез факторов фиброгенеза, полиморфизмы генов муцина, сурфактанта легких, основные эпигенетические изменения, вовлеченные в процессы фиброгенеза. Проанализированы перспективы генетических и эпигенетических исследований для новых фармакологических подходов и мониторинга эффекта уже доступных методов лечения. Поиск литературных источников проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka и РИНЦ, по ключевым словам, «интерстициальные заболевания легких», «идиопатический легочный фиброз», «гиперсенситивный пневмонит», «семейный легочный фиброз», «генетический», «эпигенетический», «прецизионная диагностика», «терапия» с глубиной поиска 20 лет.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, гиперсенситивный пневмонит, семейный легочный фиброз, генетический, эпигенетический, MUC5B, TERT, теломеры, сурфактант, терапия

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 22.08.2024 г.

Одобрена рецензентом 23.09.2024 г.

Принята к публикации 14.10.2024 г.

Для цитирования: Архангельская Е.Е., Лямина С.В., Кожевникова Е.О. и др. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 405-418. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-405-418. EDN: LYHBF0

Abstract

Given their ubiquitous progressive nature and unfavorable prognosis, interstitial lung diseases (ILD), especially such common variants as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP), rightly attract considerable attention from clinicians and scientists worldwide. In recent years, the need for an in-depth study of the clinical and pathogenetic features of ILD, improvement of existing approaches and development of effective personalized approaches to the management of this category of patients, based on the most promising targets of action, among which genetic and epigenetic variants are increasingly being considered, has become increasingly important. The authors conducted a non-systematic, descriptive review of the literature aimed at systematizing data on the main known genetic and epigenetic mechanisms involved in the pathogenesis and formation of specific clinical manifestations of IPF and HP. Mutations in genes encoding telomerase, synthesis of fibrogenesis factors, polymorphisms of mucin genes, lung surfactant are highlighted separately, and the main epigenetic changes involved in fibrogenesis processes are highlighted separately. Prospects of genetic and epigenetic studies for new pharmacological approaches and monitoring the effect of already available treatment methods are analyzed. The search for literature sources was conducted in the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and RSCI databases by the keywords "interstitial lung diseases", "idiopathic pulmonary fibrosis", "hypersensitivity pneumonitis", "familial pulmonary fibrosis", "genetic", "epigenetic", "precision diagnostics", "therapy" with a search depth of 20 years.

Key words: *interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, familial pulmonary fibrosis, genetic, epigenetic, MUC5B, TERT, telomeres, surfactant, therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.08.2024

Reviewer approved 23.09.2024

Accepted for publication on 14.10.2024

For citation: Arkhangelskaya E.E., Lyamina S.V., Kozhevnikova E.O. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Hypersensitive Pneumonitis: A Fresh View on The Role of Genetic and Epigenetic Factors in The Development and Course of Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 405-418. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-405-418. EDN: LYHBF0

ГП — гиперсенситивный пневмонит, ГЦХ — гистцитоз Х, ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, КОП — криптогенная organizing пневмония, ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз, ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония, ЛФ — легочный фиброз, НИП — неспецифическая интерстициальная пневмония, ОИП — острая интерстициальная пневмония, РБ — респираторный бронхит, РБ ИЗЛ — респираторный бронхит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, СЛФ — семейные случаи идиопатического легочного фиброза, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ФНСИП — фиброзный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, АЕ2 — клетки альвеолярного эпителия II типа, ЕСМ — внеклеточный матрикс, ЕМТ — эпителиально-мезенхимальный переход, FGFR — фактора роста фибробластов, GWAS — общегеномные ассоциативные исследования, НАТ — гистонацетилазы, HDAC — гистондеацетилазы, HDACi — ингибиторы гистондеацетилаз, HDM — гистондеметилазы, HLA — основной комплекс гистосовместимости, HMT — гистонметилтрансферазы, IL — интерлейкин, NGS — секвенирование нового поколения, PDGFR — фактора роста тромбоцитов, siRNA — малые интерферирующие РНК, SNP — однонуклеотидные полиморфизмы, SP — легочный сурфактант, SP-A — сурфактант легких А, SP-D — сурфактанта легких D, TGF- β — фактора роста опухоли — бета, TLR — Toll-подобные рецепторы, VEGFR — фактора роста эндотелия сосудов

Введение

Сегодня под термином интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) объединяют гетерогенную группу заболеваний легких, характеризующихся наличием неинфекционных инфильтратов, чаще всего в легочном интерстиции и альвеолах, которые в некоторых случаях проявляются в виде изменений легочного рисунка и необратимого фиброза. К настоящему времени известно более 200 нозологических форм ИЗЛ, на долю которых приходится свыше 15% в структуре легочных заболеваний [2]. Морфологически интерстициальный фиброз легочной ткани характеризуется прогрессирующей заменой легочной ткани фиброзно-рубцовой тканью

из-за чрезмерного высвобождения коллагена мезенхимальными клетками, миофибробластами. Этот процесс со временем изменяет архитектуру и функцию органа, что, в сочетании с сопутствующим аутоиммунным воспалением в интерстиции легких, способствует развитию выраженной дыхательной недостаточности, постепенно прогрессирующей по мере распространения воспалительного процесса и нарастания фиброзных изменений в легких [2], приводя к значительной доле неблагоприятных в клиническом и прогностическом плане эффектов [8]. Особенности вариантов течения и исход заболевания в значительной степени определяются конкретными нозологическими формами ИЗЛ,

что диктует необходимость максимально ранней верификации и прогнозирования течения заболевания (рис. 1).

Так, сегодня выделяют группу ИЗЛ с известными причинами, в которую включены ГП, связанный с воздействиями различных органических (споры плесени, аэрозольный птичий помет, нетуберкулезные микобактерии и др.) и неорганических веществ (диоксид кремния, асбест, пыль угольных шахт, бериллий и твердые металлы), а также ряда лекарственных препаратов. Также в эту же группу относят ИЗЛ, сформировавшиеся на фоне системных аутоиммунных ревматических

заболеваний [8, 42]. Новая классификация хронического ГП предполагает выделение нефибротического и фибротического вариантов. Последний, в свою очередь, по клинико-функциональным и визуализирующим признакам может быть непрогрессирующим и прогрессирующим [3]. Описаны варианты ИЗЛ с развитием прогрессирующего фиброза, индуцированного лекарствами, например, амиодароном [8], а также у пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией [41]. Среди ИЗЛ с неизвестной этиологией, или идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), также выделяют подгруппу с хроническим фиброзным

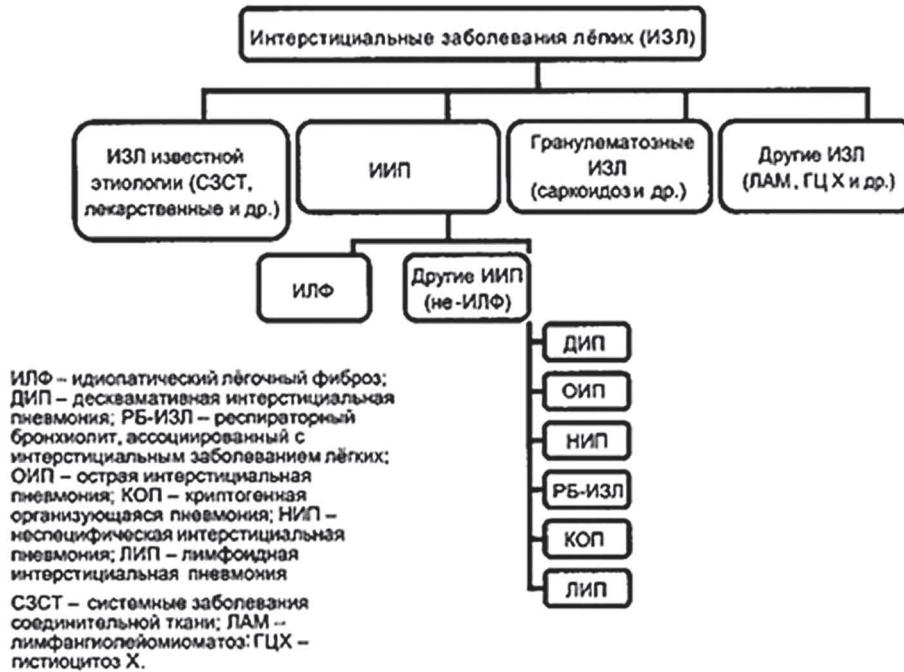


Рисунок 1. Классификация ИЗЛ

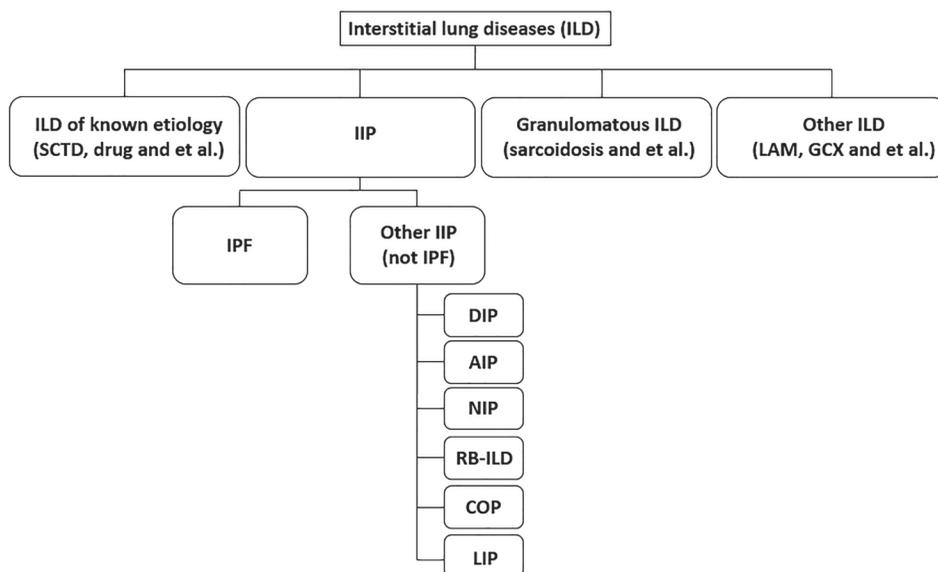


Figure 1. Classification of ILD

Note. ILD — interstitial lung diseases, IPF — idiopathic pulmonary fibrosis, IIP — idiopathic interstitial pneumonia, DIP — desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD — respiratory bronchitis associated with interstitial lung disease, AIP- acute interstitial pneumonia, COP — cryptogenic organizing pneumonia, NIP — non-specific interstitial pneumonia, LIP — lymphoid interstitial pneumonia, SCTD — systemic connective tissue diseases, LAM — lymphangioleiomyomatosis, GCX — histiocytosis X

рентгено-морфологическим паттерном, в которую включены обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и фиброзный тип неспецифической интерстициальной пневмонии (ФНСИП). Ярким представителем ИЗЛ с рентгено-морфологическим паттерном ОИП является ИЛФ, для которого характерно прогрессирование в 100 % случаев. Для сравнения, в случае ФНСИП прогрессирование отмечается лишь в 65 % случаев. Большинство случаев ИИП являются спорадическими, однако согласно современным представлениям, генетическая предрасположенность может играть существенную роль не только в манифестации, но и в варианте течения ИЗЛ [3, 8, 42].

Учитывая повсеместно прогрессирующий характер и неблагоприятный прогноз, ИЗЛ оправданно привлекают значительное внимание ученых и клиницистов по всему миру. Распространенность ИЗЛ колеблется от 0,63 до 7,6 на 100 000 человек в США и Европе [45, 47] со значительным увеличением по мере старения населения. По результатам недавнего исследования с использованием данных о глобальном бремени болезней, показано, что ИЗЛ способствовали развитию 0,26 % смертности от всех причин в 2017 г., а количество потерянных лет жизни, связанных с ИЗЛ, увеличилось на 86 % за последние два десятилетия [14]. По данным ВОЗ, социальные потери от ИЗЛ до пандемии COVID-19, были сопоставимы с таковыми от рака легких [10].

Учитывая высокий уровень инвалидизации и смерти лиц трудоспособного возраста вследствие прогрессирования течения ИЗЛ и развития необратимого фиброза легочной ткани при необходимости максимального здоровьесбережения на фоне существующих демографических вызовов в Российской Федерации, в последние годы все большую актуальность приобретает необходимость углубленного изучения клинических и патогенетических особенностей ИЗЛ, совершенствование существующих и разработка эффективных подходов тактики ведения этой категории пациентов [4, 44]. Тем не менее, несмотря на ряд достижений в понимании патогенетических механизмов заболевания, остается окончательно неизученным генез заболеваний данной группы, при очевидном понимании его многокомпонентности и сочетания эффектов генетических и эпигенетических факторов.

Современный взгляд на патогенез заболеваний группы ИЗЛ

Ученые и клиницисты в развитии ИЛФ и ГП сегодня активно обсуждают роль генетической предрасположенности [53], факторов окружающей среды [58] и изменений, связанных с ускоренным старением [22], которые совокупно приводят к сложному эпигенетическому перепрограммированию, способствующему aberrантной активации эпителиальных клеток. При активации эпителиальные клетки секретируют множество медиаторов, способствующих миграции, пролиферации и активации фибробластов и миофибробластов. Эти клетки устойчивы к апоптотическим механизмам

и продолжают секретировать компоненты внеклеточного матрикса [36]. Внеклеточный матрикс, в свою очередь, является резервуаром целого ряда факторов роста, вовлеченных в реализацию механизмов положительной обратной связи и являющихся компонентами перекрестных сигнальных путей, что дополнительно способствует неуклонному ремоделированию ткани легких и прогрессированию фиброза [36].

Патологическим результатом является замена нормального эластичного внеклеточного матрикса легких измененным, богатым фибриллярным коллагеном [61].

В целом, гетерогенные генетические варианты могут способствовать развитию измененной бронхолегочной ткани, которая становится более восприимчивой к рецидивирующим микрповреждениям под воздействием различных потенциальных факторов окружающей среды.

Данный обзор посвящен анализу результатов современных генетических и эпигенетических исследований, выполненных у пациентов с ИЛФ и ГП, который позволит определить потенциальные мишени для таргетных воздействий на характер течения и исходы у пациентов с ИЗЛ, наиболее часто встречающимися в практике врача пульмонолога, такими как ИЛФ и ГП.

Генетические факторы развития ИЛФ и ГП

На сегодняшний день у пациентов с ИЛФ было проведено три общегеномных ассоциативных исследования (GWAS), в ходе которых были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в ряде локусов, ассоциированных с предрасположенностью к ИЛФ [19, 38]. Эти варианты включали мутации в гене *MUC5B* [35, 48, 54]; в генах, связанных с функцией врожденного иммунитета (*TOLLIP*, *TLR3*, *IL1RN*, *IL8*, *TGFB1*) [22, 40] и барьерной функцией эпителия (*DSP*, *DPP9*) [4, 22] а также в генах, поддерживающих целостность теломер (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*, *TINF2*, *DKC1*, *RTEL1*, *PARN*) [6, 13, 29, 31, 57], выработку сурфактанта (*SFTPC*, *SFTPA2*, *ABCA3*) [23, 38] и регуляцию клеточного цикла (*KIF15*, *MAD1L1*, *CDKN1A*) [7, 42] (рис. 2).

Так, SNP rs35705950 в промоторной области гена мутация 5В (*MUC5B*) был впервые идентифицирован еще в 2011 году в ходе исследования общегеномных связей и ассоциирован с 7-кратным увеличением риска развития ИЛФ [37]. С 2011 г. этот SNP в гене *MUC5B* был подтвержден в многочисленных независимых исследованиях и до сих пор считается наиболее значительным фактором риска, ассоциированным с развитием ИЛФ [23, 43, 48, 54]. Также рядом авторов сообщалось о парадоксальном преимуществе выживаемости пациентов с ИЛФ, которые являются гетерозиготными носителями минорного аллеля этого гена, по сравнению с пациентами без него [7, 19]. Однако, в других выборках пациентов с ИЗЛ было продемонстрировано, что тот же вариант мутации приводит к худшей выживаемости при интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками и тенденции к худшей выживаемости при ИЗЛ, ассоциированном с заболеванием соединительной ткани и хроническим ГП [5, 35].

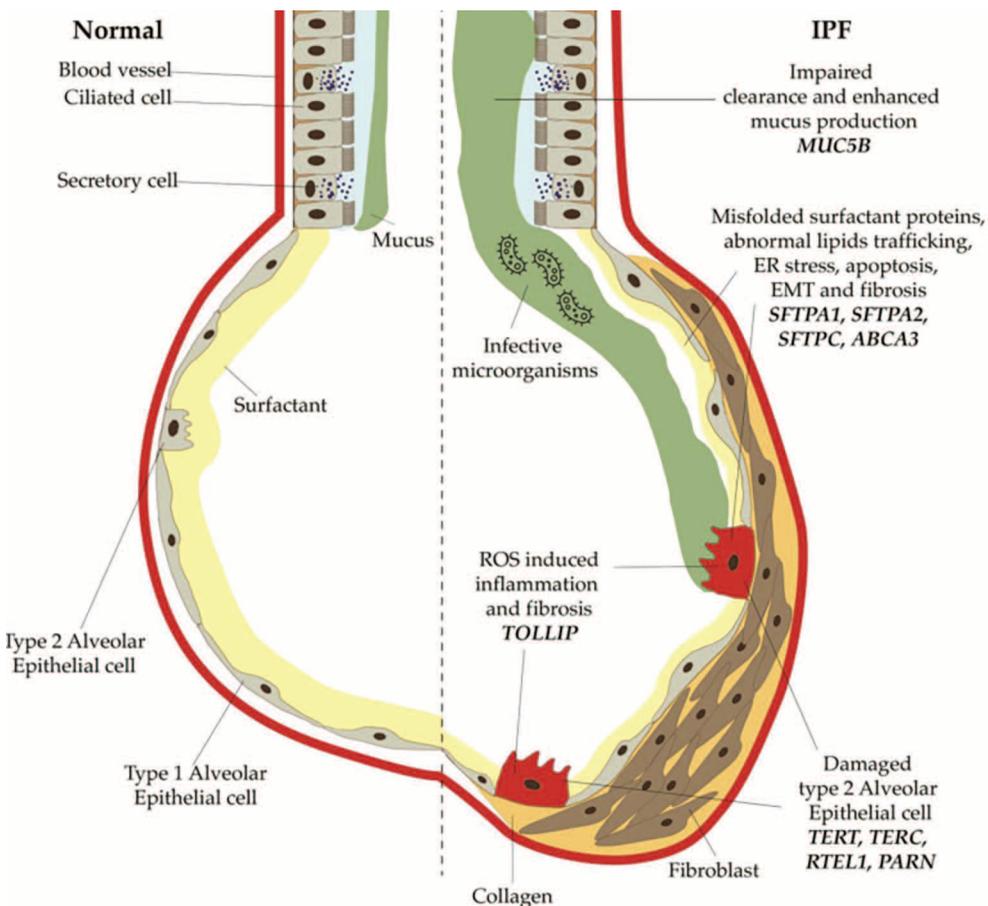
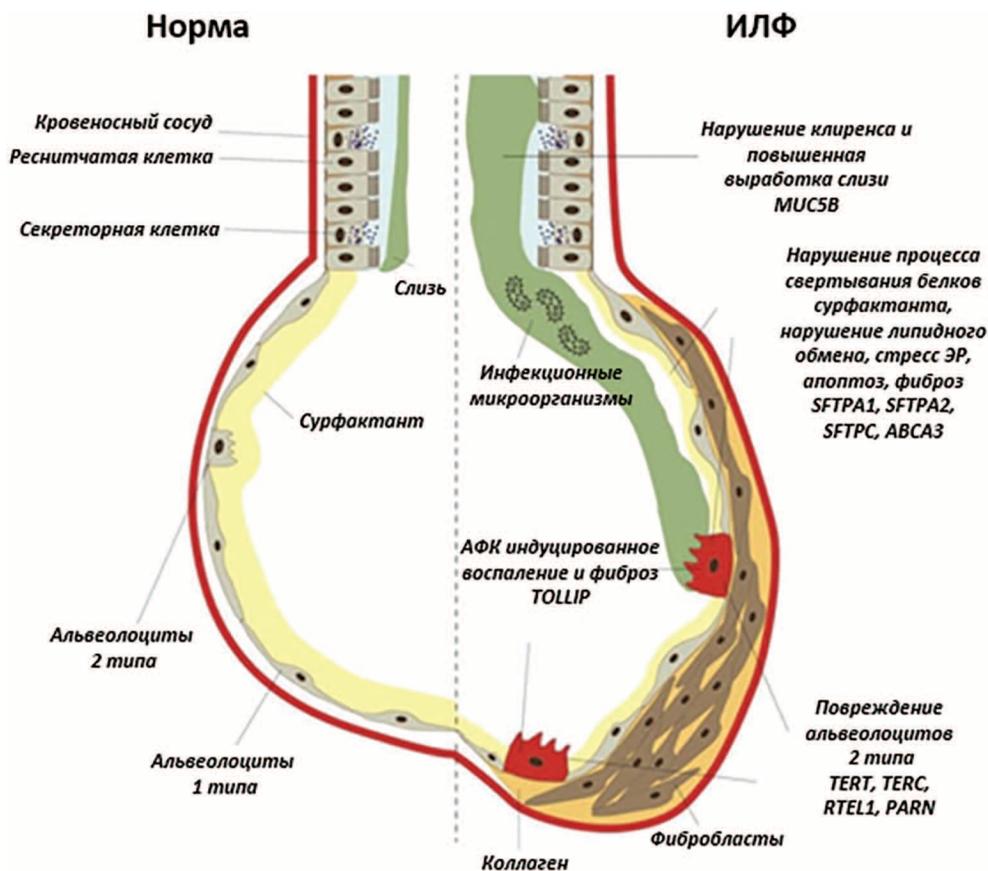


Рисунок 2. Ключевые профиброзные механизмы, вторичные по отношению к мутациям или полиморфизмам в генах теломераз, поверхностно-активных белков, муцина 5В.

Примечание. Мутации в *TERT*, *TERC*, *PARN* и *RTEL1* снижают активность теломеразы, что приводит к усилению укорочения теломер. *SFTPC*, *SFTPA1*, *SFTPA2*, *ABCA3* участвуют в модуляции и стабилизации натяжения альвеолярного сурфактанта; при изменении они могут вызывать повышенный стресс эндоплазматического ретикулума, что в конечном итоге приводит к эпителиально-мезенхимальным переходам и апоптозу альвеолоцитов II типа. Полиморфизмы в гене *MUC5B* ответственны за мукоцилиарную дисфункцию с нарушением клиренса и повышенной выработкой слизи, что predisposes к избыточному бактериальному росту и инфекциям [63, изменен].

Figure 2. Key profibrotic mechanisms secondary to mutations or polymorphisms in the genes of telomerase, surfactant proteins, mucin 5B.

Note. Mutations in *TERT*, *TERC*, *PARN* and *RTEL1* reduce telomerase activity, which leads to increased telomere shortening. *SFTPC*, *SFTPA1*, *SFTPA2*, *ABCA3* are involved in the modulation and stabilization of alveolar surfactant tension; when altered, they can cause increased endoplasmic reticulum stress, which ultimately leads to epithelial-mesenchymal transitions and apoptosis of type II alveolar cells. Polymorphisms in the *MUC5B* gene are responsible for mucociliary dysfunction with impaired clearance and increased mucus production, predisposing to bacterial overgrowth and infection [63, modified].

В 2013 году в рамках того же общегеномного ассоциативного исследования GWAS были выявлены SNP еще двух генов, связанных с межклеточной адгезией — *DSP* (десмоплакин) и *DPP9* (дипептидилпептидаза 9), ассоциированных с ИЛФ [19]. Было показано, что мутации, приводящие к потере функции в других десмосомных генах, включая *DSG1*, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов и способствуют привлечению фагоцитов [22, 37]. Цитокины, которые вырабатываются как поврежденными эпителиальными клетками, так и активированными альвеолярными клетками, в том числе, такие цитокины, как *IL-1 β* , *IL-6* и *IL-8*, усиливают этот процесс циклического повреждения [38]. Вследствие этого, эпителиальный слой альвеол утрачивает барьерную функцию как в связи с генетической предрасположенностью, так и вследствие усиленных воспалительных сигналов.

Также рядом авторов было продемонстрировано, что при ИЛФ имеет место нарушение регуляции передачи сигналов семейства аутовоспалительных Toll-подобных рецепторов как связующего звена между врожденным и адаптивным иммунным ответом [23, 38]. Было идентифицировано 10 функциональных рецепторов TLR, которые имеют отчетливые ассоциации рецептор-лиганд, при этом они локализируются либо на клеточной мембране (TLR1, 2, 4, 5, 6), либо в эндосомальных компартментах (TLR3, 7, 8, 9) для распознавания различных внеклеточных и внутриклеточных сигналов соответственно [42]. Варианты генетического риска, влияющие на передачу сигналов семейства TLR, связанных с ИЛФ, представлены ниже (рис. 3).

В 2013 году, по данным GWAS, были выявлены еще три распространенных SNP (*rs111521887*, *rs5743894*, *rs574389*) гена белка, взаимодействующего с Toll-подобными рецепторами (*TOLLIP*), которые были связаны с высоким риском развития ИЛФ, при этом один из них (*rs5743894*) также был ассоциирован с повышенной смертностью у лиц с этим заболеванием [19]. Известно, что *TOLLIP* экспрессируется преимущественно в альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках. Каждый из выявленных SNP был связан со снижением экспрессии мРНК *TOLLIP* на 20-50% [19]. Поскольку *TOLLIP* и *MUC5B* являются смежными генами в области хромосомы 11p15.5, то имеются противоречивые данные относительно того, находятся ли их варианты в неравновесном сцеплении или обеспечивают независимые ассоциации для риска развития ИЛФ [18, 35, 43, 48]. Тем не менее, их экспрессия была повышена в клетках эпителия при ИЛФ, что, возможно, было обусловлено и длительным воздействием патогенов [16, 24, 25, 39, 40, 43, 52].

Неотъемлемой частью нормального функционирования легких человека и предотвращения коллапса альвеол при дыхании является легочный сурфактант (surfactant protein, SP). Хорошо известно, что сурфактант легких представляет собой богатый фосфолипидами субстрат, вырабатываемый в дистальных отделах дыхательных путей, альвеолоцитами. Примерно 10% сурфактанта состоит из белков, которые вырабатываются и секреторируются клетками альвеолярного эпителия II типа (AE2) и терминальными секреторными

клетками дыхательных путей [8, 42]. Фракции сурфактанта легких A (SP-A) и D (SP-D) являются членами особого семейства врожденных иммунных белков, называемых коллектинами, названных в честь кальций-связывающего С-концевого лектинового домена, который распознает соответствующие рецепторы на поверхности патогенных микроорганизмов [23, 38]. Было показано, что SP-A и SP-D опсонизируют распространенные бактериальные и вирусные патогены и усиливают фагоцитарное уничтожение врожденными иммунными клетками, такими как макрофаги и нейтрофилы. Редкие SNP в двух смежных генах, кодирующих SP-A, *SFTPA1* и *SFTPA2*, были описаны в нескольких случаях семейного ЛФ [4, 33]. Хотя роль, которую эти и другие SNP, связанные с сурфактантом, играют в развитии спорадического ИЛФ, остается неясной. Рядом авторов сообщалось, что у пациентов с ИЛФ концентрация SP-A в бронхоальвеолярном лаваже была снижена по сравнению со здоровыми пациентами, при этом уровни SP-A обратно пропорционально коррелируют с выживаемостью пациентов [7, 38].

В отличие от ИЛФ, у пациентов с ГП не проводилось каких-либо глобальных общегеномных GWAS исследований, но в ряде работ с таргетным генотипированием был выявлен ряд генов, ответственных за повышенную восприимчивость к этому заболеванию с неблагоприятным исходом. Так, например, было выполнено исследование с целью таргетного выявления SNP в генах основного комплекса гистосовместимости (HLA) [18]. Так, в гене *HLA-DRB1* у пациентов с ГП был выявлен ряд SNP, связанных с переносчиком определенных антигенов и продукцией фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [18].

V. Ley с соавт. показали, что SNP промотора *MUC5B*, связанный с предрасположенностью к развитию ИЛФ, присутствует у значительно более высокой доли пациентов с ГП по сравнению со здоровой контрольной группой [35]. Однако, в отличие от пациентов с ИЛФ, последнее было ассоциировано с повышенным риском смертности у пациентов с ГП, хотя сила этой ассоциации варьировала в разных когортах.

В исследовании GWAS были идентифицированы полиморфизмы генов, которые могут влиять на восприимчивость к ИЛФ. Так, транскриптомный анализ РНК, выделенной из легочной ткани и периферической крови, выявил экспрессии генов, вовлеченных в патогенез и исходы ИЛФ и ГП. Эти исследования показали, что в то время как у пациентов с ИЛФ наблюдалась повышенная регуляция генов, участвующих в ремоделировании тканей, апоптозе и передаче сигналов фибробластами, у пациентов с ГП наблюдалась повышенная регуляция генов, важных для иммунологической функции, включая те, которые передают сигналы Т-клетками, и другие, связанные с функцией главного комплекса гистосовместимости [38].

Последующие транскриптомные исследования с использованием образцов легких и периферической крови пациентов с ИЛФ подтвердили роль генов, участвующих в повреждении и ремоделировании альвеолярного эпителия, то есть в патогенезе ИЛФ [23].

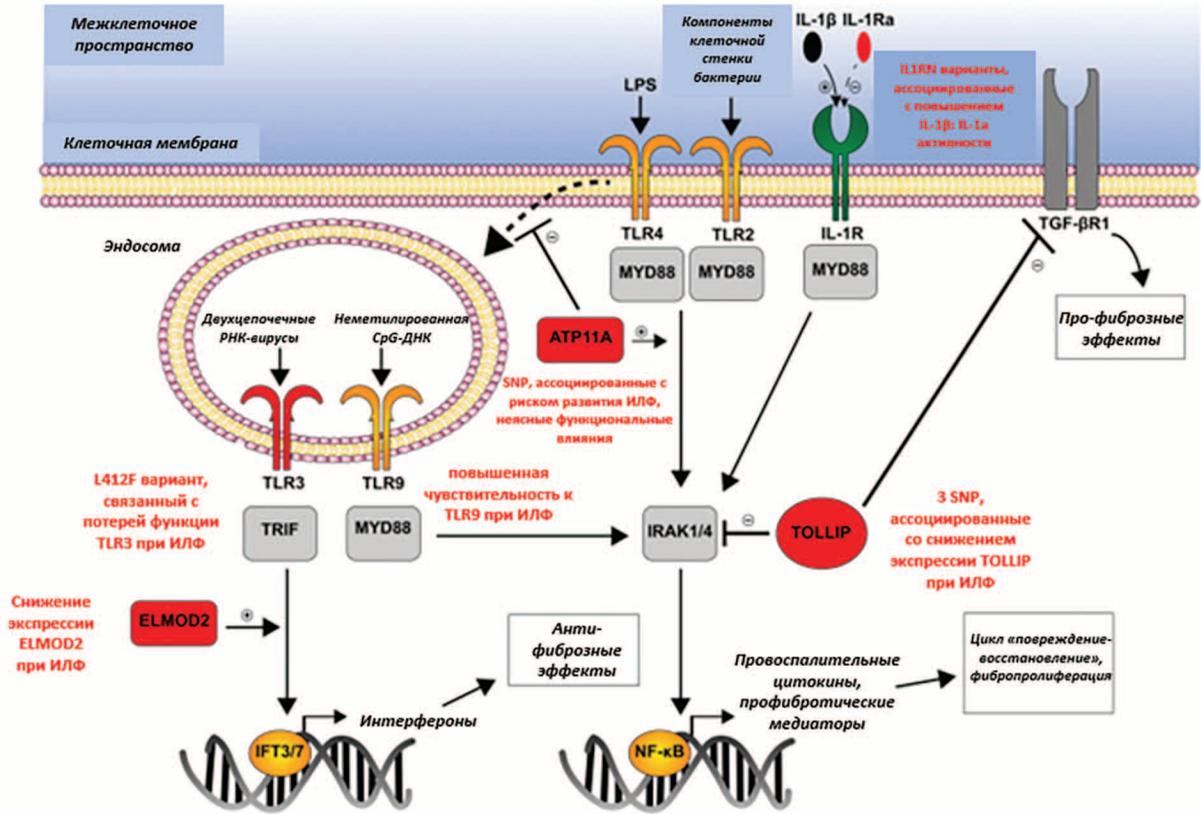


Рисунок 3. Про-фиброзная передача сигналов TLR [36, изменен].

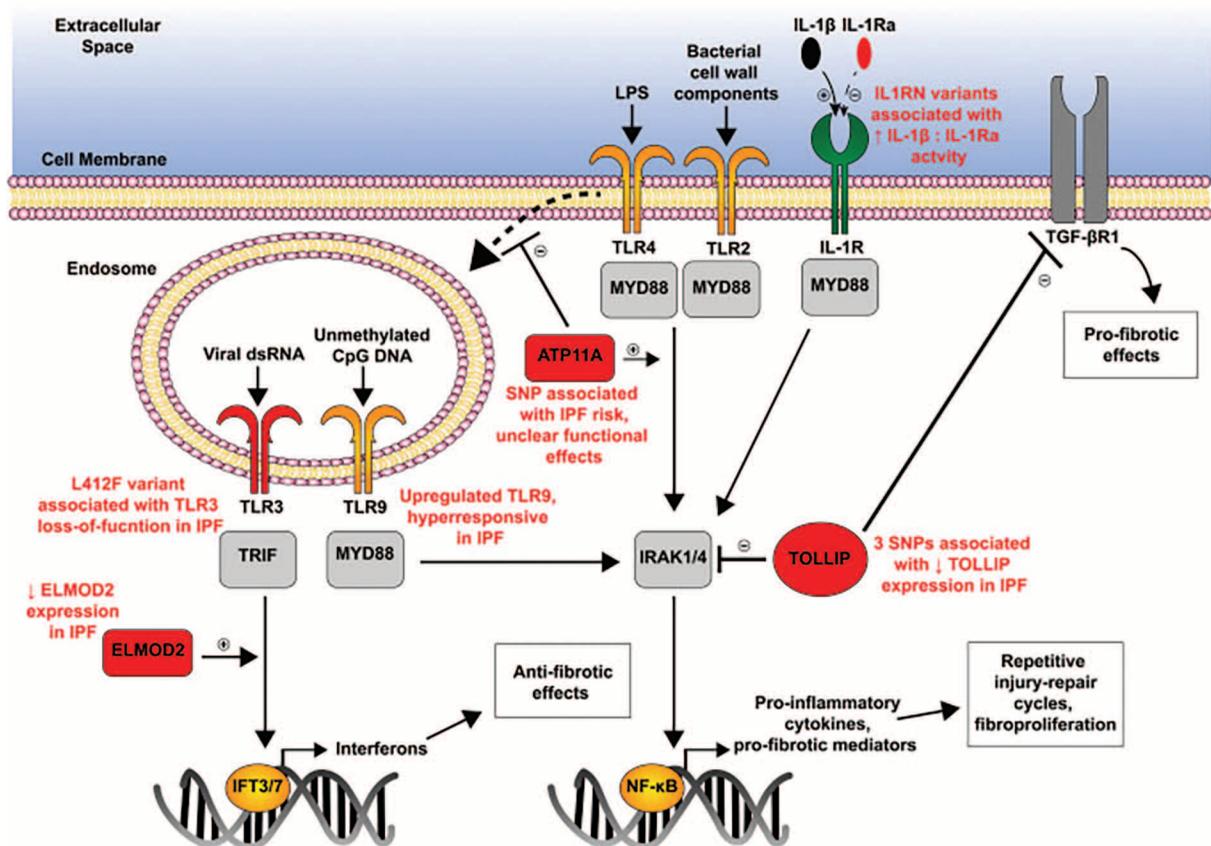


Figure 3. Pro-fibrous transmission of TLR signals [36, changed].

Из дополнительных критериев дифференциации ИЛФ от других форм ИЗЛ с целью разработки инструмента геномного прогнозирования выживаемости пациентов на основе данных периферической крови был использован транскриптомный анализ. Применяя двухэтапный многоцентровый подход к определению и валидации, J.D. Herazo-Maya с соавт. идентифицировали генную сигнатуру, состоящую из 52-х дифференциально экспрессируемых генов, которая может эффективно классифицировать пациентов с высоким или низким риском смертности в течение 4-летнего периода наблюдения. Эта генная сигнатура имела сходные характеристики эффективности тестирования с валидированной моделью клинического прогнозирования [23] и значительно улучшила существующую клиническую модель. Затем эти исследователи подтвердили эту сигнатуру из 52-х генов в 6 центрах в США и Европе. Было показано, что начало антифиброзной терапии связано с благоприятной модуляцией сигнатуры гена. Многие из дифференциально экспрессируемых генов, идентифицированных с помощью этого подхода, имеют решающее значение для иммунологической активации. Предполагается, что нарушение регуляции иммунного ответа может в значительной степени способствовать прогрессированию течения ИЛФ [50].

Изучение больших семей с несколькими пораженными членами привело к открытию множества генов, связанных с моногенетическими формами семейных случаев ИЛФ (СЛФ) и улучшило наше понимание генетических основ данной формы ИЗЛ. На сегодняшний день известно семь генов, связанных с теломерами, которые были вовлечены в развитие СЛФ у взрослых (*TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*, *TINF2*, *DKC1*) [15, 33, 42, 59]. Патогенные варианты генов, связанных с теломерами, связаны с чрезвычайно короткой, с поправкой на возраст, их длиной, и предрасполагают к мультисистемной органной дисфункции, включая ЛФ, дисфункцию печени и недостаточность костного мозга [50].

Патогенные варианты, связанные с теломерами, обнаружены у ~30% всех родственников СЛФ, причем *TERT* является наиболее часто поражаемым геном и составляет до 20% СЛФ [40, 50]. Наследование патогенного варианта, связанного с теломерами, создает значительный риск развития ИЗЛ, однако другие факторы, такие как возраст, пол, воздействие окружающей среды и длина теломер также вносят вклад в вариабельность пенетрантности [35, 58, 59]. Вместе с тем, корреляция генотипа и фенотипа ИЗЛ у лиц с патогенными вариантами, связанными с теломерами, слабая. Хотя ИЛФ является наиболее распространенным клиническим диагнозом среди родственников с СЛФ, на его долю приходится менее половины случаев. Другая часть включает ИЗЛ как известных (ГП и ИЗЛ, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани), так и неизвестных причин (идиопатическая НСИП и идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз). Интересно, что наличие редкого варианта, связанного с теломерами при *TERT*, *TERC*, *PARN* или *RTEL1* было связано с быстрым прогрессированием заболевания и низкой выживаемостью больных независимо от

диагноза [59]. Это открытие подразумевает, что наличие патогенного варианта в гене, связанного с теломерами, превалирует над клиническими проявлениями заболевания, включая вариант течения ИЗЛ и общий прогноз. Накопленные данные позволяют предположить, что дисфункция теломер не только предрасполагает к манифестации заболевания, но также может предопределять скорость прогрессирования заболевания и интразональность фиброза [15, 59].

Эпигенетические эффекты в развитии ИЛФ и ГП

Несомненно, одной лишь генетической предрасположенности недостаточно для развития ЛФ и характеристика особенностей развития заболеваний группы ИЛЗ в настоящее время невозможна без оценки эпигенетических эффектов. Экспрессия генов контролируется целым рядом эпигенетических механизмов, координирующих активацию или подавление транскрипции генов (рис. 4). Эпигенетика влияет на модуляцию экспрессии генов независимо от последовательности ДНК. Эпигенетические модификации в настоящее время можно сгруппировать в три типа: метилирование ДНК сайтов CpG, посттрансляционные модификации гистонов и некодирующие РНК. В ряде исследований было показано, что несколько генов дифференциально экспрессируются в легких при ИЛЗ, что касается в основном путей передачи внутриклеточных сигналов фактора роста опухоли — бета ($TGF-\beta$), эпителиально-мезенхимального перехода, пролиферации фибробластов [28, 55, 62].

Так, применение $TGF-\beta$, основного фактора, способствующего развитию ИЛЗ, повышает уровни белка DNMT1 и DNMT3a в фибробластах легких без изменения их экспрессии мРНК с помощью различных посттранскрипционных механизмов [31]. При воздействии $TGF-\beta$ 1 продукция DNMT3a возрастает за счет увеличения синтеза и трансляции белка. Напротив, $TGF-\beta$ 1 инактивирует гликогенсинтазу киназу-3 β , которая вызывает ингибирование убиквитинации DNMT1 и его протеасомную деградацию в фибробластах легких. Данные исследования демонстрируют значимую роль метилирования ДНК в патогенезе ИЛЗ. К наиболее распространенным модификациям гистонов относят метилирование и ацетилирование. Метилирование гистонов регулируется динамическим взаимодействием между двумя наборами ферментов: гистонметилтрансферазами (HMT) и гистондеметилазами (HDM). Сигнатура ацетилирования гистонов в клетке значима для модуляции структуры хроматина и экспрессии генов. Этот динамический процесс регулируется балансом активности гистонацетилтрансферазы (HATs) и гистондеацетилазы (HDAC). Среди HATs наиболее широко изученным белком является p300, который связан с транскрипционной активацией многочисленных генов в ответ на клеточный сигналинг. Было показано, что повышенная активность и экспрессия p300 ассоциированы с различными заболеваниями, включая ЛФ [49] и острый респираторный дистресс-синдром [12].

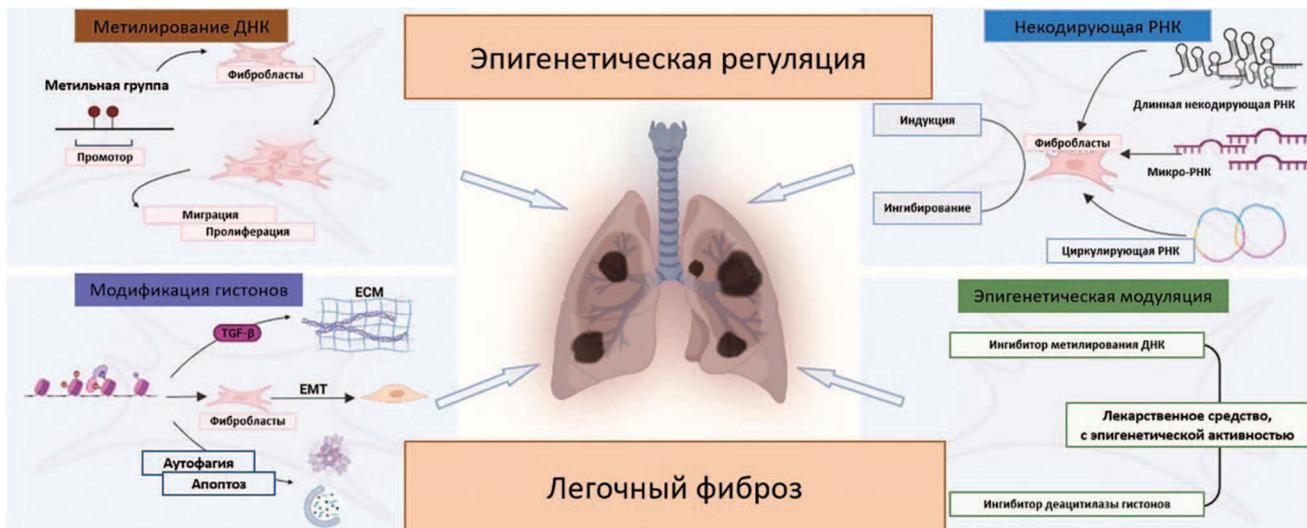


Рисунок 4. Ключевые механизмы эпигенетических изменений в развитии и течении фиброза легочной ткани [изменено, 67]

Примечание. ECM — внеклеточный матрикс, EMT — эпителиально-мезенхимальный переход, TGF-β — трансформирующий фактор роста бета

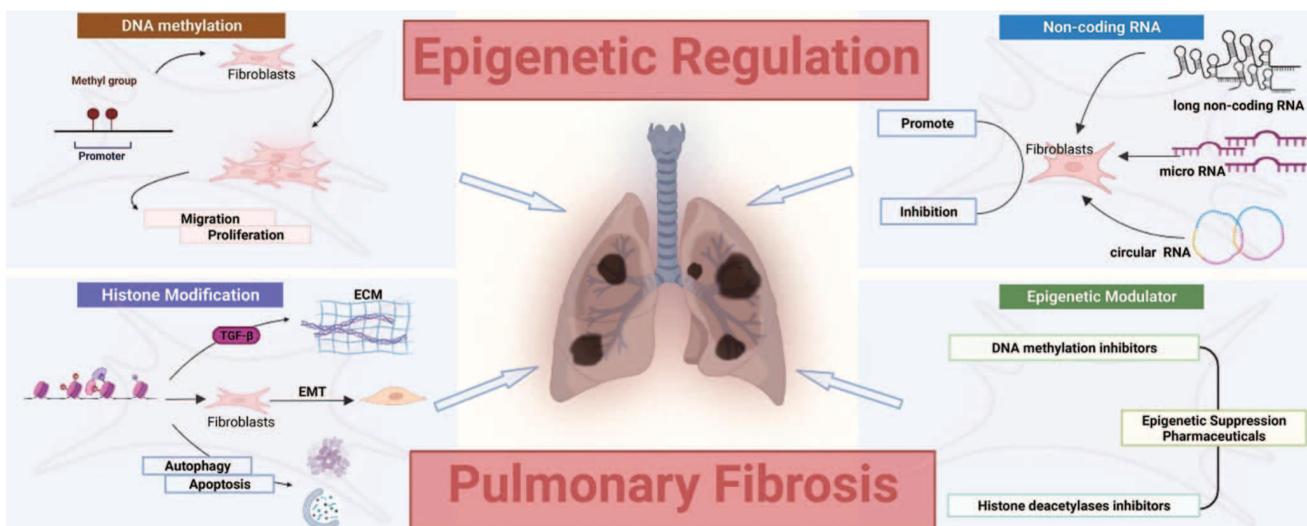


Figure 4. Key mechanisms of epigenetic changes in the development and course of pulmonary fibrosis [modified, 67]

Note. ECM — extracellular matrix, EMT — epithelial-mesenchymal transition, TGF-β — transforming growth factor beta)

Кроме того, было показано, что генетический дефицит и фармакологическое ингибирование p300 устраняют фиброз легких как *in vitro*, так и *in vivo* [9]. Роль некодирующих РНК в патогенезе ИЛЗ сегодня общепризнана. МикроРНК ассоциированы практически со всеми стадиями патогенеза ИЛЗ. Например, let-7d, miR-200, miR-26a и miR-375 ассоциированы с процессом репарации эпителия легких, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП); miR-21, miR-155, miR-26a, miR-27a-3p, miR-9-5p — с активацией фибробластов и их трансдифференцировкой к миофибробластам; miR-320a — со старением клеток АЕСП и регуляцией выработки коллагена. При этом имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают дуальную патогенетическую роль микроРНК и участие как в фибротических, так и в антифибротических процессах при ИЛЗ [9]. Многочисленные факторы окружающей среды, такие как

поведенческие паттерны, диета, которой придерживается пациент, а также принимаемые им препараты, в широком смысле определяемые как экспозом, факторы старения, которые сегодня также активно рассматриваются с молекулярных позиций, могут вызывать эпигенетические модификации, тем самым влияя на экспрессию генов.

Все биологические особенности, характеризующие фиброз в легких, можно объяснить нарушением регуляции экспрессии генов, связанным с эпигенетическими модификациями. Учитывая динамическую природу эпигенетических модификаций, они представляют собой привлекательную цель для лечения, поскольку эпигенетические метки могут быть обращены вспять с помощью специфических методов лечения, например, таких как ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) [11].

Более того, отдельные эпигенатуры действительно становятся специфичными для заболевания, и эпигенетический профиль может быть использован для подтверждения клинического диагноза. Выявление изменений метилирования, связанных с развитием заболевания, особенно важно для патологий, тесно связанных с воздействием окружающей среды, как в случае ИЛФ. По данным эпидемиологических исследований, продемонстрирована связь между воздействием вдыхаемых из окружающей среды агентов и развитием ИЛФ, что справедливо для сигаретного дыма, древесной пыли, металлической пыли частиц кремния, текстильной пыли и, возможно, поллютантов, свойственных сельскохозяйственным, фермерским и животноводческим территориям [17, 60, 63]. Сигаретный дым, в частности, считается самым сильным фактором риска развития заболевания, что позволяет предположить его чрезвычайно значимый эффект на эпигенетическом уровне, особенно для случаев с генетической предрасположенностью к заболеванию [57, 63]. Исследования метилирования генома при ИЛФ продолжаются с целью выявления конкретных измененных моделей метилирования, которые могут пролить свет на влияние воздействия окружающей среды и на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ЛФ. Эпигенетические сигнатуры могут быть потенциальными биомаркерами для подтверждения клинического диагноза, выявления новых фармакологических методов лечения для обращения вспять эпигенетических изменений и мониторинга эффекта уже доступных методов лечения.

Современные подходы к терапии ИЗЛ с учетом потенциальных эффектов генетических факторов

По данным недавнего исследования, основанного на результатах секвенирования нового поколения (NGS) и биоинформатических подходах, были описаны некоторые генетические и эпигенетические пути, на которые способен оказывать влияние антифибротический препарат нинтеданиб [56].

Нинтеданиб представляет собой ингибитор тирозинкиназы, оказывающий антифибротическое действие за счет воздействия и вмешательства в рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и потенциального ингибирования сигналов TGF- β для подавления ECM [61]. Примечательно, что после лечения нинтеданибом авторы идентифицировали четыре гена с пониженной экспрессией и один ген с повышенной экспрессией, которые действуют на следующие взаимодействия микроРНК-мРНК: *E2F1*, *NPTX1*, *DDX11*, *PLXNA4* (пониженная экспрессия) и *SLC25A23* (повышенная экспрессия).

Наличие относительно редких вариантов однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с теломерами, или короткая длина теломер предрасполагают к более быстрому прогрессированию заболевания как при ИЛФ, так и при ГП, однако до настоящего времени

данных относительно эффективности конкретных методов лечения недостаточно.

Недавно еще одно интересное исследование было сосредоточено на эффективности и безопасности нинтеданиба и пирфенидона в группе пациентов с ЛФ, имеющих мутации в генах теломераз. В этой работе авторы обнаружили, что оба антифибротических лечения были связаны с уменьшением снижения форсированной жизненной ёмкости лёгких, без наблюдения неожиданных побочных эффектов [27]. Однако существующая тактика применения иммуносупрессивных препаратов различается в зависимости от конкретной формы поражения легких — так, препараты иммуносупрессивной терапии часто назначаются пациентам с ГП с прогрессирующим течением заболевания, в то время как такая терапия при ИЛФ не показана. [30]. Безопасность и эффективность иммуносупрессии у пациентов с короткими теломерами систематически не тестировалась. Небольшие серии случаев пациентов с редкими вариантами *TERT* и *TERC* позволили предположить, что иммуносупрессивная терапия после трансплантации легких по поводу ИЗЛ может быть связана с высокой частотой побочных эффектов, включая недостаточность костного мозга, токсичность для печени и инфекции [15]. Это поднимает вопрос о безопасности и переносимости данной терапевтической стратегии для пациентов с короткой длиной теломер при широком спектре ИЗЛ. Антифибротические препараты, включая пирфенидон и нинтеданиб, эффективны в замедлении снижения функции легких у пациентов с ИЛФ [30]. Пирфенидон хорошо переносился небольшой группой носителей *TERT*, но необходимы более масштабные исследования для определения эффективности его у пациентов с ИЛФ, имеющих дисфункцию теломер. В одном из исследований было показано, что пирфенидон также может замедлять скорость прогрессирования ЭМП, модулируя несколько генно-индуцированных профибротических путей [34]. Пирфенидон может подавлять ферменты, участвующие в ЭМП, такие как SULF2, и повышать активность антифибротических генов, таких как Gremlin 2 (*GREM2*), которые впоследствии вызывают восстановление поврежденного альвеолярного эпителия через фактор роста фибробластов-10, тем самым предотвращая фиброз. Более того, *EDN1* и *5-HTR2B*, два гена с профибротическим действием, связанные с отложением коллагена и пролиферацией фибробластов, также снижаются под действием пирфенидона.

Поскольку имеющиеся препараты не способны вылечить ИЛФ, несколько исследований были посвящены использованию генной терапии в качестве потенциальных подходов к ослаблению широкого спектра процессов, вовлеченных в фиброз. На сегодняшний день, несмотря на потенциальные преимущества генной терапии, клинические испытания для лечения ИЛФ не проводились. Разработка новых препаратов для лечения ИЛФ действительно является сложной задачей из-за сложного патогенеза заболевания и сложности моделирования заболевания у животных. В настоящее время имеющиеся модели животных не являются специфическими для ИЛФ, а лишь воспроизводят

некоторые аспекты ЛФ, искусственно вызванного различными химическими веществами (например, блеомицином, ФИТЦ и липополисахаридом). Первоначальные исследования, изучающие потенциальное применение генной терапии при ИЛФ, были сосредоточены на индуцировании целевой сверхэкспрессии генов с использованием как наночастиц, так и вирусных векторов [46, 64]. Этот подход в основном был нацелен на воспалительные пути, включая сигнальные пути TGF- β и FGF7 [5, 41].

Совсем недавно использование подавления генов с помощью siRNA (малых интерферирующих РНК) для лечения ЛФ было изучено в нескольких исследованиях, которые описали эффективность нескольких siRNA в сочетании с антифиброзными соединениями при лечении нескольких аспектов ЛФ [20]. Очень немногие исследования изучали использование miRNA для индукции подавления экспрессии генов при ЛФ [64, 65]. Эти исследования показали, что терапия на основе miRNA может иметь большой потенциал для одновременного подавления нескольких генов, связанных с фиброзом. Однако плейотропный эффект miRNA на различные транскрипты генов (еще не все охарактеризованы) вызывает опасения по поводу безопасности терапевтического использования этих ncRNA.

В целом эти исследования подтверждают применимость генной терапии для подавления прогрессирующего фиброза. Однако ни один подход генной терапии до настоящего времени не продемонстрировал возможности обратить вспять установленный фиброз.

Перспективы будущих исследований

Возможности более детального изучения генетической и эпигенетической основ ЛФ сегодня являются актуальной клинической и научной задачей, решение которой в ближайшем будущем может помочь как в диагностике, так и в разработке таргетной терапии заболеваний легких, сопровождающихся фиброзом.

Очевидно, что генетические данные уже сегодня могут существенно дополнить уже существующие алгоритмы диагностики ИЛЗ, выступая молекулярным базисом морфологических, клинических, инструментальных данных. Согласно дорожной карте диагностических мероприятий, предлагаемой экспертами Европейского респираторного общества (ERS) и фонда ЛФ (Pulmonary Fibrosis Foundation) [26], актуальными показаниями к генетическому анализу являются следующие: наличие необъяснимого ИЗЛ в детском возрасте; наличие у пациента ИЗЛ, члены семьи пациентов с ИЗЛ первой или второй степени родства; любой пациент, у которого есть родственник, являющийся носителем патогенного/вероятно патогенного варианта ИЗЛ; любой пациент с подозрением на синдром коротких теломер (синдром коротких теломер включает фиброз легких, гематологические заболевания и заболевания печени); любой пациент с короткой длиной теломер, у которого длина теломер анализируется до генетического тестирования; любой пациент с идиопатическим

фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких в возрасте до 50 лет.

Наряду с предлагаемой диагностической дорожной картой генетической диагностики, также пульмонологическим сообществом рассматривается возможность проведения диагностического тестирования с определением предрасположенности к ИЗЛ при наличии синдрома Германски-Пудлака, поскольку при правильной интерпретации значительного объема данных геномного массива они будут использованы для прогностической оценки рисков развития заболевания и предотвращения его быстрой прогрессии и инвалидизации пациентов [32]. В качестве уже применяющихся подходов генетической диагностики сегодня уже существуют панели, включающие определенный набор генов, например, панель Interstitial Lung Disease, предлагаемая компанией Blueprint genetics (США), включающая следующие гены: *ABCA3* (16p13.3), *CSF2RA* (Xp22.33), *CSF2RB* (22q12.3), *DKC1* (Xq28), *ELMOD2* (4q31.1), *HPS1* (10q24.2), *HPS4* (22q12.1), *ITGA3* (17q21.33), *NF1* (17q11.2), *NKX2-1* (14q13.3), *PARN* (16p13.12), *RTEL1* (20q13.33), *SFTPA1* (10q22.3), *SFTPA2* (10q22.3), *SFTPB* (2p11.2), *SFTPC* (8p21.3), *SLC34A2* (4p15.2), *SLC7A7* (14q11.2), *SMPD1* (11p15.4), *STAT3* (17q21.2), *TERC* (3q26.2), *TERT* (5p15.33), *TINF2* (14q12), *TSC1* (9q34.13), *TSC2* (16p13.3) [1]. По мере накопления новых данных о генетических вариантах предрасположенности к ИЛЗ продолжается совершенствование и формирование новых панелей генетической диагностики.

Воздействие на эпигенетические изменения, способствующие развитию и прогрессированию ЛФ, также представляет интересную перспективу научных и исследовательских разработок для таргетной прецизионной терапии этой категории пациентов [9].

Заключение

Сегодня все больше возрастает роль генетических и эпигенетических исследований в изучении патогенеза, определении особенностей течения заболеваний и прогнозе у пациентов с ИЛЗ. Многие из генов и путей, вовлеченных в развитие ЛФ, сегодня стали известны благодаря их изучению в полногеномных исследованиях. Большая часть геномных данных, полученных на сегодняшний день, относится к пациентам с ИЛФ. В отношении больных с ГП и другими формами ИЗЛ проведено крайне мало аналогичных исследований. К настоящему времени отсутствует единая стандартизация диагностических критериев этих вариантов ИЗЛ. Также остаются неясными вопросы, касающиеся стратификации этих групп больных в зависимости от риска прогрессирующего течения заболевания и смерти, в том числе выявления генетических факторов, а именно предикторов неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГП. Все большее число работ посвящено изучению эффектов эпигенетических модификаций, способных изменять риск заболеваний при наличии экологических триггеров. Кроме того, эпигенетические механизмы способны влиять также на развитие и прогноз ЛФ. Метилирование ДНК участков CpG, посттрансляционные

модификации гистонов и подавление генов некодирующей РНК — механизмы, активно изучаемые сегодня при фиброгенезе для поиска как потенциала клинического применения в качестве биомаркеров, так и в качестве мишеней лекарственной терапии, поскольку эпигенетические метки можно обратить вспять.

Наконец, появляются данные о молекулярных путях как на генетическом, так и на эпигенетическом уровнях, которые составляют основу эффективности антифиброзной терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Архангельская Е.Е.: формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных, подготовка и оформление текста рукописи

Лямина С.В.: формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных, подготовка и оформление текста рукописи

Кожевникова Е.О.: подготовка текста рукописи, оформление текста рукописи, работа с графическим материалом

Козлова И.В.: редактирование текста

Шаповалова Т.Г.: редактирование текста

Юрнев Г.Л.: редактирование текста

Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Arkhangelskaya E.E.: formulation of the idea, development of the research methodology, collection, analysis and systematization of data, preparation and design of the manuscript

Lyamina S.V.: formulation of the idea, development of the research methodology, collection, analysis and systematization of data, preparation and design of the manuscript

Kozhevnikova E.O.: preparation of the manuscript text, design of the manuscript text, work with graphic material

Kozlova I.V.: text editing

Shapovalova T.G.: text editing

Yurenev G.L.: text editing

Список литературы / References:

1. Данные генетического регистра. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/552741/>. (дата обращения 11.09.2024).
Data from the genetic registry. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/552741/>. (date of the application 11.09.2024) [In Russian]
2. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство под ред. Н.А. Мухина. М.: Литера. 2007; 432 с.
Interstitial lung diseases: a practical guide edited by N.A. Mukhin. M.: Litera. 2007; 432 p. [In Russian]
3. Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович М.М. и др. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения. Практическая пульмонология. 2021; 1: 61-73.
Viesel A.A., Gorblyansky Yu.Yu., Ilkovich M.M., et al. Fibrotic sarcoidosis: from understanding to treatment perspective. Practical pulmonology. 2021; 1: 61-73. [In Russian]
4. Бирюкова С.С., Вишневецкий А.Г., Гимпельсон В.Е. и др. Как увеличить человеческий капитал и его вклад в экономическое и социальное развитие. Тезисы докладов к XIX Апрельской

международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества, под ред. Кузьминова Я.И., Овчаровой Л.Н., Якобсона Л.И. Москва, Изд. дом Высшей школы экономики. 2018; 38-46.

Biryukova S.S., Vishnevsky A.G., Gimpelson V.E., et al. How to increase human capital and its contribution to economic and social development. Abstracts of reports for the XIX April International Scientific Conference on Problems of Economic and Social Development, ed. Kuzminova Ya.I., Ovcharova L.N., Yakobson L.I. Moscow, Publishing House of the Higher School of Economics. 2018; 38-46. [In Russian]

5. Adegunsoye A., Oldham J.M., Fernandez Perez E.R., et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Res. 2017; 3: 00016–2017. doi: 10.1183/23120541.00016-2017.
6. Alder J.K., Stanley S.E., Wagner C.L., et al. Exome sequencing identifies mutant TINF2 in a family with pulmonary fibrosis. Chest. 2015; 147: 1361–8. doi: 10.1378/chest.14-1947.
7. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R., et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. Lancet Respir Med. 2017; 5: 869–80. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
8. Antoine M.H., Mlika M. Interstitial Lung Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541084/> (date of the application: 02.05.2024).
9. Avci E., Sarvari P., Savai R., et al. Epigenetic Mechanisms in Parenchymal Lung Diseases: Bystanders or Therapeutic Targets? Int J Mol Sci. 2022; 23(1): 546. doi: 10.3390/ijms23010546.
10. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198(5): e44–e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
11. Bartczak K., Białas A.J., Kotecki M.J., et al. More than a Genetic Code: Epigenetics of Lung Fibrosis. Mol. Diagn. Ther. 2020; 24: 665–681. doi: 10.1007/s40291-020-00490-7.
12. Chen Y., Huang Z., Bao Y., et al. Increased p300/CBP expression in acute respiratory distress syndrome is associated with interleukin-17 and prognosis. Clin. Respir. J. 2020; 14: 791–799. doi: 10.1111/crj.13197.
13. Cogan J.D., Kropski J.A., Zhao M., et al. Rare variants in RTEL1 are associated with familial interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 646–55. doi: 10.1164/rccm.201408-1510OC.
14. Collaborators GBDCRD. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020; 8: 585–96. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3].
15. Dai J., Cai H., Li H., et al. Association between telomere length and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2015; 20: 947–52. doi: 10.1111/resp.12566.
16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., et al. The microbiome and the respiratory tract. Annu Rev Physiol. 2016; 78: 481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
17. Ding Q., Luckhardt T., Hecker L., et al. New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Drugs. 2011; 71: 981–1001. doi: 10.2165/11591490-000000000-00000.
18. Falfán-Valencia R., Camarena A., Pineda C.L., et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. Respir Med. 2014; 108: 211–217. doi: 10.1016/j.rmed.2013.11.004.

19. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W., et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* 2013; 45: 613–20. doi: 10.1038/ng.2609.
20. Garbuzenko O.B., Ivanova V., Kholodovych V., et al. Combinatorial treatment of idiopathic pulmonary fibrosis using nanoparticles with prostaglandin E and siRNA(s). *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2017; 13: 1983–1992. doi: 10.1016/j.nano.2017.04.005
21. Hannum G., Guinney J., Zhao L., et al. Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Mol. Cell.* 2013; 49: 359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
22. Hao Y., Bates S., Mou H., et al. Genome-Wide Association Study: Functional Variant rs2076295 Regulates Desmoplakin Expression in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(9): 1225–1236. doi: 10.1164/rccm.201910-1958OC.
23. Herazo-Maya J.D., Sun J., Molyneaux P.L., et al. Validation of a 52-gene risk profile for outcome prediction in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an international, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 857–68. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30349-1.
24. Hewitt R.J., Molyneaux P.L. The respiratory microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 250. doi: 10.21037/atm.2017.01.56.
25. Huang Y., Ma S.F., Espindola M.S., et al. Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 208–19. doi: 10.1164/rccm.201607-1525OC.
26. Killian H., Ozaki M., Philippot Q., et al. A roadmap to precision treatments for familial pulmonary fibrosis. *eBioMedicine.* EBioMedicine. 2024; 104: 105135. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105135.
27. Justet A., Klay D., Porcher R., et al. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. *Eur. Respir. J.* 2021; 57: 2003198. doi: 10.1183/13993003.03198-2020.
28. Kaminski N. Microarray analysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29(3): S32–S36.
29. Kannengiesser C., Borie R., Ménard C., et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 46: 474–85. doi: 10.1183/09031936.00040115
30. King Jr T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2083–92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
31. Koh H.B., Scruggs A.M., Huang S.K. Transforming growth factor- β 1 increases DNA methyltransferase 1 and 3a expression through distinct post-transcriptional mechanisms in lung fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2016; 291: 19287–19298.
32. Krishna R. Genetic Testing in Interstitial Lung Disease: Potential Benefits and Unintended Risks. *Curr Pulmonol Rep.* 2023; 12: 228–238.
33. Kropski J.A., Mitchell D.B., Markin C., et al. A novel dyskerin (DKC1) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest.* 2014; 146: e1–7. doi: 10.1378/chest.13-2224.
34. Kwapiszewska G., Gungl A., Wilhelm J., et al. Transcriptome profiling reveals the complexity of pirfenidone effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1800564. doi: 10.1183/13993003.00564-2018.
35. Ley B., Newton C.A., Arnould I., et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 639–47. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
36. Martinez F.J., Collard H.R., Pardo A., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017; 3: 17074. doi: 10.1038/nrdp.2017.74.
37. Mathai S.K., Pedersen B.S., Smith K., et al. Desmoplakin Variants Are Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(10): 1151–60. doi: 10.1164/rccm.201509-1863OC.
38. Michalski J.E., Schwartz D.A. Genetic Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Insights into Immunopathogenesis. *J Inflamm Res.* 2021; 13: 1305–1318. doi: 10.2147/JIR.S280958.
39. Molyneaux P.L., Maher T.M. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 511–513. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70088-8.
40. Molyneaux P.L., Willis-Owen S.A.G., Cox M.J., et al. Host-microbial interactions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 1640–50. doi: 10.1164/rccm.201607-1408OC.
41. Nakao A., Fujii M., Matsumura R., et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J. Clin. Investig.* 1999; 104: 5–11. doi: 10.1172/JCI6094.
42. Newton C.A., Molyneaux P.L., Oldham J.M. Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease. *Front. Med.* 2018; 5: 116. doi: 10.3389/fmed.2018.00116.
43. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J., et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 1475–82. doi: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
44. Olson A.L., Gifford A.H., Inase N., et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(150): 180077. doi: 10.1183/16000617.0077-2018.
45. Olson A.L., Brown K.K., Swigris J.J. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2016; 7: 29–35. doi: 10.2147/PROM.S74857.
46. Povedano J.M., Martinez P., Serrano R., et al. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres. *eLife.* 2018; 7: e31299. doi: 10.7554/eLife.31299.
47. Raghu G., Chen S.-Y., Hou Q., et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J.* 2016; 48: 179–86. doi: 10.1183/13993003.01653-2015.
48. Roy M.G., Livraghi-Butrico A., Fletcher A.A., et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature.* 2014; 505: 412–6. doi: 10.1038/nature12807.
49. Rubio K., Singh I., Dobersch S., Sarvari P., Günther S., Cordero J., Mehta A., Wujak L., Cabrera-Fuentes H., Chao C.-M., et al. Inactivation of nuclear histone deacetylases by EP300 disrupts the MiCEE complex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Commun.* 2019; 10: 1–16. doi: 10.1038/s41467-019-10066-7.
50. Ryerson C.J., Vittinghoff E., Ley B., et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* 2014; 145: 723–8. doi: 10.1378/chest.13-1474.
51. Sakamoto S., Yazawa T., Baba Y., et al. Keratinocyte Growth Factor Gene Transduction Ameliorates Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in Mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 489–497. doi: 10.1165/rcmb.2010-0092OC.
52. Salisburly M.L., Han M.K., Dickson R.P., Molyneaux P.L. Microbiome in interstitial lung disease: from pathogenesis to treatment target. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23: 404–10. doi: 10.1097/MCP.0000000000000399.
53. Schwartz D.A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Genetic Disease Involving Mucus and the Peripheral Airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15(S3): S192–S197. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-144AW.

54. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C., et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1503–12. doi: 10.1056/NEJMoa1013660.
55. Selman M., Pardo A., Barrera L., et al. Gene Expression Profiles Distinguish Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Hypersensitivity Pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 188–198. doi: 10.1164/rccm.200504-644OC.
56. Sheu C.-C., Chang W.-A., Tsai M.-J., et al. Gene Expression Changes Associated with Nintedanib Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Fibroblasts: A Next-Generation Sequencing and Bioinformatics Study. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 308. doi: 10.3390/jcm8030308.
57. Steele M.P., Speer M.C., Loyd J.E., et al. The Clinical and Pathologic Features of Familial Interstitial Pneumonia (FIP) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1146–1152. doi: 10.1164/rccm.200408-1104OC.
58. 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: 512–7. doi: 10.1038/ng.3278.
59. Stuart B.D., Lee J.S., Kozlitina J., et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 557–65. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70124-9.
60. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 293–298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK.
61. Thannickal V.J., Henke C.A., Horowitz J.C., et al. Matrix biology of idiopathic pulmonary fibrosis: A workshop report of the national heart, lung, and blood institute. *Am. J. Pathol.* 2014; 184: 1643–1651. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.003.
62. Tirelli C., Morandi V., Valentini A., et al. Multidisciplinary Approach in the Early Detection of Undiagnosed Connective Tissue Diseases in Patients With Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front. Med.* 2020; 7: 11. doi: 10.3389/fmed.2020.00011.
63. Tirelli C., Pesenti C., Miozzo M., et al. The Genetic and Epigenetic Footprint in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Familial Pulmonary Fibrosis: A State-of-the-Art Review. *Diagnostics.* 2022; 12: 3107.
64. Watanabe M., Ebina M., Orson F.M., et al. Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer to Alveolar Septa for Effective Suppression of Lung Fibrosis. *Mol. Ther.* 2005; 12: 58–67. doi: 10.1016/j.jymthe.2005.02.019.
65. Yuan J., Li P., Pan H., et al. miR-542-5p Attenuates Fibroblast Activation by Targeting Integrin $\alpha 6$ in Silica-Induced Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 3717. doi: 10.3390/ijms19123717.
66. Zhang S., Liu H., Liu Y., et al. miR-30a as Potential Therapeutics by Targeting TET1 through Regulation of Drp-1 Promoter Hydroxymethylation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 633. doi: 10.3390/ijms18030633.
67. Zhang Y.S., Tu B., Song K. et al. Epigenetic hallmarks in pulmonary fibrosis: New advances and perspectives. *Cell Signal.* 2023; 110: 110842. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110842.

Информация об авторах

Архангельская Елена Евгеньевна — к.м.н., заведующий отделением пульмонологии ГУЗ «СГКБ № 8», доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: orlova_lena78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2398-932X>

Лямина Светлана Владимировна — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО

«Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: svlvs@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8300-8988>
Кожевникова Екатерина Олеговна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: katena_94@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Козлова Ирина Вадимовна — д.м.н., заведующий кафедрой терапии, гастроэнтерологии, пульмонологии, профессор ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: kozlova@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Шаповалова Татьяна Германовна — д.м.н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6186-6746>

Юренев Георгий Леонидович — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: yurenev@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8181-8813>

Information about the authors

Elena E. Arkhangel'skaya — PhD, Head of the Pulmonology Department of the State Healthcare Institution "Samara City Clinical Hospital No. 8", Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: orlova_lena78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2398-932X>

Svetlana V. Lyamina — MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: svlvs@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Ekaterina O. Kozhevnikova — PhD, research associate at the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: katena_94@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Irina V. Kozlova — MD, PhD, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Pulmonology, Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: kozlova@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Tatyana G. Shapovalova — MD, Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6186-6746>

Georgiy L. Yurenev — MD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: yurenev@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8181-8813>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author