


Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Молекулярно-генетические особенности патогенеза идиопатического легочного фиброза

Р.Н. Мустафин 

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
 ruji79@mail.ru

Аннотация. Идиопатический легочный фиброз – тяжелая прогрессирующая интерстициальная болезнь легких с распространенностью 2–29 случаев на 100 000 человек населения в мире. Значимым фактором риска заболевания является старение, механизмы развития которого задействованы в патогенезе идиопатического легочного фиброза. К ним относятся истощение теломер, геномная нестабильность, дисфункция митохондрий и потеря протеостаза. Важную роль в развитии идиопатического легочного фиброза играют также эпителиально-мезенхимальный переход, активация TGF- β и снижение экспрессии сиртуина SIRT7. Молекулярно-генетические исследования показали, что в патогенезе идиопатического легочного фиброза имеют значение мутации и полиморфизмы в генах муцина (*MUC5B*), в генах, ответственных за целостность теломера (*TERC*, *TERT*, *TINF2*, *DKC1*, *RTEL1*, *PARN*), генов сурфактанта (*SFTPC*, *SFTPCA*, *SFTPA2*, *ABCA3*, *SP-A2*) и иммунной системы (*IL1RN*, *TOLLIP*), а также гаплотипы генов HLA (*DRB1*15:01*, *DQB1*06:02*). Перспективно изучение влияния на развитие болезни обратимых эпигенетических факторов, которые могут быть скорректированы таргетной терапией. Среди них с идиопатическим легочным фиброзом ассоциированы специфические микроРНК и длинные некодирующие РНК. Сделано предположение, что драйверным событием для идиопатического легочного фиброза служит дисрегуляция транспозонов, которые являются ключевыми источниками некодирующих РНК и влияют на механизмы старения. Это обусловлено тем, что при патологической активации транспозонов происходит нарушение регуляции генов, в эпигенетическом управлении которых участвуют происходящие от этих транспозонов микроРНК (в связи с комплементарностью нуклеотидных последовательностей). Анализ базы данных MDTE (miRNAs derived from Transposable Elements) позволил выявить 12 различных микроРНК, гены которых в эволюции возникли от транспозонов и ассоциированы с идиопатическим легочным фиброзом (miR-31, miR-302, miR-326, miR-335, miR-340, miR-374, miR-487, miR-493, miR-495, miR-630, miR-708, miR-1343). Описаны взаимосвязи мобильных элементов с TGF- β , сиртуинами и теломерами, дисфункция которых вовлечена в патогенез идиопатического легочного фиброза. Новые данные об эпигенетических механизмах развития патологии могут стать основой для улучшения результатов таргетной терапии болезни с использованием в качестве мишени некодирующих РНК.
Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз; иммунная система; микроРНК; теломеры; транспозоны; эпигенетические факторы.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Молекулярно-генетические особенности патогенеза идиопатического легочного фиброза. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(3):308-318. DOI 10.18699/VJGB-22-37

Molecular genetics of idiopathic pulmonary fibrosis

R.N. Mustafin 

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
 ruji79@mail.ru

Abstract. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe progressive interstitial lung disease with a prevalence of 2 to 29 per 100,000 of the world's population. Aging is a significant risk factor for IPF, and the mechanisms of aging (telomere depletion, genomic instability, mitochondrial dysfunction, loss of proteostasis) are involved in the pathogenesis of IPF. The pathogenesis of IPF consists of TGF- β activation, epithelial-mesenchymal transition, and SIRT7 expression decrease. Genetic studies have shown a role of mutations and polymorphisms in mucin genes (*MUC5B*), in the genes responsible for the integrity of telomeres (*TERC*, *TERT*, *TINF2*, *DKC1*, *RTEL1*, *PARN*), in surfactant-related genes (*SFTPC*, *SFTPCA*, *SFTPA2*, *ABCA3*, *SP-A2*), immune system genes (*IL1RN*, *TOLLIP*), and haplotypes of HLA genes (*DRB1*15:01*, *DQB1*06:02*) in IPF pathogenesis. The investigation of the influence of reversible epigenetic factors on the development of the disease, which can be corrected by targeted therapy, shows promise. Among them, an association of a number of specific microRNAs and long noncoding RNAs was revealed with IPF. Therefore, dysregulation of transposons, which serve as key sources of noncoding RNA and affect mechanisms of aging, may serve as a driver for IPF development. This is due to the fact that pathological activation of transposons leads to violation of the regulation of genes, in the epigenetic control of which microRNA originating from these transposons are involved (due to the complementarity of nucleotide sequences). Analysis of the MDTE database

(miRNAs derived from Transposable Elements) allowed the detection of 12 different miRNAs derived in evolution from transposons and associated with IPF (miR-31, miR-302, miR-326, miR-335, miR-340, miR-374, miR-487, miR-493, miR-495, miR-630, miR-708, miR-1343). We described the relationship of transposons with TGF- β , sirtuins and telomeres, dysfunction of which is involved in the pathogenesis of IPF. New data on IPF epigenetic mechanisms can become the basis for improving results of targeted therapy of the disease using noncoding RNAs.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; immune system; microRNA; telomeres; transposons; epigenetic factors.

For citation: Mustafin R.N. Molecular genetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(3):308-318. DOI 10.18699/VJGB-22-37

Введение

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это прогрессирующая тяжелая интерстициальная болезнь легких с ежегодной заболеваемостью в мире до 17.4 человека на 100 000 населения (Chioma, Drake, 2017). Распространенность ИЛФ в разных странах варьирует от 2 до 29 на 100 000 человек (Zhao et al., 2017): в Финляндии – 16–18 (Hodgson et al., 2002), в США – 14–42.7. Старение повышает риск развития ИЛФ, поскольку для лиц старше 75 лет распространенность болезни достигает 227.2 на 100 000, тогда как для людей в возрасте от 18 до 34 лет ИЛФ встречается с частотой 4 на 100 000. Средний возраст больных – 66 лет (Raghu et al., 2006). Выживаемость при ИЛФ составляет около 3 лет, а доступные лекарства лишь замедляют снижение функции легких, практически не влияя на смертность (Wuyma et al., 2017).

В патогенезе ИЛФ участвуют средовые воздействия и микроорганизмы (Sgalla et al., 2018). Потенциальную роль играют вирусные (Эпштейн–Барра, цитомегаловирус, герпесвирус-1,-7,-8 (Sheng et al., 2020), саркомы Капоши и гепатита С), бактериальные и грибковые инфекции. Показана ассоциация курения и вдыхания металлической пыли с риском развития ИЛФ (Chioma, Drake, 2017; Sgalla et al., 2018). Из средовых факторов выделяют также профессиональные вредности, такие как контакты с кремнием, бериллием, угольной пылью, асбестом, радиацией. Развитие ИЛФ могут вызвать некоторые противовоспалительные (сульфасалазин, ритуксимаб), химиотерапевтические (блеомицин, метотрексат), сердечные (амиодарон, пропранолол) препараты и антибиотики (нитрофурантоин, этамбутол) (Chioma, Drake, 2017). Проведенный в 2019 г. метаанализ исследований, включавший 3206 пациентов и 9368 здоровых индивидов, показал роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в развитии ИЛФ (Methot et al., 2019).

Согласно общепринятой гипотезе, ИЛФ развивается в результате повторяющихся повреждений альвеолярного эпителия или эндотелия с провоцированием иммунных реакций для восстановления структуры ткани. При этом медиаторы воспаления, такие как профибротический цитокин – трансформирующий фактор роста β (TGF- β), активируют ангиогенез и продукцию компонентов внеклеточного матрикса (коллагена и фибронектина). Неспособность инактивировать фиброзный триггер приводит к обострению воспалительного ответа с избыточным отложением компонентов матрикса и образованием рубцов в легких (Chioma, Drake, 2017). Выявлено множество молекулярных медиаторов ИЛФ: белки поверхности клеток, внутриклеточные белки и растворимые молекулы (цитокины). Показана взаимосвязь ИЛФ с сиртуинами,

семейством гистоновых деацетилаз, которые нуждаются в NAD⁺ для своей каталитической активности. Экспрессия сиртуинов в фибробластах больных ИЛФ значительно снижается. Сходным образом обнаружено уменьшение концентрации SIRT7 в тканях легких на экспериментальных моделях мышей с ИЛФ, индуцированных блеомицином. Ингибирование SIRT7 в культурах фибробластов при помощи siРНК вызывало усиление синтеза коллагена. В то же время сверхэкспрессия SIRT7 в фибробластах легких приводит к более низким уровням COL1A1, COL1A2, COL3A1, оказывая антифибротический эффект (Wuyma et al., 2017).

Важное значение в патогенезе ИЛФ имеет эпителиально-мезенхимальный переход, во время которого подавляется экспрессия молекул адгезии (Е-кадгерина), а цитокератиновый цитоскелет трансформируется в виментинный. Соответственно эпителиальные клетки приобретают мезенхимальную морфологию (Li J. et al., 2021). Однако до сих пор нет законченной теории, которая бы полностью объясняла механизм развития ИЛФ. Наиболее объективные данные о патогенезе болезни можно получить с помощью молекулярно-генетических исследований, которые перспективны для выявления индивидуального риска ИЛФ и разработки эффективной таргетной терапии (Spagnolo, Cottin, 2017).

Генетические факторы идиопатического легочного фиброза

Семейные случаи ИЛФ с поражением двух и более членов семьи составляют в среднем 10–15 % всех форм болезни (Chioma, Drake, 2017). Различают спорадические и семейные случаи ИЛФ (Lawson et al., 2004), а также ассоциированные со специфическими наследственными синдромами (синдромальные) формы ИЛФ (Gochuico et al., 2012). Спорадические случаи относятся к многофакторным болезням, т. е. ассоциированы с полиморфными вариантами различных генов (табл. 1), но на их развитие оказывают влияние факторы внешней среды. Факторами риска спорадического ИЛФ являются мужской пол, курение, вдыхание металлической и древесной пыли или использование определенных лекарств, таких как метотрексат и блеомицин (Fernandez et al., 2012). Семейные ИЛФ (СИЛФ) сходны со спорадическими, но характеризуются более ранней манифестацией. Они обусловлены мутациями определенных генов (см. табл. 1) (Lawson et al., 2004).

Впервые СИЛФ были описаны еще в 1958 г. как ауто-сомно-доминантное заболевание с варьирующей пенетрантностью (McKusick, Fisher, 1958). До 18 % всех СИЛФ обусловлены мутациями в генах компонентов теломеразы:

Таблица 1. Генетика различных форм идиопатического легочного фиброза

Ген/мутация (полиморфизм)	Белковый (ПНК) продукт	Литературный источник
Наследственная болезнь		
<i>RTEL1</i> / c.602delG, c.1451C > T, c.1940C > T, c.2005C > T, c.3371A > C	Геликаза, регулирующая удлинение теломер	Stuart et al., 2015
<i>PARN</i> / IVS4-2a > g, c.529C > T, c.563_564insT, c.751delA, IVS16+1g > a, c.1262A > G	Нуклеаза деаденилирования	
<i>MUC5B</i> / (rs35705950)	Муцин 5B	Seibold et al., 2011
<i>TERT</i> / c.97C > T, c.430G > A, c.1456C > T, c.2240delT, c. 2593C > T, c.2594G > A, c.3346_3522del	Обратная транскриптаза теломер	Tsakiri et al., 2007
<i>TERC</i> / r.37a > g	РНК-компонент теломер	
<i>TERT</i> / c.1892G > A, c.2594G > A, c.2648T > G	Обратная транскриптаза теломер	Fernandez et al., 2012
<i>SFTPC</i> / экзон 5 (+128T > A)	Белок сурфактанта С	Thomas et al., 2002
Синдромальная болезнь		
<i>AP3B1</i> / c.1525C > T (p.R509X), c.1739T > G (p.L580R), IVS10+5G > A, IVS11-1G > C	Белок внутриклеточного трафика	Gochuico et al., 2012
Спорадическая болезнь		
<i>AKAP13</i> / (rs62023891)	Лимфобластный онкоген	Allen et al., 2020
<i>ATP11A</i> / (rs9577395)	Мембранная АТФаза, регулирующая транспорт ионов кальция	
<i>DPP9</i> / (rs12610495)	Сериновая протеаза	
<i>DSP</i> / (rs2076295)	Десмоплакин для межклеточных контактов	
<i>IVD</i> / (rs59424629)	Изовалерил-КоА дегидрогеназа	
<i>IL1RN</i> / (VNTR*2)	Интерлейкин	Korthagen et al., 2012
<i>FAM13A</i> / (rs2013701)	Белок, участвующий в рецепторном сигналинге	Allen et al., 2020
<i>MUC5B</i> / (rs35705950)	Муцин 5B	Seibold et al., 2011; Noth et al., 2013; Lee M.G., Lee Y.H., 2015; Allen et al., 2020
<i>SFTPC</i> / (G4702C, C4859G, G4877A, G5089A, C5210A, G5236A, G5574A, A5786C, T6108C, C6699T)	Белок сурфактанта С	Lawson et al., 2004
<i>SPPL2C</i> / (rs17690703)	Лизосомальный мембранный белок	Noth et al., 2013
<i>TERC</i> / (rs12696304)	РНК-компонент теломер	Allen et al., 2020
<i>TERT</i> / (rs7725218)	Обратная транскриптаза теломер	
<i>TOLLIP</i> / (rs111521887, rs5743894, rs5743890)	Toll-взаимодействующий белок врожденной иммунной системы	Noth et al., 2013

TERT (с.97С > Т, с.430G > А, с.1456С > Т, с.2240delТ, с.2593С > Т, с.2594G > А, с.3346_3522del) и *TERC* (r.37a > g) (Tsakiri et al., 2007). Экзомное секвенирование позволило определить также более редкие формы СИЛФ, вызванные мутациями в гене геликазы, регулирующей элонгацию теломер (*RTEL1*: с.602delG, с.1451С > Т, с.1940С > Т, с.2005С > Т, с.3371А > С) и в гене нуклеазы деаденирования (*PARN*: IVS4-2a > g, с.529С > Т, с.563_564insТ, с.751delА, IVS16+1g > a, с.1262А > G) (Stuart et al., 2015). Выявлены случаи СИЛФ, обусловленные мутацией в экзоне 5 (+128Т > А) в гене белка сурфактанта *SFTPC* (Thomas et al., 2002).

Синдромальный ИЛФ развивается при аутосомно-рецессивном синдроме Германского–Пудлака, который обусловлен мутацией в гене *AP3B1* (кодирует белок внутриклеточного трафика). При этом характерными мутациями являются следующие: с.1525С > Т (р.R509X), с.1739Т > G (р.L580R), IVS10+5G > А, IVS11-1G > С (Gochuico et al., 2012).

В промоторной области гена муцина (*MUC5B*) расположен высококонсервативный для приматов полиморфный вариант rs35705950, который ассоциирован со спорадическими и семейными формами ИЛФ (Seibold et al., 2011). Полиморфизмы гена *SFTPC* (G4702С, C4859G, G4877А, G5089А, C5210А, G5236А, G5574А, A5786С, T6108С, C6699Т) ассоциированы со спорадическим ИЛФ (Lawson et al., 2004). При данной форме болезни определяется укорочение теломер циркулирующих лимфоцитов, что свидетельствует о роли изменений в генах *TERT* и *TERC* (Fernandez et al., 2012). Согласно эпидемиологическим данным, семейные формы с аутосомно-доминантным типом наследования составляют от 0.5–2 % (США) (Allam, Limper, 2006) до 3.3–3.7 % (Финляндия) (Hodgson et al., 2002) всех случаев ИЛФ.

Наиболее достоверные данные о генах, вовлеченных в патогенез ИЛФ, можно получить в масштабных исследованиях с помощью полногеномного анализа ассоциаций (GWAS). Так, на основании метаанализа пяти исследований больных ИЛФ по сравнению со здоровым контролем (88, 61, 54, 22 и 77 больных ИЛФ в выборках из разных стран) был выявлен гапоблок VNTR*2 гена *IL1RN* (кодирует антагонист рецептора интерлейкина-1), ассоциированный с восприимчивостью к развитию спорадического ИЛФ (Korthagen et al., 2012). При исследовании 544 пациентов с ИЛФ определены ассоциации с различными аллелями гена *TOLLIP* (rs111521887, rs5743894, rs5743890), аллелем гена *SPPL2C* (rs17690703) и аллелем гена *MUC5B* (rs35705950). Ген *TOLLIP* кодирует Toll-взаимодействующий белок, участвующий в работе врожденной иммунной системы, ген *SPPL2C* кодирует лизосомальный мембранный белок с консервативным трансмембранным доменом (Noth et al., 2013). Роль аллельного варианта *MUC5B* (rs35705950) в предрасположенности к ИЛФ была подтверждена в метаанализе 2859 больных ИЛФ (контроль – 6901 чел.) (Lee M.G., Lee Y.H., 2015). Белок Tollip играет важную роль в модулировании транспортировки и деградации TGF-β (Zhu L. et al., 2012), что согласуется с ролью TGF-β в патогенезе ИЛФ (Chioma, Drake, 2017).

Проведенное в 2016 г. GWAS на 1616 больных (контроль – 4683 чел.) показало связь двух гаплотипов

генов главного комплекса гистосовместимости (*HLA*): *DRB1*15:01* и *DQB1*06:02* с развитием ИЛФ. Это позволило предположить роль аутоиммунных процессов в развитии ИЛФ (Fingerlin et al., 2016). В 2020 г. GWAS на образцах ДНК 2668 пациентов показало ассоциацию спорадического ИЛФ с аллелями генов *MUC5B* (rs35705950), *TERC* (rs12696304), *TERT* (rs7725218), *DSP* (кодирует десмоплакин для межклеточных контактов, аллель rs2076295), *ATP11A* (кодирует мембранную АТФазу, регулирующую транспорт ионов кальция, вариант rs9577395), *IVD* (кодирует изовалерил-КоА дегидрогеназу, полиморфизм rs59424629), *AKAP13* (кодирует лимфобластный онкоген, аллель rs62023891), *FAM13A* (индуцируемый гипоксией ген, ассоциированный с раком легкого, вариант rs2013701), *DPP9* (кодирует сериновую протеазу, полиморфизм rs12610495) (Allen et al., 2020).

Таким образом, согласно большинству генетических исследований, ИЛФ ассоциирован с аллельными вариантами генов, ответственных за выработку муцина, функционирование теломер и иммунной системы, что свидетельствует о сложном патогенезе болезни. Кроме того, ИЛФ ассоциирован со старением. На молекулярном уровне в развитии ИЛФ участвуют характерные для старения процессы, включая истощение теломер, геномную нестабильность, дисфункцию митохондрий, клеточное старение и потерю протеостаза (Gulati, Thannickal, 2019). Одной из причин старения является дисфункция иммунной системы и теломер, обусловленная нарушением экспрессии транспозонов (Мустафин, 2019). Это связано с тем, что в эволюции транспозоны стали источниками нуклеотидных последовательностей как самих теломер (Arkhipova et al., 2017), так и генов, кодирующих теломеразу (Garavis et al., 2013). У дрозофилы роль теломеразы выполняют непосредственно ретротранспозоны TAHRE (telomere associated and HeT-A related), TART (telomere associated retrotransposon) и HeT-A (healing transposon) (Casacuberta, 2017). У человека выявлена способность LINE1-ретротранспозонов участвовать в альтернативном удлинении теломер (Бондарев, Хавинсон, 2016). Роль транспозонов в патогенезе ИЛФ вероятна, поскольку СИЛФ наиболее часто обусловлены мутациями в генах, обеспечивающих поддержание целостности теломер (гены *TERC* и *TERT*) (Tsakiri et al., 2007; Fernandez et al., 2012), а спорадические формы ИЛФ могут быть ассоциированы с полиморфными вариантами этих генов (Allen et al., 2020).

Мобильные элементы служат основой для эпигенетической регуляции развития организма (Мустафин, Хуснутдинова, 2019). Они представляют собой участки генома, способные к перемещению в новый локус, и занимают 45 % ДНК человека. Их классифицируют на ДНК-транспозоны (перемещение по механизму «вырезание и вставка») и ретротранспозоны (обратная транскрипция мРНК и вставка кДНК в геном) (Wei G. et al., 2016).

Роль микроРНК в патогенезе идиопатического легочного фиброза

К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и ремоделирование хроматина, а также РНК-интерференция с помощью неко-

дирующих РНК. Транспозоны – важнейшие источники возникновения генов микроРНК в ходе эволюции, в связи с чем еще в 2016 г. была создана база данных MDTE (miRNAs derived from Transposable Elements) (Wei G. et al., 2016), в которой собраны результаты работ различных авторов (Piriyaopongsa et al., 2007; Gu et al., 2009; Filshtein et al., 2012; Tempel et al., 2012; Qin et al., 2015). Изучение микроРНК может дать информацию о механизмах развития ИЛФ, а также стать основой для разработки эффективной терапии болезни. В иницировании и прогрессировании ИЛФ важную роль играют фибробласты легкого. Проведено исследование экспрессии микроРНК этих клеток. Обнаружено снижение уровней miR-101 у больных ИЛФ людей и на экспериментальных моделях (индуцированный блеомицином фиброз легких) (Huang C. et al., 2017). В развитии ИЛФ выявлена дисрегуляция различных микроРНК, влияющих на сигнальные пути TGF- β , которые индуцируют дифференцировку клеток, миграцию, инвазию и гиперпластические изменения. К таким микроРНК относятся miR-21, miR-424 (профибротические) и miR-9-5p, miR-18a-5p, miR-26a, miR-27b, miR-101, miR-153, miR-326, miR-489, miR-1343 (антифибротические) (Kang, 2017).

Обнаружен выраженный дисбаланс экспрессии микроРНК семейств miR-29, miR-21-5p, miR-92a-3p, miR-26a-5p, let-7d-5p при ИЛФ, в связи с чем данные молекулы рассматриваются в качестве потенциальных терапевтических мишеней (Vagnato et al., 2017). В эпителии легкого человека при ИЛФ и мышей с индуцированным блеомицином фиброзом легкого выявлено снижение уровня miR-323a, которая ослабляет передачу сигналов TGF- α и TGF- β (Ge et al., 2016). На эти пути оказывает влияние также miR-21, экспрессия которой повышается в тканях легких больных ИЛФ людей и экспериментальных мышей. MiR-21 вырабатывается фибробластами и регулирует экспрессию Smad7 за счет влияния на TGF- β 1, способствуя гиперпродукции межклеточного матрикса (Liu G. et al., 2010). Низкая экспрессия miR-184 при ИЛФ коррелирует с высоким уровнем онкосупрессорного белка p63, нокаун которого уменьшает TGF- β 1-индуцированный фиброз легкого. Было выявлено, что miR-184 комплементарно связывается с 3'-UTR мРНК гена *TP63*, подавляя его экспрессию (Li J. et al., 2021).

Среди перечисленных микроРНК, ассоциированных с ИЛФ (Huang C. et al., 2017), от транспозонов, согласно MDTE и данным различных авторов (Piriyaopongsa et al., 2007; Gu et al., 2009; Filshtein et al., 2012; Tempel et al., 2012; Qin et al., 2015; Wei G. et al., 2016), произошли miR-326 (источник – ДНК-транспозон *hAT-Tip100*) и miR-1343 (источник – ретроэлемента LINE2) (Wei G. et al., 2016). В 2015 г. Yang с коллегами в плазме крови больных ИЛФ по сравнению со здоровым контролем определили значительное изменение уровней 47 различных микроРНК (Yang et al., 2015), четыре из которых произошли от мобильных генетических элементов: miR-31 – от LINE2, miR-302 – от неавтономного ретроэлемента SINE/MIR, miR-335 – от SINE/MIR, miR-374 – от LINE2. Выявленные 47 микроРНК вовлечены в сигнальные пути TGF- β , митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), PI3K-Akt, Wnt, HIF-1, Jak-STAT, Notch, регуляции актинового

цитоскелета (Yang et al., 2015). В плазме крови больных ИЛФ определена пониженная экспрессия miR-630 (Li R. et al., 2018), произошедшей от SINE/MIR (Wei G. et al., 2016), miR-708-3p (Liu B. et al., 2018) от LINE2 (Wei G. et al., 2016). Повышенные уровни произошедших от транспозонов микроРНК показаны в отношении miR-487b (от SINE/MIR), miR-493 (от LINE2), miR-495 (от LTR-содержащего ретроэлемента ERVL-MaLT) (Zhang et al., 2021). МикроРНК miR-340-5p, которая способствует пролиферации фибробластов при ИЛФ за счет воздействия на пути ATF и MAPK/p38 (Wei Y.Q. et al., 2020), произошла от ДНК-транспозона *TcMar-Mariner* (Wei G. et al., 2016).

Данные об изменении экспрессии возникших в эволюции от мобильных элементов микроРНК (а также длинных некодирующих РНК (lncRNA)) при ИЛФ в сравнении с данными научной литературы в отношении этих микроРНК при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких представлены в табл. 2. Уникальными в отношении изменения экспрессии при ИЛФ являются 13 из 24 микроРНК: miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-340, miR-374, miR-424, miR-487b, miR-489, miR-493, miR-630, miR-1343. Среди них 8 микроРНК (miR-153, miR-326, miR-340, miR-374, miR-487b, miR-493, miR-630, miR-1343) имеют эволюционное происхождение от TE (Piriyaopongsa et al., 2007; Gu et al., 2009; Filshtein et al., 2012; Tempel et al., 2012; Qin et al., 2015; Wei G. et al., 2016).

Изучение роли эпигенетических факторов в развитии ИЛФ служит основой для разработки новых способов таргетной терапии болезни. Потенциальными агентами для лечения ИЛФ могут быть некодирующие РНК. Было показано, что lncRNA PCAT29 (prostate cancer-associated transcript 29), которая активирует miRNA-221 и подавляет TGF- β , может быть использована для воздействия на пути TGF- β при ИЛФ (Liu X. et al., 2018). Обнаружено, что при ИЛФ снижается экспрессия miR-506, которая комплементарна 3'-UTR субъединицы p65 NF- κ B. Соответственно, использование miR-506 в качестве мишени для таргетной терапии может оказывать воздействие на апоптоз и воспаление при ИЛФ (Zhu M. et al., 2019). Введение антисмысловых miR-21 снижало тяжесть патологии у мышей с индуцированным блеомицином фиброзом легкого, что свидетельствует о потенциальном применении данной микроРНК в лечении ИЛФ (Liu G. et al., 2010). Сходные данные получены в отношении miR-708-3p (Liu B. et al., 2018). Сверхэкспрессия miR-184 вызывает подавление TGF- β -индуцированных фиброзных процессов в легком, поэтому miR-184 может быть рассмотрена для таргетной терапии ИЛФ (Li J. et al., 2021). В эксперименте и в клинических исследованиях на больных ИЛФ людях определена также эффективность интерферирующей последовательности для длинной некодирующей РНК lncITPF (sh-lncITPF), воздействие которой снижает индекс фиброза, коллагена и виментина. У больных ИЛФ выявлена повышенная экспрессия lncRNA-ITPF, которая влияет на ацетилирование гистонов H3 и H4 в промоторной области гена *ITGBL1*, стимулируя таким образом фиброз. Транскрипция lncITPF находится под контролем TGF- β 1/Smad2/3 (Song et al., 2019). Для лечения ИЛФ предложен пептид DR8 (DHNNPQIR-NH₂), обладающий

Таблица 2. Сравнительный анализ роли микроРНК в развитии идиопатического легочного фиброза и других легочных заболеваний

МикроРНК (локус)/ происхождение от ТЕ	Направление изменения экспрессии, ткань	Механизм влияния		
		на ИЛФ	на БА	на ХОБЛ
let-7d (9q22.32)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Оказывает целевое воздей- ствие на мРНК генов <i>EDA</i> , <i>LIX1L</i> , <i>MAPK11</i> , <i>NME4</i>	–*	Позитивно коррелирует (Tasena et al., 2018)
miR-9-5p (5q14.3)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Антифибротический	–	–
miR-18a (13q31.3)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Антифибротический, целевое воздействие на мРНК генов <i>TGF-β</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-8</i>	Снижается экспрессия (Martinez-Nunez et al., 2014)	–
miR-21 (17q23.1)/-	↑ Фибробласты легкого	Профибротический (регу- лирует экспрессию <i>Smad7</i> , усиливая передачу сигналов <i>TGF-α</i> и <i>TGF-β</i>)	Повышается экс- прессия при тяжелой форме астмы (Liu J. et al., 2020)	Повышается экспрессия (He et al., 2021)
miR-26a (3p22.2)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Антифибротический, про- воспалительный (повышает уровни <i>IL-5</i> , <i>-8</i> , <i>-12</i> , <i>TNF-α</i>)	Повышается экспрес- сия (Shi et al., 2019)	–
miR-27b (9q22.32)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Антифибротический	–	–
miR-29 (7q32.3)/-	↓ Фибробласты легкого	Антифибротический, регуля- ция синтеза экстрацеллюляр- ного матрикса	–	Повышается экспрессия (Kara et al., 2016)
miR-31 (9p21.3) /LINE2	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы (Yang et al., 2015)	Антифибротический, про- воспалительный (повышает уровни <i>IL-5</i> , <i>-8</i> , <i>-12</i> , <i>TNF-α</i>)	Повышается экспрес- сия (Shi et al., 2019)	–
miR-92a-3p (13q31.3)/-	↓ Фибробласты легкого	Подавляет синтез матриксной металлопротеиназы (MMP-1)	–	Снижается экспрессия (Kara et al., 2016)
miR-101 (1p31.3)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Антифибротический	–	Значительно повышается (Hassan et al., 2012)
miR-153 (2q35)/-	↓ Фибробласты легкого	Антифибротический (воздей- ствует на <i>TGF-βRII</i>)	–	–
miR-184 (15q25.1)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Ингибирует белок p63, уменьшая сигналинг <i>TGF-β1</i> ; подавляет экспрессию <i>TP53</i>	–	–
miR-302 (4q25) /SINE/MIR	↑ Эпителий бронхиол, альвеолы (Yang et al., 2015)	Регулятор аллергического воспаления в тучных клетках, повышает выработку <i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> , <i>TNF-α</i>	Повышается экспрес- сия (Xiao et al., 2018)	–
miR-323 (14q32.31)/-	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Ослабляет передачу сиг- налов <i>TGF-α</i> и <i>TGF-β</i> , регу- лирует дифференцировку Т-лимфоцитов	Повышается экспрес- сия (Karner et al., 2017)	–
miR-326 (11q13.4) /ДНК-ТЕ <i>hAT-Tip100</i>	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы (Huang C. et al., 2017)	Антифибротический	–	–

Окончание табл. 2

МикроРНК (локус)/ происхождение от TE	Направление изменения экспрессии, ткань	Механизм влияния		
		на ИЛФ	на БА	на ХОБЛ
miR-335 (7q32.2) /SINE/MIR	↓ Фибробласты легкого (Yang et al., 2015)	Подавляет экспрессию генов <i>Rb1</i> , <i>CARF</i> , <i>SGK3</i> , подавляет пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов	–	Снижается экспрессия у курильщиков (Ong et al., 2019)
miR-340 (5q35.3) /ДНК-ТЕ <i>TcMar-Mariner</i>	↑ Фибробласты легкого (Wei Y.Q. et al., 2020)	Воздействует на пути ATF и MAPK/p38, усиливая пролиферацию фибробластов	–	–
miR-374 (Xq13.2) /LINE2	↓ Фибробласты легкого (Yang et al., 2015)	Подавляет экспрессию MID1 убиквитинлигазы, ингибирует mTOR сигнальные пути (Unterbruner et al., 2018)	–	–
miR-424 (Xq26.3)/–	↑ Фибробласты легкого	Профибротический	–	–
miR-487b (14q32.31) /SINE/MIR	↑ Фибробласты легкого (Zhang et al., 2021)	Подавляет экспрессию IL-33, снижая уровни Ig-E (Liu B. et al., 2018)	–	–
miR-489 (7q21.3)/–	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы	Антифибротический	–	–
miR-493 (14q32.2) /LINE2	↑ Фибробласты легкого (Zhang et al., 2021)	Ингибирует пути Wnt/β-catenin, Wnt/PCP, MEK/ERK, PI3K/AKT (Huang L. et al., 2019)	–	–
miR-495 (14q32.31) /ERV1-MaLT	↑ Фибробласты легкого (Zhang et al., 2021)	Подавляет синтез TNF-α, IL-1β, IL-6	Снижается экспрессия (Li W. et al., 2021)	Положительная корреляция (Li R. et al., 2020)
miR-630 (15q24.1) /SINE/MIR	↓ Фибробласты легкого (Li R. et al., 2018)	Регулирует экспрессию генов <i>CDH2</i> , <i>VIM</i> , <i>EZH2</i> , <i>SOCS2</i> , <i>TFG</i> , <i>TLR4</i> , <i>Smad9</i> , <i>EP300</i>	–	–
miR-708 (11q14.1) /LINE2	↓ Фибробласты легкого (Liu B. et al., 2018)	Подавляет экспрессию гена металлопротеиназы (<i>ADAM17</i>), ингибирует CD44, RARRES2, ADAM33	Снижается экспрессия (Dileepan et al., 2016)	–
miR-1343 (11p13) /LINE2	↓ Эпителий бронхиол, альвеолы (Huang C. et al., 2017)	Антифибротический (регулиру- ет экспрессию рецепторов TGF-β)	–	–
lncRNA APO03419.16	↑ Ткань легкого (Hao et al., 2017)	Регулирует сигнальные пути TGF-β1	–	–
lncRNA ITPF	↑ Ткань легкого (Song et al., 2019)	Регулирует экспрессию гена <i>ITGBL1</i> , стимулируя фиброз легкого	–	–

Примечание. TE – транспозоны (transposable elements); ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; прочерк – нет данных об ассоциации или корреляции.

мощной антиоксидантной активностью. В эксперименте на животных с индуцированным блеомицином ИЛФ было выявлено, что после использования DR8 значительно снижались показатели фиброза, в том числе профиброгенные и провоспалительные цитокины и маркерные белки. Под воздействием DR8 редуцировались патологические изменения, вызванные блеомицином, а также отложения

коллагена (особенно COL1). Эксперименты *in vivo* позволили обнаружить, что DR8 способен подавлять пролиферацию и генерирование реактивных форм кислорода, стимулированных посредством TGF-β1 (Wang et al., 2019).

Длинные некодирующие РНК (lncRNA) относятся к эпигенетическим факторам, поскольку оказывают транскрипционное, посттранскрипционное и трансляционное

регуляторное воздействие на функционирование генома. Данный эффект реализуется как с помощью вторичной структуры РНК, обеспечивающей взаимодействие с белками, так и путем гибридизации с ДНК и РНК за счет комплементарности нуклеотидов. В отношении lncRNA имеются данные об эволюционном происхождении их генов от TE (Johnson, Guigo, 2014). Согласно базе данных NONCODEv4 (<http://www.noncode.org>), у человека аннотировано более 96 000 генов lncRNA, многие из которых имеют в своем составе последовательности TE, что свидетельствует о роли TE в происхождении генов lncRNA (Johnson, Guigo, 2014). Кроме того, lncRNA могут образовываться при процессинге транскриптов LTR-содержащих ретроэлементов (Lu et al., 2014) или LINE ретроэлементов (Hanson, Macfarlan, 2018). Анализ GENOCODE и последовательностей экспрессируемых РНК показал, что большинство lncRNA произошли от транспозонов, так как не менее 83 % из них содержат один или более фрагмент ретроэлементов. В среднем около 41 % всех нуклеотидных последовательностей lncRNA идентичны транспозонам (Kelley, Rinn, 2012). Таким образом, изменение экспрессии lncRNA при ИЛФ могло бы свидетельствовать о роли мобильных элементов в патогенезе болезни. Действительно, в исследовании (Hao et al., 2017) было выявлено снижение уровней 1376 различных lncRNA и повышение – 440 lncRNA в плазме крови больных ИЛФ по сравнению со здоровым контролем. Наиболее высокий уровень наблюдался для lncRNA AP003419.16, которая вовлечена в сигнальные пути TGF- β 1 и может быть использована в качестве маркера болезни (Hao et al., 2017).

Влияние транспозонов на факторы патогенеза легочного фиброза

Вышеизложенные факты свидетельствуют о роли транспозонов в возникновении некодирующих РНК, которые участвуют в патогенезе ИЛФ и многих других заболеваний человека. С данным предположением согласуются полученные результаты молекулярно-генетических исследований ИЛФ. Прежде всего это касается влияния транспозонов на процессы старения, которые вовлечены в патогенез ИЛФ и других многофакторных заболеваний (Gulati, Thannickal, 2019). С возрастом происходит активация ретроэлементов, содержащих длинные концевые повторы (Nevalainen et al., 2018) и LINE1 (Mahmood et al., 2020). Более того, их гиперэкспрессия при старении усиливает выработку интерферона, способствуя асептическому воспалению в тканях (De Sessa et al., 2013).

Транспозоны (за счет взаимосвязи с происходящими от них микроРНК) вовлечены в функционирование иммунной системы, изменения которой ассоциированы с ИЛФ (Korthagen et al., 2012; Noth et al., 2013; Fingerlin et al., 2016). В частности, происходящая от LINE2 микроРНК miR-31 обладает провоспалительным действием, усиливая синтез IL-5, -8, -12, TNF- α (Shi et al., 2019); miR-302, возникающая в эволюции от SINE/MIR, повышает выработку IL-1 β , IL-6, TNF- α (Xiao et al., 2018). От SINE/MIR произошла также miR-487b, которая подавляет экспрессию IL-33, снижая уровни Ig-E (Liu H.C. et al., 2018). MiR-495, возникающая от ERVL-MaLT, подавляет синтез TNF- α , IL-1 β , IL-6 (Li W. et al., 2021). В эволюции у млекопитающих

гены *RAG* были доместифицированы от древних ДНК-транспозонов для V(D)J-рекомбинации в иммунной системе. Антиген-специфичный иммунитет позвоночных обладает двумя основными признаками ДНК-транспозонов. Компоненты иммунитета состоят из рекомбиназы (кодируется генами *RAG1* и *RAG2*) и мобильной ДНК (ограничена специфическими сайтами, которые узнает рекомбиназа). Белки *RAG* гомологичны транспозазе *Tc1*-элемента (Lescale, Deriano, 2016). LTR-содержащие ретроэлементы участвуют в регуляции иммунной системы человека, поскольку являются энхансерами для гена HLA-G (Chuong, 2018).

Транспозоны влияют также на вовлеченные в патогенез ИЛФ сиртуины (Wyman et al., 2017) и TGF- β (Chioma, Drake, 2017; Kang, 2017; Liu G. et al., 2010). SIRT7 эпигенетически подавляет экспрессию LINE1 по всему геному. Важную роль в этом процессе играет взаимодействие SIRT7 с ламинами A/C, так как SIRT7 обеспечивает деацетилирование гистона H3K18, способствуя взаимодействию LINE1 с ядерной ламинной (Vazquez et al., 2019). Произошедший от LTR-содержащего ретроэлемента ген *PEG10* кодирует белок PEG10-RF1, взаимодействующий с членами суперсемейства I и II типа TGF- β (Lux et al., 2005). Выявлена роль эволюционно молодых ретроэлементов в регуляции путей TGF- β , наряду с PDGF, EGFR и p38 сигналингом (Nikitin et al., 2018). Кроме того, определена роль ретроэлементов в важном для развития ИЛФ эпителиально-мезенхимальном переходе (Sgalla et al., 2018; Li J. et al., 2021), который индуцируется с помощью неавтономного ретроэлемента Alu посредством модулирования экспрессии miR-566 (Ruocco et al., 2018). Дисфункция теломер, приводящая к развитию ИЛФ (Mathai et al., 2015; Chioma, Drake, 2017; Allen et al., 2020) и многих других заболеваний человека, связана, вероятно, также с изменением активности транспозонов, которые являются эволюционными источниками генов, вовлеченных в функционирование теломер (Arkhipova, 2017) и гена теломеразы (Garavis et al., 2013).

Заключение

Исследование эпигенетических факторов в развитии ИЛФ – перспективное направление в раскрытии патогенеза болезни и разработке более эффективных методов терапии. Благодаря изучению микроРНК было показано, что ИЛФ связан с дисбалансом в эпигенетической регуляции работы генома. Причиной развития ИЛФ может быть дисбаланс в управлении работой генома динамичными структурами, играющими роль в возраст-ассоциированной патологии и старении организма. Наиболее подходящими кандидатами являются транспозоны, влияющие на функционирование иммунной системы и тесно связанные с ней эволюционно. Сделано предположение, что изучение роли транспозонов в патогенезе ИЛФ может раскрыть пути молекулярного каскада болезни. Доказательством роли мобильных элементов в патогенезе ИЛФ служит эволюционное возникновение длинных некодирующих РНК и микроРНК от транспозонов. Анализ базы данных MDTE и научной литературы позволил обнаружить 12 специфических ассоциированных с ИЛФ микроРНК, которые произошли от транспозонов. Из них 8 микроРНК

(miR-153, miR-326, miR-340, miR-374, miR-487b, miR-493, miR-630, miR-1343) являются уникальными, так как изменение их экспрессии специфично для ИЛФ и не описано при других заболеваниях бронхолегочной системы.

Список литературы / References

- Бондарев И.Э., Хавинсон В.Х. Подавление альтернативного механизма удлинения теломер в раковых клетках с помощью ингибиторов обратной транскриптазы. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):218-221.
- [Bondarev I.E., Khavinson V.Kh. Suppression of alternative telomere lengthening in cancer cells with reverse transcriptase inhibitors. *Adv. Gerontol.* 2016;6(4):272-274. DOI 10.1134/S2079057016040020.]
- Мустафин Р.Н. Взаимосвязь транспозонов с теломерами при старении. *Успехи геронтологии*. 2019;32(5):693-701.
- [Mustafin R.N. Aging and interrelation of telomeres with transposable elements. *Adv. Gerontol.* 2019;32(5):693-701. (in Russian)].
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506.
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under the influence of stress. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506.]
- Allam J.S., Limper A.H. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006;12:312-317. DOI 10.1097/01.mcp.0000239546.24831.61.
- Allen R.J., Guillen-Guio B., Oldham J.M., Ma S.F., Dressen A., Paynton M.L., Kraven L.M., Obeidat M., Li X., Ng M., Braybrooke R., Molina M., Hobbs B.D., Putman R.K., Flores C., Noth I., Jenkins R.G., Wain L.V. 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.
- Arkhipova I.R., Yushenova I.A., Rodriguez F. Giant reverse transcriptase-encoding transposable elements at telomeres. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(9):2245-2257. DOI 10.1093/molbev/msx159.
- 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;26:160125. DOI 10.1183/16000617.0125-2016.
- Casacuberta E. Drosophila: retrotransposons making up telomeres. *Viruses*. 2017;9(7):192. DOI 10.3390/v9070192.
- Chioma O.S., Drake W.P. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis. *Yale J. Biol. Med.* 2017;90(2):219-227.
- Chuong E.B. The placenta goes viral: retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biol.* 2018;16(10):e3000028. DOI 10.1371/journal.pbio.3000028.
- De Cecco M., Criscione S.W., Peterson A.L., Neretti N., Sediby J.M., Kreiling J.A. Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues. *Aging (Albany NY)*. 2013;5:867-883. DOI 10.18632/aging.100621.
- Dileepan M., Sarver A.E., Rao S.P., Panettieri R.A., Jr., Subramanian S., Kannan M.S. MicroRNA mediated chemokine responses in human airway smooth muscle cells. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150842. DOI 10.1371/journal.pone.0150842.
- Fernandez B.A., Fox G., Bhatia R., Sala E., Noble B., Nash D., Fernandez D., Duguid N., Dohey A., Kamel F., Edwards L., Mahoney K., Stuckless S., Parfrey P.S., Woods M.O. 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.
- Filshtein T.J., Mackenzie C.O., Dale M.D., Dela-Cruz P.S., Ernst D.M., Frankenberg E.A., He C., Heath K.L., Jones A.S., Jones D.K., King E.R., Maher M.B., Mitchell T.J., Morgan R.R., Sirobushanam S., Halkyard S.D., Tiwari K.B., Rubin D.A., Borchert G.M., Larson E.D. Orbid: Origin-based identification of microRNA targets. *Mob. Genet. Elements*. 2012;2(4):184-192. DOI 10.4161/mge.21617.
- Fingerlin T.E., Zhang W., Yang I.V., Ainsworth H.C., Russell P.H., Blumhagen R.Z., Schwarz M.I., Brown K.K., Steele M.P., Loyd J.E., Cosgrove G.P., Lynch D.A., Growhng S., Markin C.R., Beckman K.B., Langefeld C.D., Schwartz D.A. 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.
- Garavis M., Gonzalez C., Villasante A. On the origin of the eukaryotic chromosome: the role of noncanonical DNA structures in telomere evolution. *Genome Biol. Evol.* 2013;5:1142-1150. DOI 10.1093/gbe/evt079.
- Ge L., Habel D.M., Hansbro P.M., Kim R.Y., Gharib S.A., Edelman J.D., Konigshoff M., Parimon T., Brauer R., Huang Y., Allen J., Jiang D., Kurkciyan A.A., Mizuno T., Stripp B.R., Noble P.W., Hogaboam C.M., Chen P. miR-323a-3p regulates lung fibrosis by targeting multiple profibrotic pathways. *JCI Insight*. 2016;1(20):e90301. DOI 10.1172/jci.insight.90301.
- Gochuico B.R., Huizing M., Golas G.A., Scher C.D., Tsokos M., Denver S.D., Frei-Jones M.J., Gahl W.A. 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.
- Gu T.J., Yi X., Zhao X.W., Zhao Y., Yin J.Q. Alu-directed transcriptional regulation of some novel miRNAs. *BMC Genomics*. 2009;10:563.
- 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.
- Hao X., Du Y., Qian L., Li D., Liu X. 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.
- Hassan F., Nuovo G.J., Crawford M., Boyaka P.N., Kirkby S., Nana-Sinkam S.P., Cormet-Boyaka E. MiR-101 and miR-144 regulate the expression of the CFTR chloride channel in the lung. *PLoS One*. 2012;7(11):e50837. DOI 10.1371/journal.pone.0050837.
- He S., Sun S., Lu J., Chen L., Mei X., Li L., Zeng Z., Zhong M., Xie L. The effects of the miR-21/SMAD7/TGF- β pathway on Th17 cell differentiation in COPD. *Sci. Rep.* 2021;11:6338. DOI 10.1038/s41598-021-85637-0.
- Hodgson U., Laitinen T., Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002;57(4):338-342. DOI 10.1136/thorax.57.4.338.
- Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev. Cell*. 2018;46:132-134. DOI 10.1016/j.devcel.2018.06.022.
- Huang C., Xiao X., Yang Y., Mishra A., Liang Y., Zeng X., Yang X., Xu D., Blackburn M.R., Henke C.A., Liu L. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation. *J. Biol. Chem.* 2017;292:16420-16439. DOI 10.1074/jbc.M117.805747.
- 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.
- Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-976. DOI 10.1261/rna.044560.114.
- Kang H. Role of microRNAs in TGF- β signaling pathway-mediated pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2527. DOI 10.3390/ijms18122527.
- Kara M., Kirkil G., Kalemci S. Differential expression of microRNAs in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016;25(1):21-26. DOI 10.17219/acem/28343.
- Karner J., Wawrzyniak M., Tankov S., Runnel T., Aints A., Kisand K., Altraja A., Kingo K., Akdis C.A., Akdis M., Rebane A. Increased

- microRNA-323-3p in IL-22/IL-17-producing T cells and asthma: a role in the regulation of the TGF- β pathway and IL-22 production. *Allergy*. 2017;72(1):55-65. DOI 10.1111/all.12907.
- Kelley D., Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol.* 2012;13(11):R107. DOI 10.1186/gb-2012-13-11-r107.
- Korthagen N.M., van Moorsel C.H., Kazemier K.M., Ruven H.J., Grutters J.C. 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.
- Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V., Womble K.E., Dawson E.P., Lane K.B., Markin C., Renzoni E., Lympany P., Thomas A.Q., Roldan J., Scott T.A., Blackwell T.S., Phillips J.A., Loyd J.E., du Bois R.M. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax*. 2004;59(11):977-980. DOI 10.1136/thx.2004.026336.
- 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):463-470. DOI 10.1007/s00011-015-0829-6.
- Lescale C., Deriano L. The RAG recombinase: beyond breaking. *Mech. Ageing Dev.* 2016;16:30263-30269. DOI 10.1016/j.mad.2016.11.003.
- Li J., Pan C., Tang C., Tan W., Zhang W., Guan J. 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.
- Li R., Wang Y., Song X., Sun W., Zhang J., Liu Y., Li H., Meng C., Zhang J., Zheng Q., Lv C. Potential regulatory role of circular RNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(6):3256-3268. DOI 10.3892/ijmm.2018.3892.
- Li R., Xu F., Wu X., Ji S., Xia R. CUL1-mediated organelle fission pathway inhibits the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Comput. Math. Methods Med.* 2020;2020:5390107. DOI 10.1155/2020/5390107.
- Li W., Wang X., Sun S., An H. Long non-coding RNA colorectal neoplasia differentially expressed correlates negatively with miR-33a and miR-495 and positively with inflammatory cytokines in asthmatic children. *Clin. Respir. J.* 2021;15(11):1175-1184. DOI 10.1111/crj.13424.
- Liu B., Li R., Zhang J., Meng C., Zhang J., Song X., Lv C. 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.
- Liu G., Friggeri A., Yang Y., Milosevic J., Ding Q., Thannickal V.J., Kaminski N., Abraham E. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010;207(8):1589-1597. DOI 10.1084/jem.20100035.
- 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.
- Liu J., Li C., Zhang C., Zhang Z. LncRNA-CASC7 enhances corticosteroid sensitivity via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway by targeting miR-21 in severe asthma. *Pulmonology*. 2020;26(1):18-26. DOI 10.1016/j.pulmoe.2019.07.001.
- Liu X., Gao S., Xu H. LncRNACAT29 inhibits pulmonary fibrosis via the TGF- β 1-regulated RASAL1/ERK1/2 signal pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(6):7781-7788. DOI 10.3892/mmr.2018.8807.
- Lu X., Sachs F., Ramsay L., Jacques P.-E., Göke J., Bourque G., Ng H.-H. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014;21:423-425. DOI 10.1038/nsmb.2799.
- Lux A., Beil C., Majety M., Barron S., Gallione C.J., Kuhn H.M., Gerg J.N., Kioschis P., Marchuk D.A., Hafner M. Human retroviral gag- and gag-pol-like proteins interact with the transforming growth factor-beta receptor activin receptor-like kinase 1. *J. Biol. Chem.* 2005;280(9):8482-8493. DOI 10.1074/jbc.M409197200.
- Mahmood W., Erichsen L., Ott P., Schulz W., Fischer J.C., Arauzo-Bravo M.J., Bendhack M.L., Hassan M., Santourlidis S. Aging-associated distinctive DNA methylation changes of LINE-1 retrotransposons in pure cell-free DNA from human blood. *Sci. Rep.* 2020;10(1):22127. DOI 10.1038/s41598-020-79126-z.
- Martinez-Nunez R., Bondanese V.P., Louafi F., Francisco-Garcia A.S., Rupani H., Bedke N., Holgate S., Howerth P.H., Davies D.E., Sanchez-Elsner T. A microRNA network dysregulated in asthma controls IL-6 production in bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2014;9(10):e111659. DOI 10.1371/journal.pone.0111659.
- Mathai S.K., Yang I.V., Schwarz M.I., Schwartz D.A. Incorporating genetics into the identification and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Med.* 2015;13:191. DOI 10.1186/s12916-015-0434-0.
- McKusick V.A., Fisher A.M. Congenital cystic disease of the lung with progressive pulmonary fibrosis and carcinomatosis. *Ann. Intern. Med.* 1958;48:774-790. DOI 10.7326/0003-4819-48-4-774.
- Method D.B., Leblanc E., Lacasse Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2019;155(1):33-43. DOI 10.1016/j.chest.2018.07.038.
- Nevalainen T., Autio A., Mishra B.H., Marttila S., Jyha M., Hurme M. Aging-associated pattern in the expression of human endogenous retroviruses. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207407. DOI 10.1371/journal.pone.0207407.
- Nikitin D., Penzar D., Garazha A., Sorokin M., Tkachev V., Borisov N., Piltorak V., Buzdin A.A. Profiling of human molecular pathways affected by retrotransposons at the level of regulation by transcription factor proteins. *Front. Immunol.* 2018;9:30. DOI 10.3389/fimmu.2018.00030.
- Noth I., Zhang Y., Ma S.F., Flores C., Barbes M., Huang Y., Broderick S.M., Wade M.S., Kaminski N., Garcia J.G.N. 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.
- Ong J., van den Berg A., Faiz A., Boudewijn I.M., Timens W., Vermeulen C.J., Oliver B.G., Kok K., Terpstra M.M., van den Berge M., Brandsma C.A., Kluiver J. Current smoking is associated with decreased expression of miR-335-5p in parenchymal lung fibroblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(20):5176. DOI 10.3390/ijms20205176.
- Piriyapongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics*. 2007;176(2):1323-1337. DOI 10.1534/genetics.107.072553.
- Qin S., Jin P., Zhou X., Chen L., Ma F. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131365. DOI 10.1371/journal.pone.0131365.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J., Bradford W.Z., Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:810-816. DOI 10.1164/rccm.200602-163OC.
- Ruocco F.D., Basso V., Rivoire M., Mehlen P., Ambati J., De Falco S., Tarallo V. *Alu* RNA accumulation induces epithelial-to-mesenchymal transition by modulating miR-566 and is associated with cancer progression. *Oncogene*. 2018;37(5):627-637. DOI 10.1038/onc.2017.369.
- Seibold M.A., Wise A., Speer M., Steele M., Brown K., Lloyd J.E., Fingerlin T.E., Garantziotis S., Herron A., Slifer S.H., Schwartz D.A. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1503-1512. DOI 10.1056/NEJMoa1013660.
- Sgalla G., Iovene B., Clavello M., Ori M., Varone F., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir. Res.* 2018;19(1):32. DOI 10.1186/s12931-018-0730-2.
- Sheng G., Chen P., Wei Y., Yue H., Chu J., Zhao J., Wang Y., Zhang W., Zhang H.L. 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.
- Shi Z., Sun Y., Wang K., Jia J., Yang J., Li Y. Effects of miR-26a/miR-146a/miR-31 on airway inflammation of asthma mice and asthma children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(12):5432-5440. DOI 10.26355/eurrev_201906_18212.

- Song X., Xu P., Meng C., Song C., Blackwell T.S., Li R., Li H., Zhang J., Lv C. LncITPF promotes pulmonary fibrosis by targeting hnRNP-L depending on its host gene ITGBL1. *Mol. Ther.* 2019;27(2):380-393. DOI 10.1016/j.ymthe.2018.08.026.
- Spagnolo P., Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalized medicine. *J. Med. Genet.* 2017;54:93-99. DOI 10.1136/jmedgenet-2016-103973.
- Stuart B.D., Choi J., Zaidi S., Xing C., Holohan B., Chen R., Choi M., Dharwadkar P., Torres F., Girod C.E., Weissler J., Lifton R.P., Garcia C.K. 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.
- Tasena H., Faiz A., Timens W., Noordhoek J., Hylkema M.N., Gossens R., Hiemstra P.S., Spira A., Postma D.S., Tew G.W., Grimbaldston M.A., van den Berge M., Heijink I.H., Brandsma C. MicroRNA-mRNA regulatory networks underlying chronic mucus hypersecretion in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018;52(3):1701556. DOI 10.1183/13993003.01556-2017.
- Tempel S., Pollet N., Tahf F. ncRNAClassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics.* 2012;13:246. DOI 10.1186/1471-2105-13-246.
- Thomas A.Q., Lane K., Phillips J., Prince M., Markin C., Speer M., Schwartz D.A., Gaddipati R., Marney A., Johnson J., Roberts R., Haines J., Stahlman M., Loyd J.E. 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;165(9):1322-1328. DOI 10.1164/rccm.200112-123OC.
- Tsakiri K.D., Cronkhite J.T., Kuan P.J., Xing C., Raghu G., Weissler J.C., Rosenblatt R.L., Shay J.W., Gracia C.K. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(18):7552-7557. DOI 10.1073/pnas.0701009104.
- Unterbruner K., Matthes F., Schilling J., Nalavade R., Weber S., Winter J., Kraub S. 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.
- Vazquez B.N., Thackray J.K., Simonet N.G., An W., Vaquero A., Tischfield J.A., Serrano L. SIRT7 mediates L1 elements transcriptional repression and their association with the nuclear lamina. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:7870-7885. DOI 10.1093/nar/gkz519.
- Wang D., Yan Z., Bu L., An C., Deng B., Zang J., Rao J., Cheng L., Zhang J., Zhang B., Xie J. Protective effect of peptide DR8 on bleomycin-induced pulmonary fibrosis by regulating the TGF- β /MAPK signaling pathway and oxidative stress. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019;382:114703. DOI 10.1016/j.taap.2019.114703.
- Wei G., Qin S., Li W., Chen L., Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016;13(6):1155-1160. DOI 10.1109/TCBB.2015.2511767.
- Wei Y.Q., Guo Y.F., Yang S.M., Ma H.H., Li J. 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):6252-6261. DOI 10.26355/eurrev_202006_21523.
- Wyman A.E., Noor Z., Fischelevich R., Lockatell V., Shah N.G., Todd N.W., Atamas S.P. 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.
- Xiao L., Jiang L., Hu Q., Li Y. MiR-302e attenuates allergic inflammation *in vitro* model by targeting RelA. *Biosci. Rep.* 2018;38(3):BSR20180025. DOI 10.1042/BSR20180025.
- Yang G., Yang L., Wang W., Wang J., Wang J., Xu Z. Discovery and validation of extracellular/circulating microRNAs during idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Gene.* 2015;562:138-144. DOI 10.1016/j.gene.2015.02.065.
- Zhang Y.F., Gu L.N., Qi J., Xia Q.Q., Tian L.J., Jiang W.L., Cao M.S. Construction of potential idiopathic pulmonary fibrosis related microRNA and messenger RNA regulatory network. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2021;134(5):584-586. DOI 10.1097/CM9.0000000000001276.
- Zhao J., Ren Y., Qu Y., Jiang W., Lv C. 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.
- Zhu L., Wang L., Luo X., Zhang Y., Ding Q., Jiang X., Wang X., Pan Y., Chen Y. Tollip, an intracellular trafficking protein, is a novel modulator of the transforming growth factor- β signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 2012;287(47):39653-39663. DOI 10.1074/jbc.M112.388009.
- Zhu M., An Y., Zhang X., Wang Z., Duan H. Experimental pulmonary fibrosis was suppressed by microRNA-506 through NF- κ B-mediated apoptosis and inflammation. *Cell. Tissue Res.* 2019;378:255-265. DOI 10.1007/s00441-019-03054-2.

ORCID ID

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 05.08.2021. После доработки 14.09.2021. Принята к публикации 13.01.2022.