

Клинико-генетическое исследование полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

В.О.Сигин¹ ✉, Т.А.Савина^{2,3}, Н.Н.Чеканов⁴, С.Н.Авдеев^{2,5}, Н.В.Трушенко^{2,5}, О.А.Суворова⁵, Б.Б.Лавгинова⁵, Ю.А.Левина⁵, О.В.Курылева³, Г.Ю.Бабаджанова^{2,6}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Биотехнологический кампус»: 117437, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16 / 10, корп. 16
- ⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют серьезную медико-социальную проблему в связи с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Важную роль в их патогенезе играют генетические факторы, в частности полиморфизм гена *MUC5B*. Целью исследования являлась оценка частоты аллеля риска Т однонуклеотидного полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* у российских пациентов с гиперчувствительным пневмонитом (ГП) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) по сравнению с общей популяцией. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 86$) с ГП ($n = 49$) и ИЛФ ($n = 37$). Контрольную группу составила выборка проекта «Национальная генетическая инициатива 100 000 + Я» ($n = 89\ 261$). Генотипирование полиморфизма rs35705950 проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (рестриктаза *Vst*NIH). В статистический анализ были включены расчет частот аллелей и генотипов, оценка соответствия равновесию Харди–Вайнберга (РВХ), анализ ассоциаций на основе отношения шансов (*Odds Ratio* – OR) по аллельной и доминантной моделям. **Результаты.** Частота аллеля риска Т была достоверно выше в группах пациентов по сравнению с контролем ($p < 0,001$): 0,2973 – при ИЛФ (OR – 3,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,21–6,41; $p = 1,9 \times 10^{-6}$) и 0,2551 – при ГП (OR – 3,10; 95%-ный ДИ – 1,88–4,94; $p = 8,4 \times 10^{-6}$). По результатам анализа по доминантной модели (генотипы ТТ+ГТ) также выявлено значимое увеличение риска для ИЛФ (OR – 5,05; 95%-ный ДИ – 2,64–9,64) и ГП (OR – 3,22; 95%-ный ДИ – 1,83–5,67) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении пациентов с ИЛФ и ГП различия по частотам аллеля Т не достигли статистической значимости (OR – 1,23; 95%-ный ДИ – 0,59–2,56; $p = 0,61$). Распределение генотипов во всех группах соответствовало РВХ. **Заключение.** Полиморфизм rs35705950 гена *MUC5B* является значимым фактором генетического риска развития как ИЛФ, так и ГП в российской популяции. Схожий профиль риска для 2 нозологий указывает на общность патогенетических механизмов, связанных с данным геном. Полученные данные обосновывают включение анализа *MUC5B* в обследование пациентов с подозрением на ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический легочный фиброз, *MUC5B*, молекулярно-генетический анализ.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 125040704897-7), в рамках инициативного научного исследования на тему «Интерстициальные заболевания легких: изучение предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с углеводными нарушениями» Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России».

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№ 04-24) одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» 24.06.24. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Сигин В.О. и соавт., 2026

Для цитирования: Сигин В.О., Савина Т.А., Чеканов Н.Н., Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Суворова О.А., Лавгинова Б.Б., Левина Ю.А., Курылева О.В., Бабаджанова Г.Ю. Клинико-генетическое исследование полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2026; 36 (1): 31–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-31-42

Clinical and genetic study of the rs35705950 polymorphism of the *MUC5B* gene in patients with interstitial lung diseases

Vladimir O. Sigin¹ ✉, Tamara A. Savina^{2,3}, Nikolay N. Chekanov⁴, Sergey N. Avdeev^{2,5}, Natalya V. Trushenko^{2,5}, Olga A. Suvorova⁵, Baina B. Lavginova⁵, Iuliia A. Levina⁵, Olesya V. Kuryleva³, Gulnara Yu. Babadzhanova^{2,6}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ “Biotechnology Campus” Limited Liability Company: ul. Miklukho-Maklaya 16/10, build. 16, Moscow, 117437, Russia

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

⁶ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

Abstract

Interstitial lung diseases (ILD) represent a serious medical and social problem due to their progressive course and unfavorable prognosis. Genetic factors, in particular, the *MUC5B* gene polymorphism, play an important role in their pathogenesis. The aim of the study was to evaluate the frequency of the T-risk allele of the rs35705950 single nucleotide polymorphism of the *MUC5B* gene in Russian patients with hypersensitivity pneumonitis (HP) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) compared with the general population. **Methods.** The study included patients ($n = 86$) with HP ($n = 49$) and IPF ($n = 37$). The control group consisted of a sample from the National Genetic Initiative 100,000 + 1 project ($n = 89,261$). Genotyping of the rs35705950 polymorphism was performed using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis (BstHII restriction enzyme). Statistical analysis included calculation of allele and genotype frequencies, assessment of compliance with Hardy – Weinberg equilibrium, and association analysis based on odds ratios (OR) for allelic and dominant models. **Results.** The frequency of the risk allele T was significantly higher in the patient groups compared to the control ($p < 0.001$): 0.2973 in IPF (OR – 3.82; 95% CI – 2.21–6.41; $p = 1.9 \times 10^{-6}$) and 0.2551 in GP (OR – 3.10; 95% CI – 1.88–4.94; $p = 8.4 \times 10^{-6}$). The results of the dominant model analysis (TT+GT genotypes) also revealed a significant increase in the risk of IPF (OR – 5.05; 95% CI – 2.64–9.64) and GP (OR – 3.22; 95% CI – 1.83–5.67) compared with the control group ($p < 0.001$). When comparing patients with IPF and GP, the differences in T allele frequencies did not reach statistical significance (OR – 1.23; 95% CI – 0.59–2.56; $p = 0.61$). The distribution of genotypes in all groups corresponded to the Hardy – Weinberg equilibrium. **Conclusion.** The rs35705950 polymorphism of the *MUC5B* gene is a significant genetic risk factor for the development of both IPF and GP in the Russian population. The similar risk profile for these two entities suggests common pathogenetic mechanisms associated with this gene. These findings support the inclusion of *MUC5B* analysis in the evaluation of patients with suspected ILD.

Key words: interstitial lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, idiopathic pulmonary fibrosis, *MUC5B*, molecular genetic analysis.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. This work was supported by a state assignment from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation to the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” (No.125040704897-7), as part of an initiative research project entitled “Interstitial Lung Diseases: Study of Predictors of Progression and Poor Prognosis in Patients with Carbohydrate Disorders”, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation.

Ethical review. The study protocol (No. 04-24) was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (Moscow) on June 24, 2024. Written informed consent to participate in the study was obtained from each patient.

© Sigin V.O. et al., 2026

For citation: Sigin V.O., Savina T.A., Chekanov N.N., Avdeev S.N., Trushenko N.V., Suvorova O.A., Lavginova B.B., Levina I.A., Kuryleva O.V., Babadzhanova G.Yu. Clinical and genetic study of the rs35705950 polymorphism of the *MUC5B* gene in patients with interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (1): 31–42 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-31-42

В последнее десятилетие наблюдается устойчивый рост интереса исследователей к проблеме интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), что обусловлено увеличением распространенности данной патологии в популяции [1, 2]. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, количество потерянных лет жизни, связанных с ИЗЛ, в XXI веке может быть сопоставимо с таковым при раке легкого [3]. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра отношения врачей общей практики к ИЗЛ, которые по-прежнему часто воспринимаются как редкая но-

зология. Позднее установление диагноза (в среднем через 1,5–2 года после появления первых симптомов) обусловлено высоким уровнем диагностических ошибок (до 80 %) при ИЗЛ, что затрудняет своевременное направление пациента к специалисту и начало соответствующей терапии [4].

К основным клиническим проявлениям ИЗЛ относятся прогрессирующая одышка, снижение толерантности к физической нагрузке и хронический кашель, а также неспецифические симптомы, такие как общая слабость, снижение аппетита и потеря массы тела [5].

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой воспалительное и / или фиброзирующее заболевание легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, развивающееся у предрасположенных лиц в ответ на ингаляционное воздействие антигенов, запускающих иммуноопосредованную реакцию [6]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями выделяются 2 фенотипа заболевания — нефибротический и фибротический (фГП), при этом последний характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных специалистов (*The American College of Chest Physicians, CHEST*), диагноз ГП может быть установлен у пациентов с подтвержденной экспозицией антигена и типичными рентгенологическими признаками заболевания по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [7].

В патогенезе ГП участвует значительное количество генов, включая гены, связанные с иммунной защитой организма (*MUC5B*, *TOLLIP*), поддержанием длины теломер (*TERC*) и другими биологическими функциями (*FAM13A*, *IVD*). Особое значение имеют гены, ассоциированные с развитием фибротического варианта фГП, — *MUC5B*, *DSP*, *IVD* и *TERC* [8].

При исследовании 2 распространенных однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИЛФ — *MUC5B* rs35705950 и *TOLLIP* rs5743890, а также длины теломер в лейкоцитах периферической крови, *B. Ley et al.* оценена их связь с риском развития хронического ГП, выживаемостью, клиническими, рентгенологическими и гистологическими характеристиками. Выявлено, что у пациентов как с ГП, так и с ИЛФ частота минорных аллелей *MUC5B* была значительно выше, в отличие от неминорных аллелей *TOLLIP* [9].

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — специфическая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая развивается преимущественно у лиц пожилого возраста, поражает исключительно легкие и характеризуется гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [5]. Основу патогенеза ИЛФ составляют повторяющиеся микроповреждения альвеолярного эпителия, сопровождающиеся нарушением механизмов его регенерации. Эти процессы приводят к патологической реэпителизации, активации и пролиферации фибробластов, а также к избыточному синтезу компонентов внеклеточного матрикса. В результате нормальная структура легочной паренхимы постепенно замещается фиброзной тканью.

I. Noth et al. выявлен SNP в промоторной области гена *MUC5B* (rs35705950), который является наиболее значимым генетическим фактором риска ИЛФ, внося вклад до 30–35 % в общий риск заболевания на популяционном уровне [10–12]. Предполагается, что *MUC5B* может быть вовлечен в патогенез ИЛФ за счет нарушения мукоцилиарного клиренса, повреждения бронхиолоальвеолярного эпителия и наруше-

ния регенеративных процессов в дистальных отделах легочной паренхимы [11]. Избыточная экспрессия *MUC5B* нарушает защитные механизмы слизистой оболочки дыхательных путей и снижает клиренс вдыхаемых частиц, растворенных химических веществ и микроорганизмов из легких [13, 14]. Со временем это может способствовать формированию рубцовой ткани и персистирующей фибропролиферации, которая прогрессирует и замещает нормальную легочную паренхиму [15, 16]. Углубленное изучение роли *MUC5B* при ИЗЛ может способствовать значительному прогрессу в понимании их патогенеза.

В настоящем исследовании были проанализированы генотипы полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B*, ассоциированного с аллелем риска Т, у пациентов с ИЗЛ 2 клинических групп — ГП и ИЛФ.

Целью исследования являлись оценка частоты аллеля риска Т однонуклеотидного полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* у пациентов с ГП и ИЛФ и сопоставление полученных данных с таковыми в общей российской популяции.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с подтвержденными ИЗЛ ($n = 86$: 44 — мужчины, 42 — женщины) из российской популяции.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от клинического диагноза:

- 1-я ($n = 49$; возраст — 63 (55–69) года) — пациенты с ГП;
- 2-я группа ($n = 37$; возраст — 72 (66–75) года) — с подтвержденным ИЛФ.

В качестве контрольной использована выборка ($n = 89\,261$) из проекта «Национальная генетическая инициатива 100 000 + Я», представляющая общую российскую популяцию без стратификации по заболеваниям.

Материалом для молекулярно-генетического анализа послужили образцы ДНК из периферической крови. Выделение геномной ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) (*restriction fragment length polymorphism*) (рестриктаза *Bst*НН1) с использованием разработанной тест-системы. Визуализация продуктов рестрикции выполнялась методом электрофореза в полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра.

Полимеразная цепная реакция. Для амплификации исследуемого локуса гена *MUC5B* (GRCh38: chr11:1,219,908–1,220,251) использовались праймеры следующей последовательности:

- прямой — 5'-CCTGGCCAGAATGAGGGACAGT-3';
- обратной — 5'-GGCAGAGGGCCCATTGGGA-3'.

Длина амплифицируемого фрагмента составляла 343 пар нуклеотидов (п. н.). ПЦР проводилась в общем объеме 25 мкл, содержащем:

- 1× аммоний-сульфатный буфер для ПЦР (67 mM Tris-HCl (pH 8.8 при 25 °C);
- 16,6 mM (NH₄)₂SO₄;
- 0,01% Tween-20);
- 2 mM MgCl₂;
- 0,2 mM каждого дезоксинуклеозидтрифосфата (dNTP);
- 0,5 мкМ каждого праймера;
- 1 ед. Taq-ДНК-полимеразы;
- 50 нг геномной ДНК.

В условия амплификации включались предварительная денатурация при 95 °C в течение 5 мин, затем 32 цикла, каждый из которых состоял из денатурации при 95 °C – 10 с, отжига при 64 °C – 20 с и элонгации при 72 °C – 20 с. Финальная элонгация проводилась при 72 °C в течение 10 мин. Температура отжига (64 °C) была оптимизирована экспериментально.

Рестрикционный анализ. Для проведения рестрикционного анализа использовался фермент BstHNI («СибЭнзим», Россия), узнающий сайт GCG↑C/C↓GCG. Реакционная смесь объемом 20 мкл, содержащая 10 мкл ПЦР-продукта, 1× буфер Y и 1 ед. рестриктазы, инкубировалась при 50 °C в течение ночи (около 16 ч).

Статистический анализ. Для оценки генетической ассоциации полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* с ИЗЛ проведен комплексный статистический анализ. Частоты генотипов и аллелей были рассчитаны для 3 групп:

- пациенты с ИЛФ;
- пациенты с ГП;
- контрольная популяция («100 000 + Я»).

Для оценки ассоциации между аллелем риска T полиморфизма rs35705950 и заболеванием был произведен расчет отношения шансов (*Odds Ratio* – OR) на основе 2 × 2 таблиц сопряженности. В таблицах учитывались абсолютные количества аллелей T и G в каждой из сравниваемых групп.

Для анализа частот носительства аллеля T между группами по доминантной модели использовались 2 × 2 таблицы сопряженности, в которых частоты носителей аллеля T (TT + GT) сравнивались с частотами гомозигот по «дикому» аллелю G. Значимость различий оценивалась на основе асимптотического критерия χ^2 , встроенного в функцию расчета OR методом Уолда. В связи с малым числом гомозигот по аллелю T в некоторых группах полученные значения интерпретировались с учетом ограничений малой выборки.

Все вычисления и визуализация данных проводились в программной среде R (версии 4.3.1) с использованием пакетов *tidyverse*, *epitools*, *ggplot2*, *viridis* и *ggsignif*.

Результаты

Характеристика выборок пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1
Основная характеристика пациентов
Table 1
Main characteristics of patients

Показатель	ГП (n = 49)	ИЛФ (n = 37)	p
Возраст, годы	63 (55–69)	72 (66–75)	0,001
Пол, %:			
• мужской	27	78	0,0001
• женский	73	22	0,0001
Нвa1C, %	5,9 (5,5–6,4)	5,9 (5,3–6,1)	0,659
ИМТ, кг / м ²	29,57 ± 5,11	29,11 ± 5,41	0,692
С-пептид, пмоль / л	1 103,5 (900,5–1 585)	1 050 (736–1 426)	0,304
Инсулин, мкЕд / мл	10,8 (7,6–15,8)	12,2 (6,7–18,5)	0,943
ФЖЕЛ, л	2,24 (1,83–3,01)	2,71 (2,18–3,32)	0,186
ФЖЕЛ, %	64 (54,5–83)	70 (55–84,5)	0,523
ДСЛ, мл / мин / мм рт. ст.	8,14 (6,2–11)	8,48 (5,3–10,1)	0,470
ДСЛ, %	43 (34–63)	40,5 (30–47)	0,061
Глюкоза натощак, ммоль / л	5,31 (4,69–6,1)	5,36 (4,8–5,97)	0,610
Терапия ГКС, %	69,4	45,9	0,026
Курение, %	18,4	54,1	0,001
ХОБЛ, %	0	10,5	0,079
ГБ, %	72	83,8	0,298
СД в семейном анамнезе, %	24,5	26,3	0,808
СД, %	28,6	27,8	0,547

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; ГКС глюкокортикостероиды; ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет.

Разработка системы полиморфизма длин рестриционных фрагментов для генотипирования полиморфизма rs35705950 в гене *MUC5B*

Ампликон длиной 343 п. н. обрабатывался рестриктазой BstННI, расщепляющей ДНК в полиморфном сайте (chr11:1219989-1219992). Неполномерный сайт BstННI (chr11:1219908-1219911) служил внутренним контролем эффективности гидролиза.

Ожидаемые длины фрагментов при возможных генотипах после гидролиза BstННI (рис. 1):

- GG: 152, 106, 78 п. н. (гидролиз в полиморфном и контрольном сайтах);
- GT: 233, 152, 106, 78 п. н. (гидролиз в обоих сайтах);
- TT: 233, 106 п. н. (отсутствие гидролиза в полиморфном сайте).

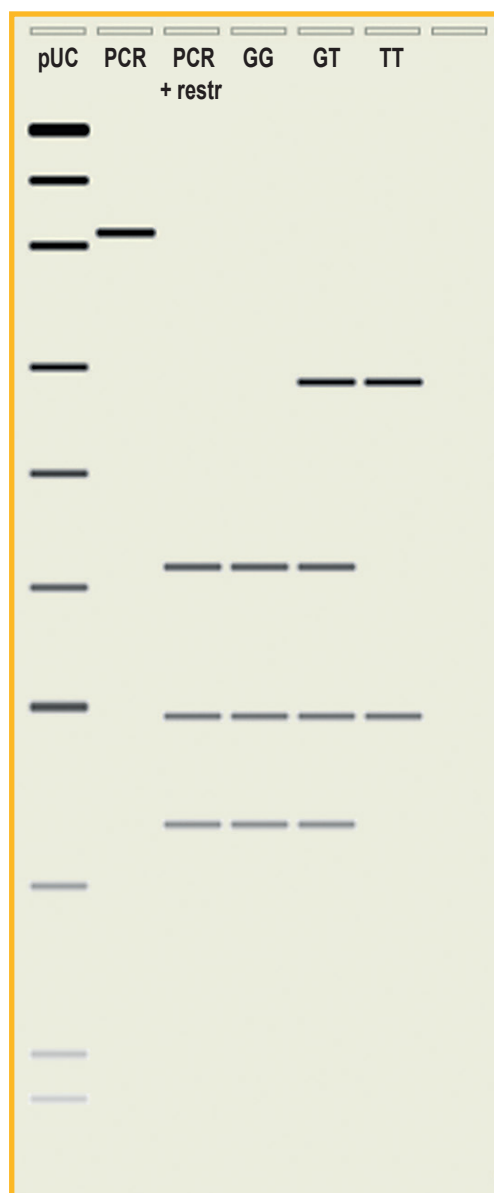


Рис. 1. *In silico*-симуляция ожидаемых длин фрагментов при возможных генотипах по полиморфизму rs35705950 в изучаемом локусе промотора гена *MUC5B*

Figure 1. *In silico* simulation of expected fragment lengths for possible genotypes for the rs35705950 polymorphism in the studied locus of the *MUC5B* gene promoter

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs35705950 в группах пациентов с гиперчувствительным пневмонитом, идиопатическим легочным фиброзом и «100 000 + Я»

Для оценки распределения аллеля Т полиморфизма rs35705950 было проведено генотипирование пациентов с ИЛФ ($n = 37$) и ГП ($n = 49$), а также использованы данные контрольной когорты из проекта «Национальная генетическая инициатива 100 000 + Я» ($n = 89\,261$). Распределение генотипов и частоты аллелей приведены в табл. 2 и на рис. 2.

Частота аллеля Т в группах пациентов с ИЛФ и ГП была статистически значимо выше по сравнению с контрольной популяцией ($p < 0,001$, критерий χ^2). Между группами ИЛФ и ГП различия в частотах генотипов и аллеля Т не достигали статистической значимости ($p > 0,05$), что свидетельствует о сходном распределении данного варианта в исследуемых клинических подгруппах.

Анализ соответствия генотипов равновесию Харди–Вайнберга в исследуемых группах

Для подтверждения корректности генотипирования и отсутствия системных искажений был проведен анализ соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (РВХ) в каждой из групп. Результаты представлены в табл. 3.

Отсутствие статистически значимых отклонений от РВХ свидетельствует о репрезентативности данных и правильности генотипирования в каждой группе.

Аллельные различия между группами: анализ отношений шансов

В группе ИЛФ ОР для наличия аллеля Т составило 3,82 (95% доверительный интервал (ДИ) – 2,21–6,41; $p = 1,9 \times 10^{-6}$), в группе ГП – 3,10 (95%-ный ДИ – 1,88–4,94; $p = 8,4 \times 10^{-6}$). Эти данные указывают на существенную ассоциацию аллеля риска с развитием обоих заболеваний. При непосредственном сравнении пациентов с ИЛФ и ГП различия по частотам аллеля Т не достигли статистической значимости (ОР – 1,23; 95%-ный ДИ – 0,59–2,56; $p = 0,61$), что свидетельствует о сходной частоте риска в обеих группах. Таким образом, результаты подтверждают роль полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* как значимого генетического фактора риска как для ИЛФ, так и для ГП, при этом частоты риска в группах пациентов существенно не различаются (рис. 3).

Сравнение частот носительства аллеля Т между группами по доминантной модели

С целью уточнения характера генетической ассоциации полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* с ИЗЛ была проведена дополнительная оценка по доминантной модели наследования. В рамках данной модели носителями аллеля риска Т считались индивиды с генотипами TT и GT, которые были объединены в одну категорию. Сравнение проводилось между группами

Таблица 2
Распределение генотипов и частоты аллелей rs35705950 в исследуемых группах
Table 2
Distribution of genotypes and allele frequencies of rs35705950 in the study groups

Группа	Общее число, n	Генотип, n (%)			Частота аллеля	
		ТТ	GT	GG	Т	G
ИЛФ	37	2 (5,4)	18 (48,6)	17 (45,9)	0,2973	0,7027
ГП	49	4 (8,2)	17 (34,7)	28 (57,1)	0,2551	0,7449
«100 000 + Я»	89 261	909 (1,02)	15 962 (17,88)	72 390 (81,10)	0,0996	0,9004

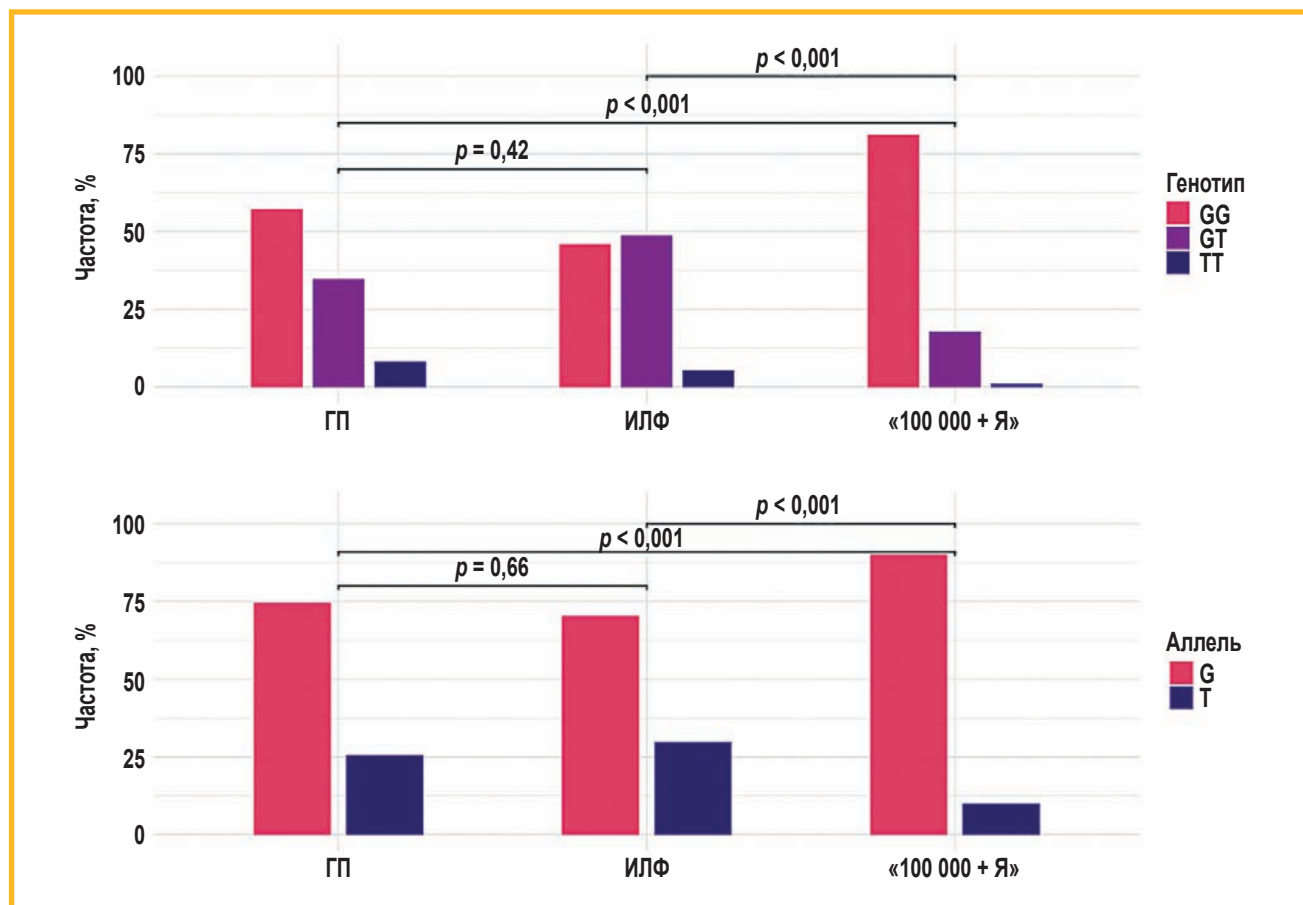


Рис. 2. Частота генотипов (А) и аллелей (В) полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* в группах пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, гиперчувствительным пневмонитом и контрольной популяции. Столбцы отражают процентное распределение вариантов генотипов (GG, GT, TT) и аллелей (G, T) внутри каждой группы

Figure 2. Frequency of genotypes (A) and alleles (B) of the rs35705950 polymorphism of the *MUC5B* gene in groups of patients with idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, and the control population. Columns reflect the percentage distribution of genotype variants (GG, GT, TT) and alleles (G, T) within each group

Таблица 3
Тест Харди–Вайнберга для rs35705950 в исследуемых группах
Table 3
Hardy – Weinberg test for rs35705950 in the study groups

Группа	χ^2	p	Вывод
ИЛФ	0,9992298	0,317	Соответствует РВХ
ГП	0,3719329	0,542	Соответствует РВХ
«100 000 + Я»	0,7755998	0,378	Соответствует РВХ

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; РВХ – равновесие Харди–Вайнберга.

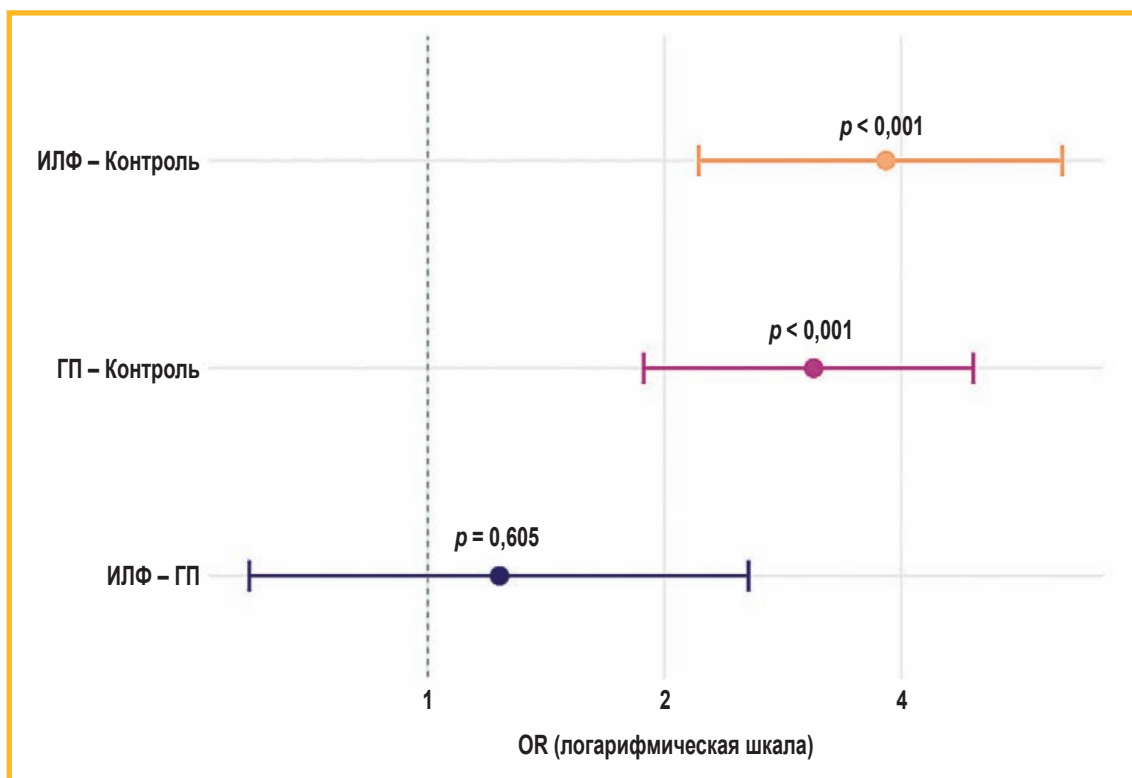


Рис. 3. Отношение шансов носительства аллеля Т полиморфизма rs35705950 гена *MUC5B* у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких по сравнению с контрольной популяцией

Примечание: OR (*Odds Ratio*) – отношение шансов; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

Figure 3. Odds ratio of carriage of the T allele of the rs35705950 polymorphism of the *MUC5B* gene in patients with interstitial lung diseases compared with the control population

Таблица 4

Отношение шансов и 95%-ные доверительные интервалы для носительства аллеля Т по доминантной модели наследования

Table 4

Odds ratio and 95% confidence intervals for carriage of the T allele according to the dominant model of inheritance

Группа сравнения	OR	95%-ный ДИ	p
ИЛФ – Контроль	5,05	2,64–9,64	< 0,001
ГП – Контроль	3,22	1,83–5,67	< 0,001
ИЛФ – ГП	1,57	0,66–3,70	0,303

Примечание: OR (*Odds Ratio*) – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

ИЛФ, ГП и контрольной популяцией. Результаты представлены в табл. 4.

Доминантной моделью наследования подтвердилось наличие достоверной ассоциации между аллелем Т и ИЗЛ, в первую очередь при ИЛФ, что согласуется с предполагаемой патогенной ролью этого полиморфизма.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генотип ТТ и аллель Т полиморфизма rs35705950 являются генетическими предикторами ИЛФ и ГП в российской популяции. Доминантная модель наследования, учитывающая наличие хотя бы одной копии аллеля Т, обеспечивает наиболее адекватное описание влияния на риск развития заболеваний.

Отсутствие статистически значимых различий между ИЛФ и ГП в распределении варианта rs35705950 указывает на общность генетических факторов, вовле-

ченных в патогенез этих заболеваний. Данный полиморфизм может служить маркером предрасположенности к заболеваниям фиброзного спектра легких, но по результатам этого исследования не является диагностическим критерием для дифференциации между ИЛФ и ГП.

Обсуждение

В последнем консенсусе международных стандартов Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) / Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) обществ, посвященном классификации ИЗЛ, отдельно выделена значимость генетических предикторов, в частности промоторного участка гена *MUC5B* (rs35705950), в развитии ИЗЛ, при котором 1 копия Т-аллеля *MUC5B* увеличивает риск

ИЛФ в 6 раз, а 2 копии — в 20 раз. При этом экспертами подчеркивается, что высокая распространенность полиморфизма *MUC5B* может быть не только при ИЛФ, но также и при фГП с паттерном ОИП, а также при ИЗЛ на фоне ревматоидного артрита, что позволяет предположить наличие потенциальной общей генетической основы для этих заболеваний [17].

Важное функциональное подтверждение роли гена *MUC5B* в развитии ИЛФ было получено *R. Borie et al.* [18]. Методом колокализации сигналов экспрессии (eQTL) и метилирования (mQTL) ДНК с генетическими локусами риска была установлена ассоциация варианта rs35705950 с изменениями в уровне экспрессии и метилирования гена *MUC5B* в легочной ткани. Эти данные убедительно свидетельствуют о ключевой роли *MUC5B* в этиологии ИЛФ.

C.J. Stock et al. дополнительно подчеркивается специфичность роли *MUC5B* именно для ИЛФ [19]. Продемонстрировано, что повышенная экспрессия белка *MUC5B*, ассоциированная с носительством Т-аллеля полиморфизма rs35705950, наблюдалась в дистальных отделах дыхательных путей и сосочковых кистах у пациентов с ИЛФ, но не была выявлена при других ИЗЛ, таких как идиопатическая и ассоциированная со склеродермией неспецифическая интерстициальная пневмония. Эти данные указывают на то, что патогенетический механизм, связывающий вариант rs35705950 с избыточной экспрессией *MUC5B*, может быть специфичен для ИЛФ и не является общим признаком для всех ИЗЛ.

В противоположность ранее упомянутым работам, по результатам исследования *P.C. Mota et al.* [20] продемонстрировано, что ассоциация полиморфизма *MUC5B* rs35705950 не является абсолютно специфичной для ИЛФ и может играть роль в патогенезе других фиброзирующих заболеваний легких, в частности фГП. По данным анализа 6 однонуклеотидных полиморфизмов в генах *MUC5B* и *TOLLIP* у пациентов с фГП ($n = 97$) и лиц ($n = 112$) контрольной группы выявлена достоверно более высокая частота минорного аллеля rs35705950 (40,7 % vs 12,1 % в контроле; $p < 0,0001$). Более того, определенные гаплотипы были ассоциированы не только с восприимчивостью к заболеванию, но и с худшей выживаемостью (скорректированное отношение рисков (*Hazard Ratio* — HR) — 6,92 для гаплотипа GTGC). Обнаружены также ассоциации вариантов генов *TOLLIP* с исходным снижением функции легких и полиморфизмов *MUC5B* с рентгенологическими признаками, что в совокупности подтверждает значительное влияние генетических факторов на Н.О. восприимчивость и прогрессирование фГП. Полученные данные расширяют понимание роли полиморфизма *MUC5B* за пределы ИЛФ.

B. Ley et al. на 2 когортах пациентов (145 пациентов из Калифорнийского университета в Сан-Франциско и 72 — из Университета штата Юта) выявлено, что частота минорного аллеля rs35705950 была достоверно выше у пациентов с хроническим ГП по сравнению с контролем (24,4 и 32,3 % vs 10,7 %; $p < 0,0001$) и была сопоставима с таковой при ИЛФ [21]. Более

того, в объединенной когорте была установлена ассоциация минорного аллеля с выраженностью фиброза по данным визуализации (скорректированное отношение шансов — 1,91; 95%-ный ДИ — 1,02–3,59; $p = 0,045$). Совокупность выявленных ассоциаций — с короткой длиной теломер, гистологическим паттерном ОИП и снижением выживаемости — позволяет предположить общие с ИЛФ патобиологические механизмы и указывает на потенциальную ценность данного генетического маркера для стратификации риска у пациентов с хроническим ГП.

По результатам масштабного метаанализа *H.Q. Lou et al.* представлены надежные доказательства специфической связи полиморфизма *MUC5B* rs35705950 с фиброзирующими ИЗЛ легких определенного типа [22]. По данным анализа 16 публикаций (76 345 случаев; 18 402 — контроль) продемонстрировано достоверное увеличение риска идиопатической интерстициальной пневмонии для генотипа ТТ и аллеля Т во всех генетических моделях (например, ТТ vs GG: OR — 9,11; $p < 0,0001$). При анализе данных подгрупп выявлены наиболее сильные ассоциации с ИЛФ и идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией. В то же время значимой ассоциации с развитием ИЗЛ легких при системной склеродермии не обнаружено. Это позволяет заключить, что аллель риска Т rs35705950 является специфическим предиктором восприимчивости именно к идиопатическим фиброзирующим пневмониям (ИЛФ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония) и фГП, но не опосредует риск фиброза при других заболеваниях, таких как системная склеродермия.

H. Furusawa et al. предоставлены ключевые генетические доказательства общности патогенетических механизмов ИЛФ и фГП [23]. В ретроспективном исследовании «случай—контроль» с участием пациентов с ГП ($n = 226$) было показано, что 6 из 10 проанализированных распространенных генетических вариантов риска ИЛФ были достоверно ассоциированы с ГП. Наиболее сильная ассоциация выявлена для полиморфизма rs35705950 в гене *MUC5B* (OR — 2,11; $p = 1,7 \times 10^{-6}$). Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что фиброзирующий ГП и ИЛФ имеют общую генетическую архитектуру, что, в свою очередь, указывает на схожие этиологические пути и патогенез этих заболеваний.

Таким образом, по результатам анализа литературы сделаны следующие выводы:

- убедительно доказана ассоциация полиморфизма *MUC5B* rs35705950 с риском развития фиброзирующих ИЗЛ, в первую очередь ИЛФ и фГП;
- совокупность данных, полученных *R. Borie et al.* [18], *C.J. Stock et al.* [19], *P.C. Mota et al.* [20], *B. Ley et al.* [21] и *H. Furusawa et al.* [23], позволяет предположить, что ИЛФ и фиброзирующий ГП могут иметь общую этиологию и патогенез, опосредованные в т. ч. общими генетическими факторами риска;
- по результатам масштабного метаанализа *H.Q. Lou et al.* [22] подтверждена специфичность этой ассоциации для идиопатических форм фиброза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что различные варианты и гаплотипы гена *MUC5B* могут служить ценными инструментами для оценки генетической предрасположенности, прогнозирования течения заболевания и стратификации пациентов с ИЛФ и ГП. Это открывает перспективы для более персонализированного подхода к ведению пациентов и углубляет понимание генетических факторов, влияющих на клиническую гетерогенность данных патологий. В целом ген *MUC5B* трансформируется из объекта фундаментальных исследований в значимый элемент понимания патогенеза и клинической практики ведения пациентов с фиброзирующими ИЗЛ.

На основании полученных данных отсутствие значимых различий в частоте аллеля rs35705950 между группами пациентов с ИЛФ и ГП указывает на общность патогенетического влияния данного варианта при обеих нозологиях. Важно подчеркнуть, что в настоящее исследование были включены пациенты с фибротическим типом ГП, сопоставимым по клиническим и функциональным характеристикам с группой пациентов с ИЛФ. Таким образом, отсутствие достоверных различий по частоте аллеля T полиморфизма rs35705950 между пациентами, вероятно, обусловлено общностью патогенеза легочного фиброза при фибротическом ГП и ИЛФ.

По данным других исследователей подтверждена схожесть клинического течения и прогноза фибротического ГП и ИЛФ, что может быть обусловлено в т. ч. наличием общих генетических предикторов.

Статистически значимые различия с контрольной популяционной группой подтверждают важную роль полиморфизма гена *MUC5B* в патогенезе фиброзирующих заболеваний легких и позволяют рассматривать его в качестве значимого фактора риска.

Полиморфизм rs35705950 (минорный аллель T) представляет собой надежный предиктор развития фиброзирующих заболеваний легких (ИЛФ и ГП), при этом продемонстрированы высокие значения OR при сравнении с контрольной популяцией. Наибольшая сила ассоциации наблюдается при доминантной модели наследования, что следует учитывать при интерпретации результатов генетического тестирования.

Отсутствие статистически значимых различий между группами ИЛФ и ГП может свидетельствовать о существовании общих молекулярно-генетических механизмов патогенеза этих заболеваний.

Заключение

Таким образом, генотипы TT и GT полиморфизма rs35705950 в гене *MUC5B* являются важным генетическим фактором риска при заболеваниях легких, что подчеркивает его потенциальное значение для дальнейших исследований патогенеза и разработки диагностических маркеров. Благодаря полученным данным не только обоснована необходимость дальнейшего изучения функциональных эффектов данного полиморфизма и его роли в клинической картине заболеваний, но и внесен существенный вклад в понимание генетических факторов, влияющих на развитие

заболеваний легких, что будет способствовать совершенствованию индивидуализированных подходов к диагностике и терапии.

Литература

1. Wijsenbeek M., Suzuki A., Maher T.M. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022; 400 (10354): 769–786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
2. 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.
3. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.
4. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Диссеминированные заболевания легких в практике семейного врача. *Российский семейный врач*. 2012; (2): 16–22. DOI: 10.17816/RFD2012216-22.
5. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Идиопатический легочный фиброз. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2021.pdf [Дата обращения: 23.09.25].
6. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Гиперчувствительный пневмонит. 2022. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr_GP_040422_2.pdf [Дата обращения: 23.09.25].
7. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A. et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021; 160 (2): e97–156. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.066.
8. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217693.
9. Ley B., Torgerson D.G., Oldham J.M. et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1154–1163. DOI: 10.1164/rccm.201902-0360OC.
10. Hutchinson J.P., McKeever T.M., Fogarty A.V. et al. Rising global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *An. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1176–1185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-1450C.
11. Evans C.M., Fingerlin T.E., Schwarz M.I. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (4): 1567–1591. DOI: 10.1152/physrev.00004.2016.
12. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with susceptibility and mortality to idiopathic pulmonary fibrosis: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (4): 309–317. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6.
13. Zhang Y., Noth I., Garcia J.G., Kaminsky N. A Variant in the promoter of *MUC5B* and idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1576–1577. DOI: 10.1056/NEJMc1013504.
14. 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 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
15. Kasper M., Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol. Histopathol.* 1996; 11 (2): 463–483.
16. Moss B.J., Ryter S.W., Rosas I.O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2022; 17: 515–546. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
17. Ryerson C.J., Adegunsoye A., Piciocchi S. et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2500158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2025.
18. Borie R., Cardwell J., Konigsberg I.R. et al. Colocalization of gene expression and DNA methylation with genetic risk variants supports functional roles of *MUC5B* and *DSP* in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (10): 1259–1270. DOI: 10.1164/rccm.202110-2308OC.

19. Stock C.J., Conti C., Montero-Fernandez Á. et al. Interaction between the promoter *MUC5B* polymorphism and mucin expression: is there a difference according to ILD subtype? *Thorax*. 2020; 75 (10): 901–903. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214579.
20. Mota P.C., Soares M.L., Ferreira A.C. et al. Polymorphisms and haplotypes of *TOLLIP* and *MUC5B* are associated with susceptibility and survival in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2025; 31 (1): 2416788. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2024.01.002.
21. 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 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
22. Lou H.Q., Huang C.X., Li G.Y. et al. The association between *MUC5B* Rs35705950 and risks of idiopathic interstitial pneumonia, systemic sclerosis interstitial lung disease, and familial interstitial pneumonia: a meta-analysis. *Iran. J. Public Health*. 2020; 49 (12): 2240–2250. DOI: 10.18502/ijph.v49i12.4801.
23. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217693.
24. Hutchinson J.P., McKeever T.M., Fogarty A.V. et al. Rising global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *An. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1176–1185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-145OC.
25. Evans C.M., Fingerlin T.E., Schwarz M.I. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (4): 1567–1591. DOI: 10.1152/physrev.00004.2016.
26. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with susceptibility and mortality to idiopathic pulmonary fibrosis: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (4): 309–317. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6.
27. Zhang Y., Noth I., Garcia J.G., Kaminsky N. A Variant in the promoter of *MUC5B* and idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1576–1577. DOI: 10.1056/NEJMc1013504.
28. 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 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
29. Kasper M., Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol. Histopathol.* 1996; 11 (2): 463–483.
30. Moss B.J., Ryter S.W., Rosas I.O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2022; 17: 515–546. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
31. Ryerson C.J., Adegunsoye A., Piciucchi S. et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2500158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2025.
32. Borie R., Cardwell J., Konigsberg I.R. et al. Colocalization of gene expression and DNA methylation with genetic risk variants supports functional roles of *MUC5B* and *DSP* in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (10): 1259–1270. DOI: 10.1164/rccm.202110-2308OC.
33. Stock C.J., Conti C., Montero-Fernandez Á. et al. Interaction between the promoter *MUC5B* polymorphism and mucin expression: is there a difference according to ILD subtype? *Thorax*. 2020; 75 (10): 901–903. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214579.
34. Mota P.C., Soares M.L., Ferreira A.C. et al. Polymorphisms and haplotypes of *TOLLIP* and *MUC5B* are associated with susceptibility and survival in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2025; 31 (1): 2416788. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2024.01.002.
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 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
36. Lou H.Q., Huang C.X., Li G.Y. et al. The association between *MUC5B* Rs35705950 and risks of idiopathic interstitial pneumonia, systemic sclerosis interstitial lung disease, and familial interstitial pneumonia: a meta-analysis. *Iran. J. Public Health*. 2020; 49 (12): 2240–2250. DOI: 10.18502/ijph.v49i12.4801.
37. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217693.

Поступила: 31.10.25
Принята к печати: 16.01.26

References

1. Wijsenbeek M., Suzuki A., Maher T.M. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022; 400 (10354): 769–786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
2. 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.
3. Avdeev S.N., Chikina S.Y., Tiurin I.E. et al. [Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board.]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
4. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Ilkovich J.M. [Disseminated lung diseases in primary care practice]. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2012; 16 (2): 16–22. DOI: 10.17816/RFD2012216-22 (in Russian).
5. Russian Respiratory Society [Clinical guidelines. Idiopathic pulmonary fibrosis]. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_ILF_2021.pdf [Accessed: September 23, 2025] (in Russian).
6. Russian Respiratory Society. [Clinical guidelines. Hypersensitivity pneumonitis]. 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_GP_040422_2.pdf [Accessed: September 23, 2025] (in Russian).
7. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A. et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021; 160 (2): e97–156. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.066.
8. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217693.
9. Ley B., Torgerson D.G., Oldham J.M. et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1154–1163. DOI: 10.1164/rccm.201902-0360OC.
10. Hutchinson J.P., McKeever T.M., Fogarty A.V. et al. Rising global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *An. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1176–1185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-145OC.
11. Evans C.M., Fingerlin T.E., Schwarz M.I. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (4): 1567–1591. DOI: 10.1152/physrev.00004.2016.
12. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with susceptibility and mortality to idiopathic pulmonary fibrosis: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (4): 309–317. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6.
13. Zhang Y., Noth I., Garcia J.G., Kaminsky N. A Variant in the promoter of *MUC5B* and idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1576–1577. DOI: 10.1056/NEJMc1013504.
14. 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 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
15. Kasper M., Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol. Histopathol.* 1996; 11 (2): 463–483.
16. Moss B.J., Ryter S.W., Rosas I.O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2022; 17: 515–546. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
17. Ryerson C.J., Adegunsoye A., Piciucchi S. et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2500158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2025.
18. Borie R., Cardwell J., Konigsberg I.R. et al. Colocalization of gene expression and DNA methylation with genetic risk variants supports functional roles of *MUC5B* and *DSP* in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (10): 1259–1270. DOI: 10.1164/rccm.202110-2308OC.
19. Stock C.J., Conti C., Montero-Fernandez Á. et al. Interaction between the promoter *MUC5B* polymorphism and mucin expression: is there a difference according to ILD subtype? *Thorax*. 2020; 75 (10): 901–903. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214579.
20. Mota P.C., Soares M.L., Ferreira A.C. et al. Polymorphisms and haplotypes of *TOLLIP* and *MUC5B* are associated with susceptibility and survival in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2025; 31 (1): 2416788. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2024.01.002.
21. 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 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
22. Lou H.Q., Huang C.X., Li G.Y. et al. The association between *MUC5B* Rs35705950 and risks of idiopathic interstitial pneumonia, systemic sclerosis interstitial lung disease, and familial interstitial pneumonia: a meta-analysis. *Iran. J. Public Health*. 2020; 49 (12): 2240–2250. DOI: 10.18502/ijph.v49i12.4801.
23. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217693.

Received: October 31, 2025

Accepted for publication: January 16, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Сигин Владимир Олегович – к. б. н., заведующий лабораторией эпигенетики ожирения и диабета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sign.vladimir@gmail.com (SPIN-код: 9156-3209; WoS Researcher ID: P-6764-2019; РИНЦ ID: 974871; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-3577>)

Vladimir O. Signin, Candidate of Biology, Head of the Laboratory of Epigenetics of Obesity and Diabetes, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Educa-

tion of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sign.vladimir@gmail.com (SPIN-code: 9156-3209; WoS Researcher ID: P-6764-2019; РИНЦ ID: 974871; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-3577>)

Савина Тамара Алексеевна – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач-эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального ме-

дико-биологического агентства России»; тел.: (495) 651-95-62; e-mail: savina.tamara@bk.ru (SPIN-код: 8173-9448; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5254-1185>)

Tamara A. Savina, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”; tel.: (495) 651-95-62; e-mail: savina.tamara@bk.ru (SPIN-code: 8173-9448; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5254-1185>)

Чеканов Николай Николаевич – старший специалист по биоинформатике Общества с ограниченной ответственностью «Биотехнологический кампус»; тел.: (495) 939-36-57; e-mail: nchekanov@biotc.ru (SPIN-код: 6495-9960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1131-3195>)

Nikolay N. Chekanov, Senior Bioinformatics Specialist, “Biotechnology Campus” Limited Liability Company; tel.: (495) 939-36-57; e-mail: nchekanov@biotc.ru (SPIN-code: 6495-9960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1131-3195>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (499) 450-88-89; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-код: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 450-88-89; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-code: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Суворова Ольга Александровна – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Феде-

рального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 450-88-89; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (SPIN-код: 9983-4903; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 450-88-89; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (SPIN-code: 9983-4903; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Лавгинова Баина Баатровна – аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 450-88-89; e-mail: bapuls15@yandex.ru (SPIN-код: 6287-0194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>)

Baina B. Lavginova, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 450-88-89; e-mail: bapuls15@yandex.ru (SPIN-code: 6287-0194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>)

Левина Юлия Алексеевна – аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 450-88-89; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-код: 9169-1653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

Yul'ia A. Levina, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 450-88-89; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-code: 9169-1653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

Курьева Олеся Вячеславовна – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 145-60-52; e-mail: Lesia764@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0270-2782>)

Olesya V. Kuryleva, Resident, Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”; tel.: (495) 145-60-52; e-mail: Lesia764@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0270-2782>)

Бабаджанова Гульнара Юсуповна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (495) 651-95-62; e-mail: babadjanova@rambler.ru (SPIN-код: 4216-8820; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0375-5228>)

Goulnara Ju. Babadjanova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Professor, Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (495) 651-95-62; e-mail: babadjanova@rambler.ru (SPIN-code: 4216-8820; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0375-5228>)

Участие авторов

Сигин В.О. — выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ результатов, совместное написание статьи

Савина Т.А. — сбор клинического материала, анализ результатов, написание статьи

Чеканов Н.Н. — биоинформатический анализ

Авдеев С.Н. — проверка статьи

Трушенко Н.В. — предоставление клинического материала, проверка статьи

Суворова О.А. — сбор материала

Лавгинова Б.Б. — сбор материала

Левина Ю.А. — сбор материала

Курьева О.В. — техническая помощь по сбору материала, его трансферу, совместные обсуждения результатов

Бабаджанова Г.Ю. — формирование научной идеи исследования, проверка результатов статьи, совместное написание статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Sign V.O. — molecular genetic research, analysis of the results, co-authoring of the article

Savina T.A. — collection of clinical data, analysis of the results, article writing

Chekanov N.N. — bioinformatic analysis

Avdeev S.N. — article review

Trushenko N.V. — providing the clinical data, article review

Suvorova O.A. — material collection

Lavginova B.B. — material collection

Levina Y.A. — material collection

Kuryleva O.V. — technical assistance with material collection, its transfer, joint discussion of results

Babadjanova G.Ju. — formation of the scientific idea of the research, verification of the findings, writing the article

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and the preparation of the article, read, and approved the final version before publication.