

Сравнительный анализ профиля экспрессии матричных РНК у пациентов с нефиброзирующим и фиброзирующим вариантами течения саркоидоза: пилотное исследование

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

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

Саркоидоз легких в 5–20 % случаев прогрессирует до фиброзирующего варианта с развитием дыхательной недостаточности. Молекулярные предикторы данного фенотипа остаются практически неизученными, что обуславливает актуальность транскриптомного анализа в доступном биологическом материале пациентов – мононуклеарах периферической крови. **Целью** исследования являлось изучение экспрессионного профиля матричных РНК (мРНК) 14 генов, участвующих в регуляции клеточного воспаления, иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза, в мононуклеарах периферической крови пациентов с нефиброзирующим и фиброзирующим вариантами течения саркоидоза органов дыхания. **Материалы и методы.** В продольном проспективном нерандомизированном исследовании приняли участие пациенты ($n = 52$) с саркоидозом легких ($n = 28$: с фиброзирующим ($n = 5$) и нефиброзирующим ($n = 23$) вариантами) и практически здоровые добровольцы ($n = 24$) группы контроля. Уровень экспрессии мРНК 14 генов (*TYMS*, *HJURP*, *UBE2C*, *BIRC5*, *KIF2C*, *CDKN1A*, *IRF5*, *IRF7*, *CMTA*, *IL1A*, *IL6*, *CXCL8*, *SFTPA1*, *SFTPB*) определялся методом двухстадийной обратной транскрипции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием метода $\Delta\Delta C_t$. Для оценки прогностической значимости проводился ROC-анализ. **Результаты.** У всех пациентов с саркоидозом ($n = 28$) выявлены сходные паттерны экспрессии мРНК 11 генов по сравнению с контрольной группой ($n = 24$). Статистически значимое снижение экспрессии зафиксировано для 3 мРНК: *CDKN1A*, *IRF7* и *CXCL8* (IL-8). Наиболее информативной при ROC-анализе оказалась мРНК *CXCL8* (IL-8): AUC – 0,668 (95%-ный доверительный интервал – 0,323–1,000), точка отсечения – 0,4 (чувствительность – 95 %, специфичность – 60 %). AUC для *CDKN1A* (0,486) и *IRF7* (0,527) не достигали порога приемлемой прогностической значимости. Следует учитывать, что все значения p (0,925; 0,851 и 0,248 соответственно) не достигли статистической значимости ($p < 0,05$), что соответствует пилотному характеру исследования. **Заключение.** Уровень экспрессии мРНК *CXCL8* (IL-8) в мононуклеарах периферической крови является перспективным неинвазивным биомаркером для стратификации риска прогрессирования саркоидоза, требующим дальнейшей валидации в крупных когортах.

Ключевые слова: фиброзирующий саркоидоз, матричная РНК, экспрессионный профиль, *CXCL8*, *CDKN1A*, *IRF7*, биомаркер, обратная транскрипция методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено 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. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом 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). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Архангельская Е.Е. и соавт., 2026

Для цитирования: Архангельская Е.Е., Лямина С.В., Пылаев Т.Е., Веретенников С.С., Шаповалова Т.Г. Сравнительный анализ профиля экспрессии матричных РНК у пациентов с нефиброзирующим и фиброзирующим вариантами течения саркоидоза: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2026; 36 (5): 792–799. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-792-799

Comparative analysis of mRNA expression profile in patients with non-fibrotic and fibrotic sarcoidosis: a pilot study

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

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

Pulmonary sarcoidosis progresses to fibrosing sarcoidosis with the development of respiratory failure in 5 – 20% of cases. Molecular predictors of this phenotype remain largely unstudied, necessitating transcriptome analysis of accessible patient biological material – peripheral blood mononuclear cells. **The aim** of this study was to evaluate the expression profile of messenger RNA (mRNA) for 14 genes involved in the regulation of cellular inflammation, immune response, cell cycle, and apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with non-fibrosing and fibrosing pulmonary sarcoidosis. **Methods.** A longitudinal, prospective, non-randomized study included patients ($n = 52$) with pulmonary sarcoidosis ($n = 28$: with fibrosing ($n = 5$) and non-fibrosing ($n = 23$) variants) and apparently healthy volunteers ($n = 24$) as a control group. The mRNA expression level of 14 genes (*TYMS*, *HJURP*, *UBE2C*, *BIRC5*, *KIF2C*, *CDKN1A*, *IRF5*, *IRF7*, *CHIT1*, *IL1A*, *IL6*, *CXCL8*, *SFTPA1*, *SFTPB*) was determined by two-stage real-time RT-PCR using the $\Delta\Delta C_t$ method. ROC analysis was performed to assess the prognostic significance. **Results.** All patients with sarcoidosis ($n = 28$) had similar mRNA expression patterns for 11 genes compared with the control group ($n = 24$). A statistically significant decrease in expression was recorded for 3 mRNAs: *CDKN1A*, *IRF7*, and *CXCL8* (IL-8). *CXCL8* (IL-8) mRNA turned out to be the most informative in the ROC analysis: AUC – 0.668 (95% confidence interval: 0.323 – 1.000), cutoff point 0.4 (sensitivity 95%, specificity 60%). AUC for *CDKN1A* (0.486) and *IRF7* (0.527) did not reach the threshold of acceptable prognostic significance. All p values (0.925; 0.851 and 0.248, respectively) did not reach statistical significance ($p < 0.05$), consistent with the pilot nature of the study. **Conclusion.** The level of *CXCL8* (IL-8) mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells is a promising noninvasive biomarker for stratifying the risk of sarcoidosis progression, requiring further validation in large cohorts.

Key words: fibrosing sarcoidosis, messenger RNA, expression profile, *CXCL8*, *CDKN1A*, *IRF7*, biomarker, real-time reverse transcription by polymerase chain reaction.

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

Funding. This study was supported in part by a government assignment from the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation (Registration number 124020300001-9).

Ethical review. 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 dated February 6, 2024). All participants signed informed consent to participate in the study.

© Arkhangel'skaya E.E. et al., 2026

For citation: Arkhangel'skaya E.E., Lyamina S.V., Pylaev T.E., Veretennikov S.S., Shapovalova T.G. Comparative analysis of mRNA expression profile in patients with non-fibrotic and fibrotic sarcoidosis: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (5): 792–799 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-792-799

Саркоидоз (болезнь Бенъе–Бека–Шаумана) – системное, в большинстве случаев доброкачественное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул в легочной ткани, лимфатических узлах, коже, органах зрения, печени и сердце. Гранулемы нередко самостоятельно рассасываются в течение 2–3 лет, однако от 5 до 20 % случаев приводят к прогрессирующему легочному фиброзу с развитием дыхательной недостаточности [1, 2].

Ключевую роль в патогенезе гранулематозного воспаления при саркоидозе играет Th1-тип иммунного ответа, что принципиально отличает саркоидоз от идиопатического легочного фиброза, при котором превалирует Th2-опосредованный иммунный ответ [3–5]. Основную роль в иммунопатогенезе саркоидоза играют клеточно-опосредованные реакции, обусловленные активацией Т-хелперов 1-го типа (Th1), синтезирующих высокие уровни IFN- γ с CCR4–CCR6–CXCR3-фенотипом, а также Т-хелперов 17-го типа (Th17), продуцирующих IL-17A с фенотипом CCR6+CCR4+CXCR3 [6–12].

Частота фиброзирующего саркоидоза (*advanced sarcoidosis*) составляет 5–20 % от общего числа заболевших [1, 13]. Диагностическими критериями данного фенотипа являются следующие:

- площадь фиброза легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) ≥ 10 %;
- форсированная жизненная емкость легких < 80 %_{долж.};
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода < 80 %_{долж.};
- уровень десатурации при выполнении 6-минутного шагового теста [13–16].

В патогенезе фиброзирующего саркоидоза задействован широкий спектр молекулярных медиаторов:

- снижение экспрессии циклооксигеназы-1 (COX-1);
- дисрегуляция активности фактора некроза опухоли- α (TNF- α);
- трансформирующий фактор роста- β (TGF- β);
- факторы роста фибробластов (FGF);
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF);
- тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

Однако следует отметить, что точные механизмы взаимодействия указанных медиаторов и их роль в формировании фиброзирующего фенотипа остаются дискуссионными [3, 4].

Активно изучается генетическая предрасположенность к саркоидозу: роль генов *HLA I* и *II* классов, *IL-1 α* , *IL-12 β* , *IL-18*, *BTNL2*, *CCDC88B*, *CCR2*, *TNF- α* и ряда других [1, 2]. Вместе с тем практически неизученными остаются вопросы регуляции клеточного и тканевого иммунитета, пролиферативной активности и апоптоза в контексте предсказания фиброзирующего варианта течения – именно это определяет актуальность настоящего пилотного исследования.

Целью исследования являлся сравнительный анализ профиля экспрессии мРНК 14 генов, вовлеченных в регуляцию клеточного воспаления, клеточного и гуморального иммунитета, репликации и репарации ДНК, клеточной пролиферации, цикла клеточного деления, деградации аномальных белков, антиапоптотических процессов и синтеза сурфактантных белков в мононуклеарах периферической крови у пациентов с нефиброзирующим и фиброзирующим вариантами течения саркоидоза органов дыхания по сравнению с контрольной группой.

Материалы и методы

Дизайн исследования и характеристика участников. Исследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с марта 2024 по июнь 2025 г. в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты были госпитализированы в пульмонологическое отделение Государственного учреждения здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 8».

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом 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).

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В продольном проспективном нерандомизированном исследовании принимали участие лица ($n = 52$):

- с верифицированным саркоидозом легких ($n = 28$: с фиброзирующим ($n = 5$) и нефиброзирующим ($n = 23$) вариантами течения);
- практически здоровые добровольцы ($n = 24$), составившие группу контроля, сопоставимые с основной группой по возрасту и полу.

Диагноз саркоидоз верифицирован согласно диагностическим критериям [3, 4].

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте 24–75 лет с подтвержденным по данным КТ ОГК интерстициальным процессом в легочной ткани, персистирующим ≥ 12 мес.;
- наличие нетяжелых форм артериальной гипертензии (1–2-я стадия);
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения I–II функционального класса) и хроническая сердечная недостаточность I–II стадии не являлись критерием исключения при условии сопоставимости групп по данным коморбидностей.

Критерии невключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие в других незавершенных клинических исследованиях;
- несоблюдение рекомендаций врача.

Исследуемые гены-кандидаты. Для анализа были выбраны 14 генов на основании их известной патофизиологической роли в регуляции воспаления, клеточного цикла и иммунного ответа при заболеваниях легких (табл. 1).

Молекулярно-биологические методы. Выделение общей РНК из мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) проводилось колоночным методом с использованием коммерческого набора *RuPlus* («Биолабмикс», Россия), выделение ДНК — с применением набора *GeneJET Genomic DNA Purification Kit* (#01108225, *Thermo Fisher Scientific*, Германия).

Чистота и концентрация выделенных нуклеиновых кислот оценивались методом ультрафиолетовой спектрофотометрии на оптическом анализаторе *NanoDrop OneC* (*Thermo Fisher Scientific*, США) при длинах волн

Таблица 1
Гены-кандидаты и обоснование их включения в исследование

Table 1
Candidate genes and rationale for their inclusion in the study

Ген	Белковый продукт	Функциональная роль
<i>IL1A</i>	IL-1 α	Провоспалительный цитокин; активация макрофагов, Th1-воспаление
<i>IL6</i>	IL-6	Регуляция острофазового ответа
<i>CXCL8 (IL-8)</i>	IL-8	Хемоаттрактант нейтрофилов; маркер активности воспаления при саркоидозе [16]
<i>IRF5</i>	Регуляторный фактор IFN-5	Поляризация макрофагов в сторону M1, регуляция Th1-ответа
<i>IRF7</i>	Регуляторный фактор IFN-7	Индукция IFN I типа; регулятор врожденного иммунитета
<i>CIITA</i>	Трансактиватор МНС II класса	Регуляция экспрессии антигенов МНС II; гуморальный иммунитет
<i>TYMS</i>	Тимидилатсинтаза	Синтез тимидинмонофосфата; репликация и репарация ДНК
<i>HJURP</i>	<i>Holliday junction recognition protein</i>	Регуляция сборки центромерного хроматина; клеточная пролиферация
<i>KIF2C</i>	Кинезинподобный белок 2C	Деполимеризация микротрубочек в митозе
<i>CDKN1A (p21)</i>	Ингибитор циклин-зависимых киназ 1A	Регуляция G1/S-перехода; клеточное старение и апоптоз
<i>UBE2C</i>	Убиквитин-конъюгирующий фермент E2C	Деградация аномальных белков через протеасому
<i>BIRC5</i>	Сурвивин	Ингибитор апоптоза; регуляция митоза
<i>SFTP A1</i>	Сурфактантный белок А	Местный легочный иммунитет; опсонизация патогенов
<i>SFTP B</i>	Сурфактантный белок В	Стабилизация альвеолярного сурфактанта

Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон.

230 / 260 / 280 нм (OD260 = 1 соответствует 50 мкг / мл нуклеиновых кислот). Образцы ДНК хранились при -20°C , образцы РНК — при -70°C .

Относительный уровень экспрессии 14 генов-мишеней определялся методом двухстадийной обратной транскрипции методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). В качестве референсного гена использовался β -актин. Расчет уровня относительной экспрессии проводился стандартным методом $\Delta\Delta\text{Ct}$ с использованием сертифицированного программного обеспечения *LightCycler® 96 Software* (версия 1.1.0.1320, Roche).

Статистический анализ выполнен с использованием программ *Statistica 10* и *SPSS 26.0*. Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Данные с нормальным распределением представлены как $M \pm SD$; при ненормальном — как медиана (Me) ($Q1$; $Q3$). Для сравнения двух независимых групп использовались t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. Поправка Бонферрони не применялась: в соответствии с эксплораторным дизайном, направленным на генерацию гипотез, приоритет отдавался чувствительности выявления потенциальных предикторов. Для оценки прогностической ценности мРНК проводился ROC-анализ

(графический метод оценки качества бинарных классификаторов (*Receiver Operating Characteristic*)) с расчетом показателя площади под кривой (*Area Under the Curve* — *AUC*) (95%-ный доверительный интервал — ДИ), точки отсечения (индекс Юдена), чувствительности и специфичности. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования относительного уровня экспрессии 14 генов у всех больных саркоидозом ($n = 28$) в сравнении с контрольной группой ($n = 24$) представлены на рис. 1.

У всех пациентов с саркоидозом ($n = 28$) выявлены сходные паттерны экспрессии мРНК **11 генов** — *UBE2C*, *TYMS*, *HJURP*, *BIRC5*, *KIF2C*, *IRF5*, *CIITA*, *IL1A*, *IL6*, *SFTPA1*, *SFTPB* — по сравнению с контрольной группой ($n = 24$): различия не достигали статистической значимости. Отсутствие значимых изменений экспрессии данных генов в РВМС не исключает их роли непосредственно в ткани легкого — вопрос, требующий отдельного изучения.

В отношении **3 мРНК из 14** — *CDKN1A*, *IRF7* и *CXCL8* (IL-8) — выявлено статистически значимое

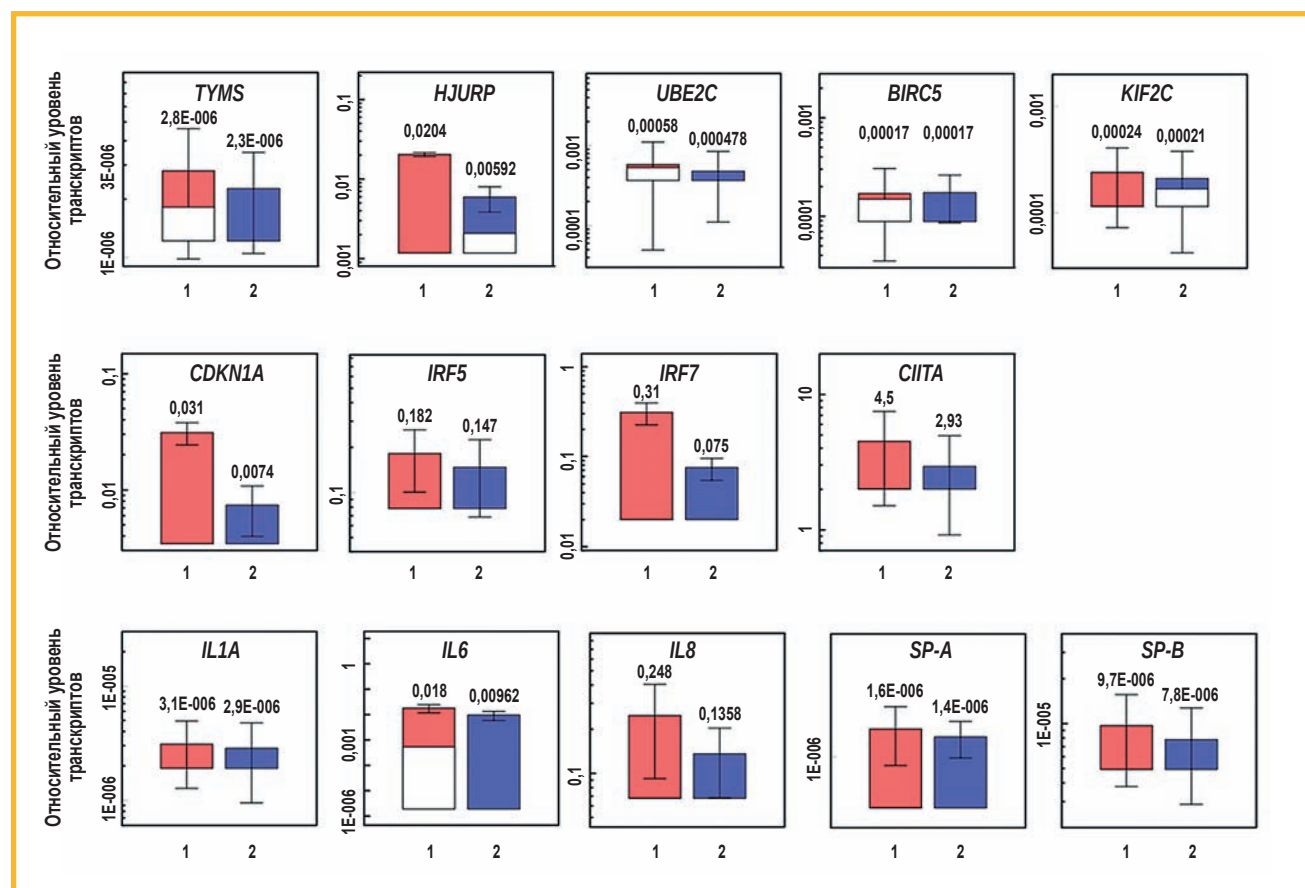


Рис. 1. Показатели экспрессии мРНК исследованных генов у больных саркоидозом ($n = 28$) в сравнении с контрольной группой ($n = 24$)

Примечание: медианы относительной экспрессии ($2^{(-\Delta\Delta\text{Ct})}$) представлены столбиками с заливкой. Планки погрешностей: верхняя граница — 75-й перцентиль ($Q3$); нижняя граница — 25-й перцентиль ($Q1$). Красные столбцы — контрольная группа (1); синие столбцы — группа саркоидоза (2).

Figure 1. mRNA expression indices of the studied genes in patients with sarcoidosis ($n = 28$) compared to the control group ($n = 24$)

Note: Medians of relative expression ($2^{(-\Delta\Delta\text{Ct})}$) are shown as filled bars. Error bars: upper margin — 75th percentile ($Q3$); lower margin — 25th percentile ($Q1$). Red bars — control group (1); blue bars — sarcoidosis group (2).

снижение уровня экспрессии у пациентов с саркоидозом по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1).

Для указанных 3 мРНК проведен ROC-анализ с целью оценки их способности дифференцировать фиброзирующий ($n = 5$) и нефиброзирующий ($n = 23$) варианты саркоидоза. Результаты представлены на рис. 2 и в табл. 2.

Прогностическая значимость мРНК *CDKN1A* (AUC = 0,486) и *IRF7* (AUC = 0,527) является неприемлемой (не превышает уровень случайного разделения групп). Для мРНК *CXCL8* (IL-8) получена приемлемая (средняя) прогностическая значимость (AUC = 0,668), хотя и не достигающая формальной статистической значимости при данном размере выборки ($p = 0,248$). Оптимальная точка отсечения составила 0,4 (чувствительность — 95 %, специфичность — 60 %), что делает данный показатель перспективным для дальнейшего изучения.

Обсуждение

Механизмы, запускающие прогрессирование легочного фиброза при саркоидозе, во многом остаются неизученными. В последние годы активно исследуется роль транскриптомных паттернов РВМС как наименее инвазивного биоматериала в формировании фиброзирующего фенотипа [13, 14, 17].

В настоящем исследовании продемонстрировано значимое снижение экспрессии мРНК 3 генов — *CDKN1A*, *CXCL8* (IL-8) и *IRF7* у пациентов с саркоидозом по сравнению с контрольной группой. Все 3 гена вовлечены в регуляцию ключевых компонентов Th1-воспалительного каскада: *CXCL8* (IL-8) — мощный хемоаттрактант нейтрофилов и моноцитов; *IRF7* — центральный регулятор продукции интерферонов I типа и поляризации макрофагов; *CDKN1A* (p21) — регулятор клеточного цикла и апоптоза, тесно связанный

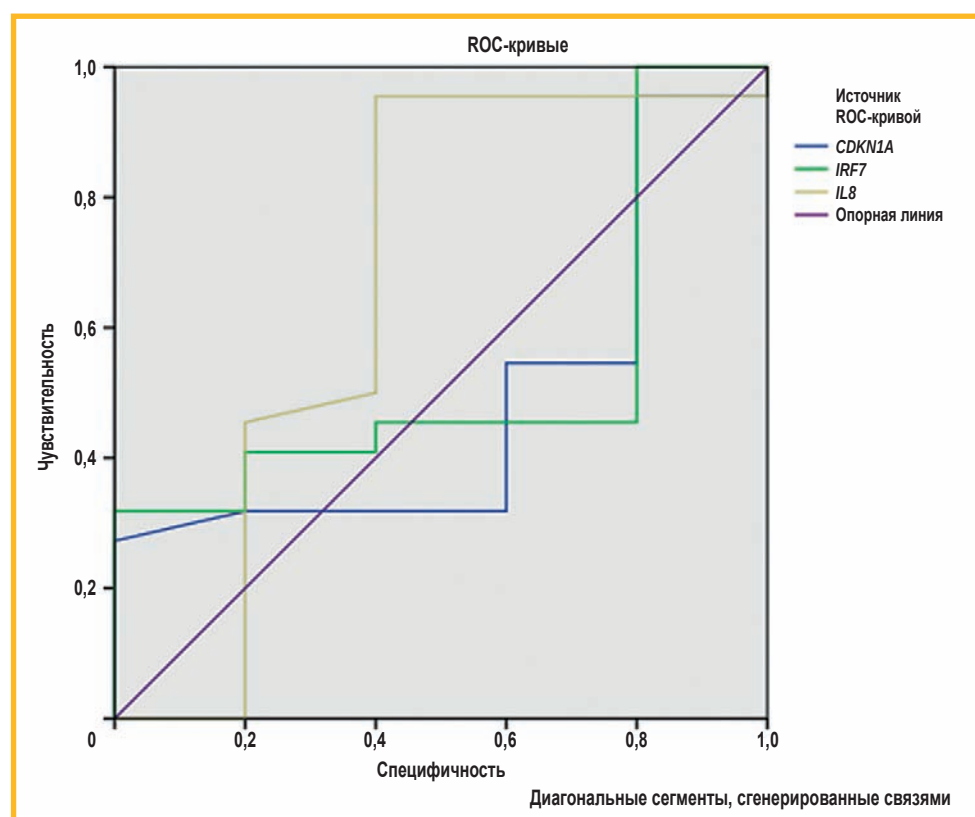


Рис. 2. Результаты ROC-анализа: ROC-кривые для мРНК *CDKN1A*, *IRF7* и *CXCL8* (IL-8) при дифференцировании фиброзирующего и нефиброзирующего вариантов саркоидоза. Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) — графический метод оценки качества бинарных классификаторов.

Figure 2. ROC analysis results: ROC curves for *CDKN1A*, *IRF7*, and *CXCL8* (IL-8) mRNA to differentiate fibrotic and non-fibrotic sarcoidosis variants

Таблица 2
Результаты ROC-анализа
Table 2
Results of ROC analysis

Ген	AUC	SE	p	95%-ный ДИ	Точка отсечения	Чувствительность / специфичность, %
<i>CDKN1A</i>	0,486	0,138	0,925	0,217–0,756	0,6	40 / 54
<i>IRF7</i>	0,527	0,136	0,851	0,262–0,793	0,8	95 / 20
<i>CXCL8</i> (IL-8)	0,668	0,176	0,248	0,323–1,000	0,4	95 / 60

Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) — графический метод оценки качества бинарных классификаторов; AUC (Area Under the Curve) — площадь под кривой; SE — стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал; p — асимптотическая значимость (H_0 : AUC = 0,5). Все значения $p > 0,05$, что соответствует пилотному эксплораторному характеру исследования.

Note: p , asymptotic significance (H_0 : AUC = 0.5). All p values > 0.05, consistent with the pilot exploratory nature of the study.

с р53-зависимым противовоспалительным ответом. Снижение экспрессии всех 3 медиаторов, вероятно, отражает общий «переключатель» с воспалительного на профибротический фенотип при прогрессировании саркоидоза [3, 4].

Наиболее значимым наблюдением является тенденция к более выраженному снижению экспрессии мРНК *CXCL8* (IL-8) у пациентов с фиброзирующим вариантом по сравнению с нефиброзирующим (AUC — 0,668). Это согласуется с концепцией о том, что при далеко зашедшем саркоидозе активное воспаление «угасает», уступая место доминированию фиброобразования [13, 15]. Необходимо разграничить данное наблюдение и результаты, полученные *H. Takizawa et al.* [16]. Так, продемонстрировано повышение уровней IL-6 и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с активным (но не фиброзирующим) саркоидозом: представленные в настоящей работе данные касаются РВМС при уже сформированном фиброзирующем фенотипе, что не противоречит концепции «выгорания» воспаления на стадии фиброза. Снижение соотношения $CD4 / CD8 < 3,5$ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости как маркер прогрессирования саркоидоза показано в ряде работ [16, 18], при этом косвенно подтверждается смещение иммунного ответа при фиброзирующем фенотипе.

Отсутствие значимых изменений экспрессии мРНК 11 других генов (*UBE2C*, *TYMS*, *HJURP*, *BIRC5*, *KIF2C*, *IRF5*, *CIITA*, *IL1A*, *IL6*, *SFTPA1*, *SFTPB*) в РВМС также требует интерпретации. По всей видимости, изменения, связанные с регуляцией клеточного цикла (*HJURP*, *KIF2C*, *UBE2C*, *BIRC5*) и синтезом сурфактанта (*SFTPA1*, *SFTPB*), реализуются преимущественно на уровне тканевых клеток легкого, а не в циркулирующих мононуклеарах. Данная гипотеза требует верификации с использованием биоптатов легочной ткани [17, 19].

Ограничения исследования:

- малый размер группы пациентов с фиброзирующим саркоидозом ($n = 5$) существенно снижает статистическую мощность ROC-анализа и обуславливает отсутствие формальной статистической значимости;
- использование единственного референсного гена (β -актин);
- согласно рекомендациям *Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments* (MIQE), желательно применение ≥ 2 референсных генов;
- наличие коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний у части пациентов является потенциальным конфаундером при анализе провоспалительных цитокинов;
- отсутствие данных о предшествующей терапии (кортикостероиды, иммуносупрессанты), которая может влиять на транскриптомный профиль РВМС.

Таким образом, по результатам пилотного проспективного исследования у пациентов с саркоидозом органов дыхания выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК 3 генов — *CDKN1A*,

CXCL8 (IL-8) и *IRF7*, участвующих в регуляции Th1-воспалительного каскада, активации макрофагов и врожденного иммунного ответа. Выявленный паттерн, вероятно, отражает сдвиг иммунологического баланса в сторону профибротического фенотипа при прогрессировании заболевания.

По данным ROC-анализа наиболее информативной оказалась мРНК *CXCL8* (IL-8): AUC — 0,668 (95%-ный ДИ — 0,323–1,000), точка отсечения — 0,4 (чувствительность — 95 %, специфичность — 60 %). Учитывая малый размер выборки и отсутствие формальной статистической значимости ($p = 0,248$), данный показатель следует рассматривать как перспективный предиктор, требующий независимой валидации. Роль *CXCL8* (IL-8) в активации хронического воспаления, апоптозе альвеолярных клеток и прогрессировании фиброобразования при саркоидозе подтверждается данными ряда исследований [16–19].

Заключение

По результатам представленной работы следует отметить следующие направления дальнейших исследований:

- валидация выявленных биомаркеров в многоцентровых проспективных когортах с достаточной статистической мощностью;
- оценка динамики экспрессии мРНК в процессе прогрессирования заболевания и в ответ на антифибротическую терапию;
- сопоставление транскриптомных данных РВМС с данными биопсии легочной ткани;
- разработка интегративной панели молекулярных, функциональных и клинических маркеров для стратификации риска прогрессирования фиброзирующего саркоидоза.

Литература

1. Шмелев Е.И. Гранулематозные болезни легких. М.: Атмосфера; 2021.
2. Илькович М.М. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. DOI: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440.
3. Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович М.М. и др. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения. *Практическая пульмонология*. 2021; (1): 61–73. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12827.
4. Болотова Е.В., Юркова Ю.Г. Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2023; (4): 126–133. DOI: 10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133.
5. Collins B.F., McClelland R.L., Ho L.A. et al. Sarcoidosis and IPF in the same patient — a coincidence, an association or a phenotype? *Respir. Med.* 2018; 144S: S20–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.008.
6. Bergantini L., d'Alessandro M., Del Zotto G. et al. Characterization of natural killer and T cells in bronchoalveolar lavage and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Front. Immunol.* 2023; 13: 1080556. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080556.
7. Gupta R., Judson M.A., Baughman R.P. Management of advanced pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (5): 495–506. DOI: 10.1164/rccm.202106-1366CI.
8. Ringkowski S., Thomas P.S., Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 233. DOI: 10.3389/fphar.2014.00233.

9. Vanmaris R.M.M., Rijkers G.T. Biological role of the soluble interleukin-2 receptor in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017; 34 (2): 122–129. DOI: 10.36141/svdlid.v34i2.5369.
10. Chen C., Luo N., Dai F. et al. Advance in pathogenesis of sarcoidosis. *Heliyon.* 2024; 10 (5): e26921. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26921.
11. Kobak S., Semiz H., Akyildiz M. et al. Increased circulating interleukin-23 in sarcoidosis. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.).* 2023; 19 (9): 478–481. DOI: 10.1016/j.reuma.2022.11.007.
12. Kieszko R., Krawczyk P., Jankowska O. et al. The clinical significance of interleukin 18 assessment in sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2007; 101 (4): 722–728. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.019.
13. Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1445923. DOI: 10.3389/fphar.2024.1445923.
14. Łyżwa E., Wakuliński J., Szturmowicz M. et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis – from pathogenesis to management. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (7): 2381. DOI: 10.3390/jcm14072381.
15. Bandyopadhyay D., Mirsaeidi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023.
16. Takizawa H., Satoh M., Okazaki H. et al. Increased IL-6 and IL-8 in BALF from patients with sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107 (1): 175–181. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1997.d01-905.x.
17. Gharib S.A., Malur A., Huizar I. et al. Sarcoidosis activates diverse transcriptional programs in BAL cells. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 93. DOI: 10.1186/s12931-016-0411-y.
18. Zannese T., Viallard J.F., Sridi-Cheniti S. et al. CD4/CD8 T-cell ratio in BAL as marker of sarcoidosis severity. *BMC Pulm. Med.* 2025; 25 (1): 227. DOI: 10.1186/s12890-024-03428-5.
19. Wahlund C.J.E., Gucluler Akpinar G., Steiner L. et al. Sarcoidosis exosomes stimulate monocytes to produce pro-inflammatory cytokines and CCL2. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 15328. DOI: 10.1038/s41598-020-72067-7.
- (4): 126–133. DOI: 10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133 (in Russian).
5. Collins B.F., McClelland R.L., Ho L.A. et al. Sarcoidosis and IPF in the same patient – a coincidence, an association or a phenotype? *Respir. Med.* 2018; 144S: S20–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.008.
6. Bergantini L., d'Alessandro M., Del Zotto G. et al. Characterization of natural killer and T cells in bronchoalveolar lavage and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Front. Immunol.* 2023; 13: 1080556. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080556.
7. Gupta R., Judson M.A., Baughman R.P. Management of advanced pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (5): 495–506. DOI: 10.1164/rccm.202106-1366CI.
8. Ringkowski S., Thomas P.S., Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 233. DOI: 10.3389/fphar.2014.00233.
9. Vanmaris R.M.M., Rijkers G.T. Biological role of the soluble interleukin-2 receptor in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017; 34 (2): 122–129. DOI: 10.36141/svdlid.v34i2.5369.
10. Chen C., Luo N., Dai F. et al. Advance in pathogenesis of sarcoidosis. *Heliyon.* 2024; 10 (5): e26921. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26921.
11. Kobak S., Semiz H., Akyildiz M. et al. Increased circulating interleukin-23 in sarcoidosis. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.).* 2023; 19 (9): 478–481. DOI: 10.1016/j.reuma.2022.11.007.
12. Kieszko R., Krawczyk P., Jankowska O. et al. The clinical significance of interleukin 18 assessment in sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2007; 101 (4): 722–728. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.019.
13. Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1445923. DOI: 10.3389/fphar.2024.1445923.
14. Łyżwa E., Wakuliński J., Szturmowicz M. et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis – from pathogenesis to management. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (7): 2381. DOI: 10.3390/jcm14072381.
15. Bandyopadhyay D., Mirsaeidi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023.
16. Takizawa H., Satoh M., Okazaki H. et al. Increased IL-6 and IL-8 in BALF from patients with sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107 (1): 175–181. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1997.d01-905.x.
17. Gharib S.A., Malur A., Huizar I. et al. Sarcoidosis activates diverse transcriptional programs in BAL cells. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 93. DOI: 10.1186/s12931-016-0411-y.
18. Zannese T., Viallard J.F., Sridi-Cheniti S. et al. CD4/CD8 T-cell ratio in BAL as marker of sarcoidosis severity. *BMC Pulm. Med.* 2025; 25 (1): 227. DOI: 10.1186/s12890-024-03428-5.
19. Wahlund C.J.E., Gucluler Akpinar G., Steiner L. et al. Sarcoidosis exosomes stimulate monocytes to produce pro-inflammatory cytokines and CCL2. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 15328. DOI: 10.1038/s41598-020-72067-7.

Поступила: 23.01.26
Принята к печати: 17.02.26

References

1. Shmelev E.I. [Granulomatous lung diseases]. Moscow: Atmosfera; 2021 (in Russian).
2. Ilkovich M.M. [Diffuse parenchymal lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. DOI: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440 (in Russian).
3. Vizel' A.A., Gorblyanskiy Yu.Yu., Il'kovich M.M. et al. [Fibrosing sarcoidosis: from understanding to treatment perspective]. *Prakticheskaya pul' monologiya.* 2021; (1): 61–73. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12827 (in Russian).
4. Bolotova E.V., Yurkova Yu.G. [Biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung diseases]. *Innovatsionnaya meditsina Kubani.* 2023;

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. Arkhangelskaya, 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 Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of
Molecular Pathology of Digestion, Federal State Budgetary Educational Institu-
tion 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-производствен-
ного и образовательного центра молекулярно-генетических и клеточных
технологий Федерального государственного бюджетного образователь-
ного 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>)

Timofey E. Pylaev, Candidate of Biology, Head of Science and Educational
Centre of Molecular Genetic and Cellular Technologies, Federal State Bud-
getary 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, заведующая кафедрой 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) 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>)

Участие авторов

Архангельская Е.Е. — концепция исследования, сбор клинического материала, написание рукописи

Лямина С.В. — разработка дизайна, редактирование и утверждение финального варианта рукописи

Пылаев Т.Е. — молекулярно-биологические исследования

Веретенников С.С. — статистический анализ

Шаповалова Т.Г. — курация пациентов, ведение базы данных

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. — research concept, clinical material collection, manuscript writing

Lyamina S.V. — study design, manuscript editing and final manuscript approval

Pylaev T.E. — molecular biology experiments

Veretennikov S.S. — statistical analysis

Shapovalova T.G. — patient management, database maintenance

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.