

Профиль экспрессии матричных РНК как потенциальный биомаркер идиопатического и прогрессирующего легочного фиброза: пилотное исследование

Е.Е.Архангельская¹✉, С.В.Лямина², Т.Е.Пылаев¹, С.С.Веретенников¹, Т.Г.Шаповалова¹, И.В.Козлова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя идиопатический (ИЛФ) и прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ), приводящие в течение 3–5 лет к тяжелой дыхательной недостаточности. **Целью** исследования являлось изучение профиля экспрессии мРНК в мононуклеарах крови как биомаркера ПЛФ и ИЛФ. **Материалы и методы.** В 7-летнее проспективное одноцентровое исследование были включены пациенты ($n = 110$) с ИЛФ ($n = 16$), ПЛФ ($n = 35$) и непрогрессирующим течением ИЗЛ ($n = 59$). В пилотный анализ экспрессии мРНК вошли пациенты ($n = 24$) с прогрессирующим течением ПЛФ ($n = 16$) и ИЛФ ($n = 8$) и контрольная группа ($n = 20$). Учитывая роль провоспалительных цитокинов (IL-1A, IL-6, IL-8), регуляторных факторов интерферона (IRF5, IRF7), белков KIF2C, SIPA, TYMS, HJURP, CDKN1A, UBE2C, BIRC5 и легочных сурфактантов (SpA, SpB) в регуляции иммунитета, проанализирован уровень экспрессии 14 мРНК в мононуклеарах крови у больных ПЛФ. **Результаты.** Выявлены сходные паттерны экспрессии мРНК 9 генов (*IL6, IRF5, IRF7, TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, SpA, SpB*) у пациентов с ПЛФ и ИЛФ по сравнению с контролем. Экспрессия 5 генов (*KIF2C, SIPA, CDKN1A, IL6, IL8*) была достоверно снижена. По результатам ROC-анализа показано, что экспрессия мРНК *IL6* в мононуклеарах периферической крови ($AUC = 0,700$) может служить информативным неинвазивным биомаркером неблагоприятного течения ИЗЛ, включая ИЛФ и ПЛФ. **Заключение.** У пациентов с прогрессирующим ИЗЛ выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК *KIF2C, CDKN1A, SIPA, IL6* и *IL8*. Уровень мРНК *IL6* обладает приемлемой прогностической значимостью ($AUC = 0,700$) и может использоваться как неинвазивный биомаркер прогрессирующих фиброзирующих заболеваний легких.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, прогрессирующий легочный фиброз, генетические маркеры, прогностическая значимость.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследования выполнены при частичной поддержке государственного задания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный номер 124020300001-9).

Этическая экспертиза. Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведенное исследование было одобрено локальным Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 06.02.24).

© Архангельская Е.Е. и соавт., 2026

Для цитирования: Архангельская Е.Е., Лямина С.В., Пылаев Т.Е., Веретенников С.С., Шаповалова Т.Г., Козлова И.В. Профиль экспрессии матричных РНК как потенциальный биомаркер идиопатического и прогрессирующего легочного фиброза: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 435–442. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-435-442

mRNA expression profile as a potential biomarker for idiopathic and progressive pulmonary fibrosis: a pilot study

Elena E. Arkhangelskaya¹✉, Svetlana V. Lyamina², Timur E. Pylaev¹, Sergey S. Veretennikov¹, Tatyana G. Shapovalova¹, Irina V. Kozlova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol’shaya Kazach’ya 112, Saratov, 410012, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Interstitial lung diseases (ILD) include idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF), both of which lead to severe respiratory failure within 3 – 5 years. **The aim** of the study was to investigate the mRNA expression profile in blood mononuclear cells as a biomarker of IPF and PPF. **Methods.** The 7-year prospective single-center study included patients ($n = 110$) with IPF ($n = 16$), PLF ($n = 35$), and non-progressive ILD ($n = 59$). The pilot analysis of mRNA expression included patients ($n = 24$) with progressive PLF ($n = 16$) and IPF ($n = 8$) and a control group ($n = 20$). Since proinflammatory cytokines (IL-1A, IL-6, IL-8), interferon regulatory factors (IRF5, IRF7), KIF2C, CIITA, TYMS, HJURP, CDKN1A, UBE2C, BIRC5 proteins and pulmonary surfactants (SpA, SpB) are involved in immunity regulation, the expression level of 14 mRNA in blood mononuclear cells of patients with progressive pulmonary fibrosis was analyzed. **Results.** Similar pathological patterns of mRNA expression of 9 genes (*IL6, IRF5, IRF7, TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, SpA, SpB*) were revealed in patients with PLF and IPF compared to the controls. Expression of 5 genes (*KIF2C, CIITA, CDKN1A, IL6, IL8*) was significantly reduced. ROC analysis demonstrated that IL6 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (AUC = 0.700) can serve as an informative noninvasive biomarker for the adverse course of ILD, including IPF and PPF. **Conclusion.** A statistically significant decrease in *KIF2C, CDKN1A, CIITA, IL6*, and *IL8* mRNA expression was detected in patients with progressive ILD. *IL6* mRNA levels have acceptable prognostic significance (AUC = 0.700) and can be used as a noninvasive biomarker for progressive fibrosing lung diseases.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, genetic markers, prognostic significance.

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

Funding. The research was supported in part by a state assignment from the Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky under the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (registration number 124020300001-9).

Ethical review. The research was conducted in accordance with the ethical principles of medical research involving human subjects, as set forth in the World Medical Association's Declaration of Helsinki, and with the ethical norms and rules stipulated by Bulletin No.3 of 2002 of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation "On the Procedure for Conducting Biomedical Research in Human Subjects". The study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation (Protocol No.2 of February 6, 2024).

© Arkhangelskaya E.E. et al., 2026

For citation: Arkhangelskaya E.E., Lyamina S.V., Pylaev T.E., Veretennikov S.S., Shapovalova T.G., Kozlova I.V. mRNA expression profile as a potential biomarker for idiopathic and progressive pulmonary fibrosis: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 435–442 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-435-442

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — это хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония неизвестной этиологии, чаще всего встречающаяся в пожилом возрасте, при этом средняя продолжительность жизни колеблется от 3 до 5 лет после постановки диагноза, в особенности в отсутствие антифиброзной терапии. Прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) представляет собой тяжелое состояние у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) (за исключением ИЛФ), характеризующее очевидными рентгенологическими признаками прогрессирования, включая увеличение протяженности или тяжести тракционных бронхоэктазов или бронхиолоэктазов, появление новых участков «матового стекла», ретикулярной перестройки, появление или увеличение площади «сотового легкого», уменьшение объема долей легкого; дополнительными клиническими критериями (усиление одышки, кашля, ухудшение качества жизни) или снижением легочной функции (абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких > 5 %_{долж.} или диффузионной способности легких по монооксиду углерода > 10 %_{долж.} в течение ≥ 1 года [1–4].

В патогенезе ИЛФ и ПЛФ активно изучается роль генетической предрасположенности [5, 6]. На сегодняшний день у пациентов с ИЛФ и ПЛФ были обнаружены и идентифицированы мутации в следующих генах:

- ген муцина 5В (*MUC5B*);
- связанных с функцией врожденного иммунитета (*TOLLIP, TLR3, IL1RN, IL8, TGFB1*);
- связанных с барьерной функцией эпителия (*DSP, DPP9*);
- поддерживающих целостность теломер (*TERT, TERC, OBFC1, TINF2, DKC1, RTEL1, PARN*);

- ответственных за выработку легочного сурфактанта (*SFTPC, SFTPA2, ABCA3*) и регуляцию клеточного цикла (*KIF15, MAD1L1, CDKN1A*) [7–9].

Активную роль в патогенезе ИЛФ / ПЛФ играют такие провоспалительные цитокины, как IL-1A, IL-6 и IL-8, которые вырабатываются как поврежденными эпителиальными клетками, так и активированными альвеолярными макрофагами, что приводит неизбежно к процессам циклического повреждения эпителия дыхательных путей с последующим развитием и прогрессированием легочного фиброза [10]. Однако недостаточно изученными при ПЛФ / ИЛФ остаются вопросы регуляции клеточного и тканевого иммунитета, цикла деления клетки и ее апоптоза.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости уровня экспрессии 14 впервые изучаемых мРНК в качестве неинвазивного биомаркера 2 неблагоприятных вариантов течения ИЗЛ, таких как ИЛФ и ПЛФ, что, возможно, позволит в будущем разработать новые подходы к таргетной генно-инженерной терапии данных заболеваний легких.

Материалы и методы

В пилотном продольном проспективном нерандомизированном 7-летнем исследовании приняли участие 110 пациентов: с ИЛФ ($n = 16$), ПЛФ ($n = 35$) и неуточненного ИЗЛ ($n = 59$) (в т. ч. COVID-ассоциированного, без значимого прогрессирования по данным компьютерной томографии (КТ) в течение 12 мес.). Анализ профиля экспрессии матричных РНК (мРНК) проводился только у больных с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным поражением легких: ПЛФ ($n = 16$), ИЛФ ($n = 8$) и лиц группы контроля

($n = 20$). Диагноз ИЛФ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями *American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Association Latinoamericana de Thorax* [3].

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола;
- возраст – 40–75 лет;
- подтвержденный интерстициальный процесс в легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки, персистирующий ≥ 12 мес.;
- нетяжелые формы артериальной гипертензии (1–2-я стадия) и ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардия напряжения I–II функционального класса);
- хроническая сердечная недостаточность 1–2-й степени.

Критерии невключения:

- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- вирус иммунодефицита человека;
- гепатиты В и С;
- сепсис;
- инфекционный эндокардит;
- туберкулез;
- лимфопролиферативные, аутоиммунные и другие злокачественные новообразования;
- тяжелое течение артериальной гипертензии и ИБС и / или инфаркт миокарда;
- беременность;
- тяжелое и крайне тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие в любых других незавершившихся клинических исследованиях;
- несоблюдение рекомендаций врача.

Группу контроля составили пациенты ($n = 20$), сопоставимые с группой ИЛФ / ПЛФ по возрасту и полу без рентгенологических и КТ-признаков интерстициального поражения легочной ткани.

Статистический анализ был проведен при помощи программного обеспечения *Statistica 10 Software* и *SPSS*. Для представления данных использовались методы параметрической статистики в случае нормально распределенных количественных показателей (среднеарифметическое и стандартное отклонение – $M \pm SD$) и непараметрической статистики в случае распределения, отличного от нормального (медиана (Me), интерквартильный размах (IQR)). Для сравнения парных групп в случае нормально распределенных количественных показателей использовался t -критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, – U -критерий Манна–Уитни. Для оценки прогностической ценности значимых уровней экспрессии проводился ROC-анализ методом *cut-off* (индекс Юдена, минимальное расстояние до точки – 0,1) и сравнение полученных значений под кривой (AUC, 95%-ный доверительный интервал (ДИ)). Выделение РНК из образцов крови осуществлялось колоночным методом с использованием коммерческого набора *Ru-Plus* (Биолабмикс, Россия). Чистота и концентрация препаратов выделенных РНК (оптическая плотность при длине волны 260 нм (OD_{260}) = 1 соответствует

50 мкг / мл нуклеиновых кислот) оценивались методом ультрафиолетовой спектрофотометрии с использованием оптического анализатора *NanoDrop OneC* (Thermo, США) на длинах волн 230 / 260 / 280 нм. Образцы РНК хранились при -70 °С и использовались в качестве матрицы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) методом обратной транскриптазы (ОТ). Относительный уровень экспрессии изученных генов определялся с помощью двухстадийной ПЦР РВ ОТ путем амплификации фрагментов гена-мишени и гена β -актина, выбранного в качестве референсного гена, на матрицах кДНК. Анализ данных ПЦР и определение уровня гена проводились стандартным методом $\Delta\Delta Ct$ на сертифицированном программном обеспечении *LightCycler® 96 Software*, версия 1.1.0.1320.

Учитывая потенциальную роль основных провоспалительных цитокинов (IL-1A, IL-6, IL-8), регуляторных факторов интерферона 5-го и 7-го типа (IRF5 и IRF7), кинезинподобного белка (KIF2C), белка класса II главного комплекса гистосовместимости (СIIТА), белка тимидилатсинтазы (TYMS), белка, обеспечивающего связывающую активность гистона (HJURP – *Holiday Junction Recognition Protein*), белка-ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (CDKN1A), убиквитин-конъюгирующего фермента E2C (UBE2C), белка-ингибитора апоптоза сурвивина BIRC5, а также белков легочного сурфактанта А и В в регуляции локального клеточного и тканевого иммунитета, проанализирован уровень экспрессии выбранных мРНК в мононуклеарах крови у больных ПЛФ и ИЛФ ($n = 24$) в сравнении с контрольной группой ($n = 20$).

Результаты

Результаты исследования относительного уровня экспрессии 14 генов *TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, KIF2C, CDKN1A, IRF5, IRF7, СIIТА, IL1A, IL6, CXCL8, SFTPA1, SFTPB* у больных с ПЛФ и ИЛФ в сравнении с контрольной группой представлены на рис. 1.

Установлены сходные патологические паттерны экспрессии 9 из 14 мРНК генов – *IL1A, IRF5, IRF7, TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, SpA, SpB* (см. рис. 1) – у пациентов с ПЛФ и ИЛФ ($n = 24$) в сравнении с контрольной группой ($n = 20$). В ходе проведенного анализа поправка Бонферрони не применялась в связи с эксплораторным характером пилотного исследования, направленного на генерацию гипотез о потенциальных биомаркерах ПЛФ. Учитывая малый размер выборки ($n = 44$) и априорный выбор генов-кандидатов на основе их известной патофизиологической роли в регуляции воспаления, клеточного цикла и иммунного ответа, приоритет был отдан чувствительности обнаружения потенциальных биомаркеров для последующей независимой валидации в крупных когортах над строгим контролем семейной ошибки первого рода.

В отношении уровня экспрессии 5 генов из 14 (*СIIТА, KIF2C, CDKN1A, IL6, IL8*) было продемонстрировано значимое снижение уровня экспрессии

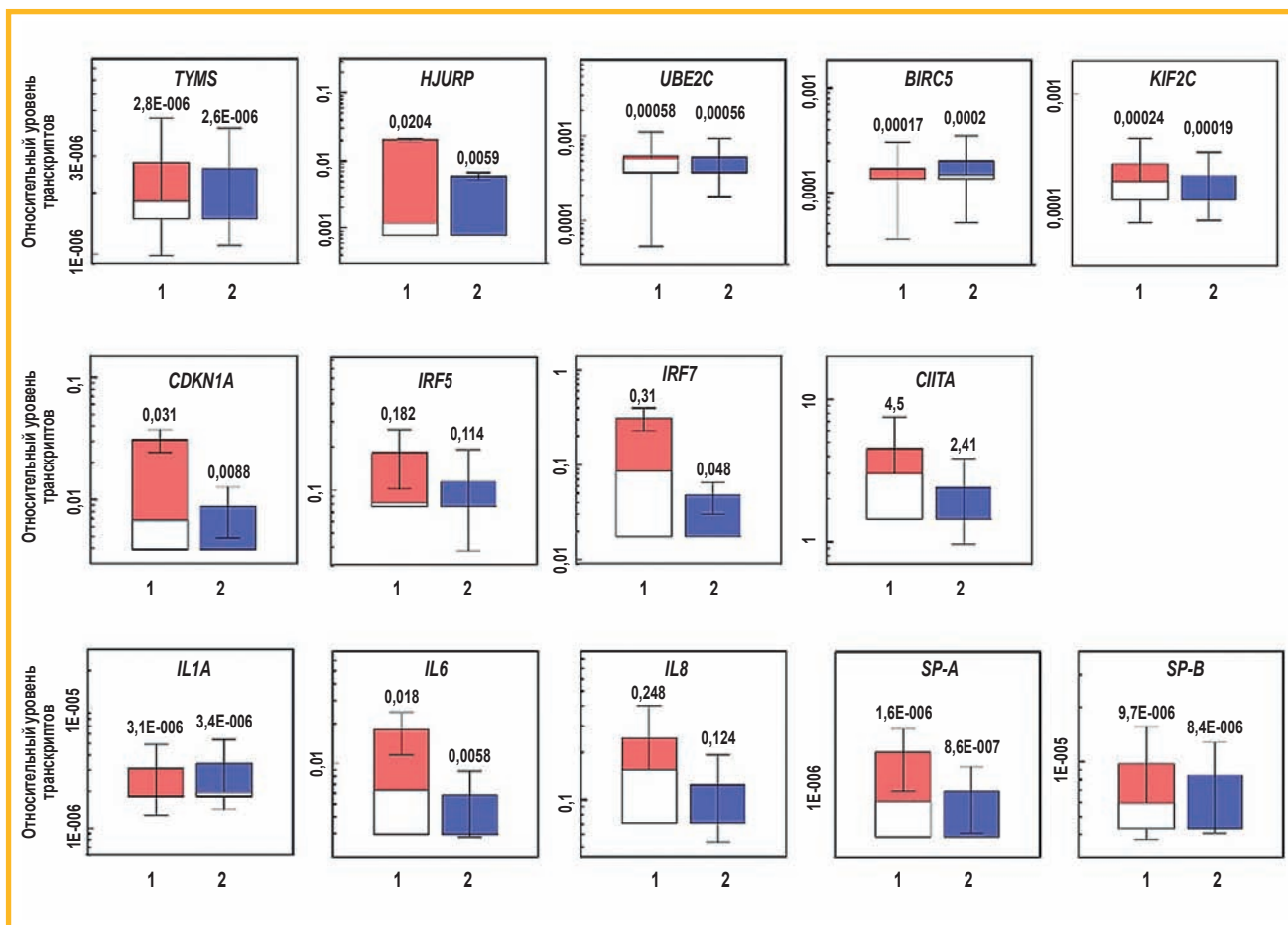


Рис. 1. Показатели экспрессии мРНК исследованных генов у больных прогрессирующим / идиопатическим легочным фиброзом в сравнении с контрольной группой

Примечание: показатели экспрессии исследованных генов в контрольной группе (красные столбцы, 1) и у больных идиопатическим / прогрессирующим легочным фиброзом (синие столбцы, 2); данные медиан относительной экспрессии ($2(-\Delta\Delta Ct)$) в обеих группах представлены в виде столбиков с заливкой и цифрами над ними, шкалы погрешностей отображают верхний перцентиль (25%), столбики без заливки отображают нижний перцентиль (75%).

Figure 1. mRNA expression for the studied genes in patients with progressive/idiopathic pulmonary fibrosis compared to the control group
Note: Expression of the studied genes in the control group (red bars, 1) and in patients with idiopathic/progressive pulmonary fibrosis (blue bars, 2). Median relative expression ($2(-\Delta\Delta Ct)$) in both groups is presented as filled bars with numbers above them. Error bars represent the upper percentile (25%), and unfilled bars represent the lower percentile (75%).

в группе пациентов с ИЛФ / ПЛФ по сравнению с группой контроля (см. рис. 1). Для мРНК со значимыми различиями уровнями экспрессии в группе больных ИЛФ / ПЛФ был проведен ROC-анализ и построены ROC-кривые (рис. 2).

При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *CIITA* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,533 (95%-ный ДИ – 0,25–0,810; $p = 0,05$), оптимальная точка отсечения групп по уровню *CIITA* составила 0,258 (чувствительность – 94 %, специфичность – 100 %). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *KIF2C* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,389 (95%-ный ДИ – 0,17–0,637; $p = 0,05$), оптимальная точка отсечения групп по уровню *KIF2C* составила 0,444 (чувствительность – 11 %, специфичность – 20 %). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *CDKN1A* в мононуклеарах крови площадь

под ROC-кривой AUC составила 0,478 (95%-ный ДИ – 0,184–0,771; $p = 0,05$), оптимальная точка отсечения групп по уровню *CDKN1A* составила 0,8598 (чувствительность – 50 %, специфичность – 80 %). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *IL6* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,700 (95%-ный ДИ – 0,444–0,956; $p = 0,05$), оптимальная точка отсечения групп по уровню *IL6* составила 0,533 (чувствительность – 83 %, специфичность – 100 %). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *IL8* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,600 (95%-ный ДИ – 0,359–0,841; $p = 0,05$), оптимальная точка отсечения групп по уровню *IL8* составила 0,533 (чувствительность – 83 %, специфичность – 100 %).

Таким образом, установлена приемлемая (средняя) прогностическая значимость уровня экспрессии лишь одной мРНК – *IL6* (AUC = 0,700) и неприемлемая прогностическая значимость уровня экспрессии

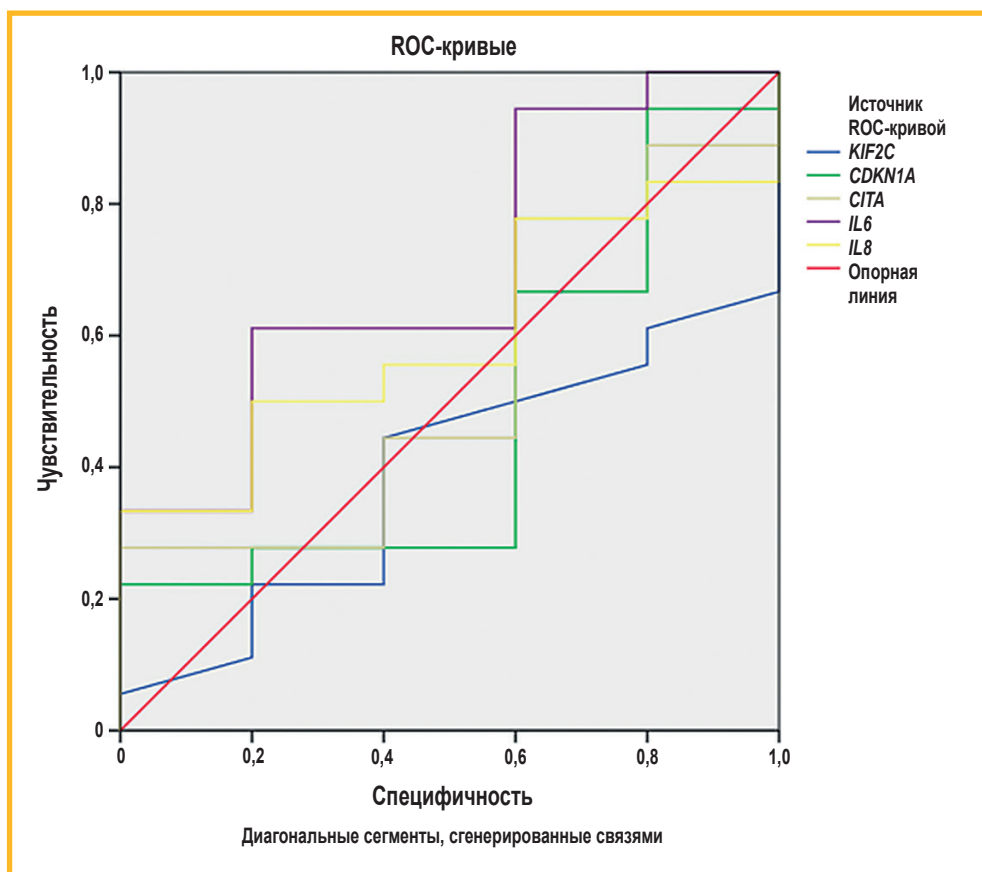


Рис. 2. Результаты ROC-анализа: сравнение мРНК со значимыми различными уровнями экспрессии в группе пациентов с прогрессирующим / идиопатическим легочным фиброзом и группы контроля (собственные данные)

Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) – статистический метод для оценки точности диагностических тестов.

Figure 2. ROC analysis results: comparison of mRNA with significantly different expression levels in the group of patients with progressive/idiopathic pulmonary fibrosis and the control group (own data)

Note: ROC analysis (Receiver Operating Characteristic) is a statistical method for evaluating the accuracy of diagnostic tests.

остальных мРНК, что позволяет рассматривать *IL6* как возможный ген-предиктор неблагоприятного течения ИЗЛ.

Обсуждение

Таким образом, выявлено значимое снижение экспрессии *CITA* в группе пациентов ИЛФ / ПЛФ по сравнению со здоровыми лицами. *CITA* представляет собой высокорегулируемый транскрипционный белок, который контролирует работу всех этапов экспрессии главного комплекса гистосовместимости HLA, и снижение экспрессии последнего может означать выраженное снижение адаптивного клеточного иммунитета, преимущественно за счет нарушения функции В-клеточного иммунитета, имеющего место, как ранее было показано, при различных аутоиммунных расстройствах [11], а также опухолевых процессах, например В-клеточной лимфоме [12, 13].

В отношении уровня экспрессии *KIF2C*, ранее малоизученного при ПЛФ и ИЛФ, также получено статистически значимое снижение уровня экспрессии данного биомаркера по сравнению с группой контроля. *KIF2C* входит в группу белков кинезинов, играющих важнейшую роль в микротубулярном внутриклеточном транспорте, т. е. в процессе митоза, и давно представляет собой мишень для таргетной противоопухолевой терапии при онкологических заболеваниях [14, 15]. Выявленное значимое снижение экспрессии данного гена у пациентов с ИЛФ / ПЛФ, возможно, обусловлено дисрегуляцией цикла клеточ-

ного деления при ПЛФ и ИЛФ, что требует дальнейшего изучения на большей когорте больных для оценки прогностической значимости белков кинезинов в его патогенезе. *CDKN1A* – это ингибитор циклин-зависимых киназ, цитокин, играющий ключевую роль в регуляции клеточного цикла, в особенности в ответ на повреждение ДНК. По данным литературы, дисрегуляция клеточного цикла часто ассоциирована с аутоиммунными расстройствами, такими как системная красная волчанка и / или онкопатология [16], уровень циклин-зависимых киназ, значительно повышен при ИЛФ / ПЛФ, в то время как уровень ингибиторов циклин-зависимых киназ значительно снижен, что способствует неконтролируемому делению фибробластов в легочной ткани с постепенным прогрессированием легочного фиброза [17]. В представленном исследовании уровень экспрессии ингибитора *CDKN1A* был также достоверно снижен у пациентов с ИЛФ / ПЛФ по сравнению с группой контроля, что косвенно указывает на нарушение процессов ауторегуляции клеточного цикла в сторону т. н. «даун-регуляции» в виде повышения уровня циклин-зависимых киназ и снижения уровня ингибиторов циклин-зависимых киназ соответственно.

Также зафиксирован достоверно более низкий уровень экспрессии таких хорошо изученных провоспалительных цитокинов, как IL-6 и IL-8, у пациентов с ИЛФ / ПЛФ по сравнению с группой контроля, что может указывать на снижение уровня воспаления и повышенное фиброобразование при ИЛФ / ПЛФ. Этой точки зрения придерживаются, в част-

ности, J.E. Michalski u D.A. Schwartz [18]. По данным других авторов, высокий уровень экспрессии IL-6 и IL-8 ассоциирован с т. н. «обострением» ИЛФ, заключающимся в развитии острого диффузного альвеолярного повреждения, приводящего к развитию гистологической картины обычной интерстициальной пневмонии, составляющей основу патогенеза ИЛФ, что неизменно сопровождается уменьшением площади функционирующей легочной ткани и в целом ухудшением жизненного прогноза [19].

Несмотря на хороший эффект антицитокиновой терапии в исследованиях на экспериментальной модели легочного фиброза, при блокировании таких провоспалительных цитокинов, как IL-13 и IL-4, перспективных результатов в замедлении прогрессирования легочного фиброза в клинических испытаниях на людях не показано [19]. Таким образом, изучение роли других провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-8 и т. д.) представляется весьма актуальным. В ходе проведенного ROC-анализа значимо различных уровней экспрессии мРНК выявлена приемлемая (средняя) прогностическая значимость уровня экспрессии только одной мРНК – IL6 (AUC = 0,700) в оценке прогрессирующего течения ИЛФ / ПЛФ, что, возможно, позволит рассматривать его как возможный ген-предиктор неблагоприятного варианта течения ИЗЛ.

Заключение

В ходе проведенного пилотного исследования выявлено статистически значимое снижение экспрессии 5 мРНК генов (*KIF2C*, *CDKN1A*, *СИТА*, *IL6* и *IL8*) в мононуклеарах периферической крови у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими заболеваниями легких (ИЛФ / ПЛФ) по сравнению с контрольной группой ($n = 24$ vs $n = 20$). Установлено снижение экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл (*CDKN1A*, *KIF2C*) и адаптивный иммунный ответ (*СИТА*), что предполагает нарушение клеточного гомеостаза при ИЛФ / ПЛФ, при котором требуется дальнейшее изучение на больших когортах. Выявленное снижение экспрессии генов, контролируемых клеточный цикл и адаптивный иммунитет, согласуется с современными представлениями о патогенезе ИЛФ / ПЛФ, включающими преждевременное клеточное старение и дисфункцию иммунного надзора.

Продемонстрирована приемлемая прогностическая значимость уровня экспрессии мРНК *IL6* в мононуклеарах крови (AUC = 0,700; 95%-ный ДИ – 0,444–0,956), которая может рассматриваться как потенциальный неинвазивный биомаркер прогрессирующего течения ИЗЛ, при котором требуется независимая валидация в проспективных когортных исследованиях.

С учетом эксплораторного характера и ограниченного размера выборки настоящего исследования требуется независимая валидация полученных результатов в крупных проспективных когортах для подтверждения их клинической применимости.

Таким образом, следует выделить дальнейшие направления для исследований:

- валидация идентифицированных биомаркеров в многоцентровых когортах;
- оценка динамики экспрессии мРНК в процессе прогрессирования заболевания и в ответ на антифиброзную терапию;
- разработка интегративной панели молекулярных, клинических и функциональных маркеров для стратификации риска прогрессирования ИЗЛ.

Литература

1. Илькович М.М., ред. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970459089.html>
2. Diaz C., Caballeria E., Torres J.S. Comparative analysis of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Fibrosis*. 2025; 3: 10001. DOI: 10.70322/fibrosis.2025.10001.
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
4. Montero I.E., Hernandez-Gonzalez F., Sellares J. Epidemiology and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: a literature review. *Pulm. Ther.* 2025; 11 (3): 347–363. DOI: 10.1007/s41030-025-00302-5.
5. Liu J., Yi Z., Chen T. et al. An overview of the role of genetic factors in Idiopathic pulmonary fibrosis: insights from epidemiology to prognosis. *Int. J. Med. Sci.* 2025; 22 (12): 2992–3006. DOI: 10.7150/ijms.113226.
6. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
7. Schwartz D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis is a genetic disease involving mucus and the peripheral airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl. 3): S192–197. DOI: 10.1513/annalsats.201802-144aw.
8. Bridges J.P., Vladar E.K., Kurche J.S. et al. Progressive lung fibrosis: reprogramming a genetically vulnerable bronchoalveolar epithelium. *J. Clin. Invest.* 2025; 135 (1): e183836. DOI: 10.1172/JCI183836.
9. Adegunsoye A., Kropski J.A., Behr J. et al. Genetics and genomics of pulmonary fibrosis: charting the molecular landscape and shaping precision medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (4): 401–423. DOI: 10.1164/rccm.202401-0238SO.
10. Papiiris S.A., Tomos I.P., Karakatsani A. et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine*. 2018; 102: 168–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.08.019.
11. Devaiah B.N., Singer D.S. СИТА and its dual roles in МНС gene transcription. *Front. Immunol.* 2013; 4: 476. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00476.
12. Абдурашидова Р.Р., Рисинская Н.В., Мангасарова Я.К. и др. Анализ микросателлитной нестабильности при первичной медиастиальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: фокус на PD-L1/PD-L2 и СИТА. *Гематология и трансфузиология*. 2024; 69 (3): 297–318. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318.
13. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
14. Chen P., Fan W., Hou Y. et al. Role of kinesin family member 14 in disease monitoring and prognosis in patients with gastrointestinal cancer. *Oncol. Lett.* 2022; 23 (5): 156. DOI: 10.3892/ol.2022.13276.
15. Zhang X., Li Y., Hu P. et al. KIF2C is a biomarker correlated with prognosis and immunosuppressive microenvironment in human tumors. *Front. Genet.* 2022; 13: 891408. DOI: 10.3389/fgene.2022.891408.
16. Macedo J.M.B., Silva, A.L., Pinto A.C. et al. TP53 and p21 (CDKN1A) polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Adv. Rheumatol.* 2023; 63 (1): 43. DOI: 10.1186/s42358-023-00320-4.

17. Massacci G., Peretto L., Sacco F. The cyclin-dependent kinase 1: more than a cell cycle regulator. *Br. J. Cancer.* 2023; 129 (1): 1707–1716. DOI: 10.1038/s41416-023-02468-8.
18. 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.
19. She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 52. DOI: 10.1038/s41420-021-00437-9.
20. Bridges J.P., Vladar E.K., Kurche J.S. et al. Progressive lung fibrosis: reprogramming a genetically vulnerable bronchoalveolar epithelium. *J. Clin. Invest.* 2025; 135 (1): e183836. DOI: 10.1172/JCI183836.
21. Adegunsoye A., Kropski J.A., Behr J. et al. Genetics and genomics of pulmonary fibrosis: charting the molecular landscape and shaping precision medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (4): 401–423. DOI: 10.1164/rccm.202401-0238SO.
22. Papis S.A., Tomos I.P., Karakatsani A. et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine.* 2018; 102: 168–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.08.019.
23. Devaiah B.N., Singer D.S. CIITA and its dual roles in MHC gene transcription. *Front. Immunol.* 2013; 4: 476. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00476.
24. Abdurashidova R.R., Risinskaya N.V., Mangasarova Ya.K. et al. [Analysis of microsatellite instability in primary mediastinal large B-cell lymphoma: Focus on PD-L1/PD-L2 and CIITA]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2024; 69 (3): 297–318. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318 (in Russian).
25. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
26. Chen P., Fan W., Hou Y. et al. Role of kinesin family member 14 in disease monitoring and prognosis in patients with gastrointestinal cancer. *Oncol. Lett.* 2022; 23 (5): 156. DOI: 10.3892/ol.2022.13276.
27. Zhang X., Li Y., Hu P. et al. KIF2C is a biomarker correlated with prognosis and immunosuppressive microenvironment in human tumors. *Front. Genet.* 2022; 13: 891408. DOI: 10.3389/fgene.2022.891408.
28. Macedo J.M.B., Silva, A.L., Pinto A.C. et al. TP53 and p21 (CDKN1A) polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Adv. Rheumatol.* 2023; 63 (1): 43. DOI: 10.1186/s42358-023-00320-4.
29. Massacci G., Peretto L., Sacco F. The cyclin-dependent kinase 1: more than a cell cycle regulator. *Br. J. Cancer.* 2023; 129 (1): 1707–1716. DOI: 10.1038/s41416-023-02468-8.
30. 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.
31. She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 52. DOI: 10.1038/s41420-021-00437-9.

Поступила: 23.01.26
Принята к печати: 17.02.26

References

1. П'кович М.М., ed. [Diffuse parenchymal lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970459089.html> (in Russian).
2. Diaz C., Caballeria E., Torres J.S. Comparative analysis of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Fibrosis.* 2025; 3: 10001. DOI: 10.70322/fibrosis.2025.10001.
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
4. Montero I.E., Hernandez-Gonzalez F., Sellares J. Epidemiology and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: a literature review. *Pulm. Ther.* 2025; 11 (3): 347–363. DOI: 10.1007/s41030-025-00302-5.
5. Liu J., Yi Z., Chen T. et al. An overview of the role of genetic factors in Idiopathic pulmonary fibrosis: insights from epidemiology to prognosis. *Int. J. Med. Sci.* 2025; 22 (12): 2992–3006. DOI: 10.7150/ijms.113226.
6. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
7. Schwartz D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis is a genetic disease involving mucus and the peripheral airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl. 3): S192–197. DOI: 10.1513/annalsats.201802-144aw.

Received: January 23, 2026

Accepted for publication: February 17, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Архангельская Елена Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-31-10; e-mail: orlova_lena78@mail.ru (SPIN-код: 1759-4761); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2398-932X>

Elena E. Arkhangel'skaya, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 39-31-10; e-mail: orlova_lena78@mail.ru (SPIN-code: 1759-4761); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2398-932X>

Лямина Светлана Владимировна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заведующая лабораторией молекулярной патологии пищеварения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 609-67-00; e-mail: svlvs@mail.ru (SPIN-код: 8821-2139); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Svetlana V. Lyamina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaeudics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 609-67-00; e-mail: svlvs@mail.ru (SPIN-code: 8821-2139); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Пылаев Тимофей Евгеньевич — к. б. н., директор научно-производственного и образовательного центра молекулярно-генетических и клеточных техно-

логий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 49-33-03; e-mail: pylaevte@gmail.com (SPIN-код: 7538-8957); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>

Timofei E. Pylaev, Candidate of Biology, Head of Science and Educational Centre of Molecular Genetic and Cellular Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 49-33-03; e-mail: pylaevte@gmail.com (SPIN-code: 7538-8957); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>

Веретенников Сергей Сергеевич — м. н. с. научно-производственного и образовательного центра молекулярно-генетических и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 49-33-03; e-mail: veretennikov0@rambler.ru (SPIN-код: 4141-2522)

Sergey S. Veretennikov, Junior Researcher, Science and Educational Centre of Molecular Genetic and Cellular Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 49-33-03; e-mail: veretennikov0@rambler.ru (SPIN-code: 4141-2522)

Шаповалова Татьяна Германовна — д. м. н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

рации; тел.: (8452) 27-33-70; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (SPIN-код: 2457-8140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

Tatyana G. Shapovalova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 27-33-70; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (SPIN-code: 2457-8140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

Козлова Ирина Вадимовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального го-

сударственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 27-33-70; e-mail: kozlova@inbox.ru (SPIN-код: 7995-5124; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

Irina V. Kozlova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 27-33-70; e-mail: kozlova@inbox.ru (SPIN-code: 7995-5124; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

Участие авторов

Архангельская Е.Е. — сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи
Лямина С.В. — редактирование текста, общее руководство.

Пылаев Т.Е. — ПЦР-исследования, обработка данных, редактирование рукописи

Веретенников С.С. — пробоподготовка образцов, редактирование рукописи

Шаповалова Т.Г. — анализ литературных данных, редактирование рукописи

Козлова И.В. — общее руководство всеми этапами проводимого исследования

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Arkhangelskaya E.E. — statistical data collection and processing, interpretation of study results, manuscript writing

Lyamina S.V. — text editing, general supervision

Pylaev T.E. — PCR tests, data processing, manuscript editing

Veretennikov S.S. — sample preparation, manuscript editing

Shapovalova T.G. — literature review, manuscript editing

Kozlova I.V. — general supervision of all stages of the study

All authors made a significant contribution to the research, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.