

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ

ШЕПЕЛКОВА ГАЛИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6854-7932; канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: g.shepelkova@ctri.ru

ЕВСТИФЕЕВ ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-3006-493X; канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: vladimir_evstifeev@yandex.ru

АДАМОВСКАЯ ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0937-3167; лаборант-исследователь Центра диагностики и лечения микобактериозов легких ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: janee1709@gmail.com

ШМЕЛЕВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1908-5601; докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: eishmelev@mail.ru

ЕРЕМЕЕВ ВЛАДИМИР ВИТАЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6608-7557; докт. мед. наук, главный научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: yeremeev56@mail.ru

Реферат. Введение. Биомаркеры, предсказывающие вероятность прогрессирования ассоциированного с саркоидозом фиброза легких, остаются неустановленными. Полногеномные исследования ассоциаций и другие генетические исследования последних лет позволили выявить ряд однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с повышенным риском развития, ассоциированного с саркоидозом фиброза легких. Сывороточный ангиотензинпревращающий фермент, растворимый рецептор интерлейкина-2 являются достаточно надежными предикторами активности заболевания при саркоидозе. Установлено, что уровни интерлейкина-5 и, возможно, интерлейкина-7 повышены у пациентов с фибротическим фенотипом саркоидоза. **Цель.** В данном исследовании мы предприняли попытку установить связь между экспрессией ряда некодирующих РНК микроРНК в сыворотке больных саркоидозом легких и вероятностью развития фиброза у этих пациентов. **Материалы и методы.** В исследование вошло 52 человека (32 пациента с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов с фиброзом и без фиброза, а также 20 человек здоровые лица). Образцы РНК из двух групп больных саркоидозом (с фиброзом и без фиброза) и контрольной группы были проанализированы с помощью ПЦР-аррея. Проверку данных проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты и их обсуждение.** У 12 из 15 пациентов с фиброзом по данным компьютерной томографии органов грудной клетки было выявлено значительное снижение диффузионной способности легких. У 17 пациентов без признаков фиброза по данным компьютерной томографии органов грудной клетки не было значительных изменений и нарушений диффузионной способности легких. Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между miR-15a, miR-150 и уровнем диффузионной способности легких. **Выводы.** Получен набор из нескольких некодирующих РНК- микроРНК (miR-15a, miR-22, miR-106b, miR-107 и miR-150), которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве диагностических маркеров образования фиброза при саркоидозе.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброз, микроРНК, диагностический маркер, воспаление

Для ссылки. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Адамовская Е.Н., [и др.]. Биологические маркеры фиброзообразования у больных саркоидозом легких // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.85–90. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).85-90.

BIOLOGIC MARKERS OF FIBROGENESIS IN PULMONARY SARCOIDOSIS PATIENTS

SHEPELKOVA GALINA S., ORCID ID: 0000-0001-6854-7932; Cand. sc. biol., Senior Researcher, Biotechnology Laboratory, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia.

E-mail: g.shepelkova@ctri.ru

EVSTIFEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0009-0002-3006-493X; Cand. sc. biol., Senior Researcher, Biotechnology Laboratory, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia.

E-mail: vladimir_evstifeev@yandex.ru

ADAMOVSKAYA EVGENIA N., ORCID ID: 0000-0002-0937-3167; Research Assistant, Center of Mycobacterial Lung Diagnostics and Treatment, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia.

E-mail: janee1709@gmail.com

SHMELEV EVGENIY I., ORCID ID: 0000-0002-1908-5601; Dr. sc. med., Professor, Chief Researcher, Department of Differential Tuberculosis Diagnostics and Extracorporeal Treatment Practices, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: eishmelev@mail.ru

YEREMEEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0000-0001-6608-7557; Dr. sc. med., Chief Researcher, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: yeremeev56@mail.ru

Abstract. Introduction. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis still lacks biomarkers to predict progression. Whole-genome association studies and other genetic research over the past few years have identified several single nucleotide polymorphisms that are associated with an increased risk of developing pulmonary fibrosis. In sarcoidosis,

relatively reliable predictors of the disease activity include serum angiotensin-converting enzyme, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and chitotriosidase. Levels of interleukin-5 and, possibly, interleukin-7 were found to be elevated in patients with a fibrotic phenotype. **Aim.** In the present study, we sought to find the relationship between serum non-coding RNA- microRNA expression in patients with pulmonary sarcoidosis and the likelihood of pulmonary fibrosis developing in these patients. **Materials and Methods.** A total of 52 research subjects (sarcoidosis patients with/without fibrosis and healthy subjects) were included in the study. RNA samples from two groups of sarcoidosis patients (with and without fibrosis) and the control group were analyzed using the PCR Array. TaqMan QRT-PCR Assay was used for data verification. **Results and Discussion.** A significant decrease in the lung diffusion capacity was detected in 12 of 15 patients with chest-CT fibrosis signs. Lung diffusion capacity was normal in 17 patients without any fibrosis signs. There was a significant negative correlation among miR-15a, miR-150, and the level of lung diffusion capacity. **Conclusions.** A set of non-coding RNA- microRNAs, i. e., miR-15a, miR-22, miR-106b, miR-107, and miR-150, was identified that can be further used as diagnostic markers for sarcoidosis fibrosis.

Keywords: sarcoidosis, fibrosis, miRNA, diagnostic marker, inflammation.

For reference: Shepelkova GS, Evstifeev VV, Adamovskaya EN, Shmelev EI, Yeremeev VV. Biologic markers of fibrogenesis in pulmonary sarcoidosis patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 85-90.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).85-90.

Введение. Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся эпителиоидно-клеточных гранул, мультисистемным воспалением, и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1-3]. Данное заболевание широко распространено в мире, одинаково встречается как у мужчин, так у женщин в возрасте от 30 до 50 лет. Пик заболеваемости приходится на 20-29 лет. Хотя оценки варьируются, данные из Великобритании и США указывают на частоту заболеваемости от 5 до 10 случаев на 100 000 в год [4-5]. Распространенность саркоидоза в России колеблется от 3 до 40 случаев на 100 000 в год [6]. В 70% случаев заболевания протекает бессимптомно, но у ряда пациентов (10-20%) в следствие длительно сохраняющегося воспаления, может развиваться фиброз легких [7]. Факторы, повышающие риск развития фиброзных изменений при саркоидозе, до конца не изучены, но считается, что они включают генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды и эпигенетические изменения [8-9]. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза [10]. Фибрирование легочной ткани приводит к существенному снижению качества жизни пациентов за счет развития дыхательной недостаточности, что требует назначения дополнительной антифибротической терапии [11]. В настоящее время невозможно сделать надежный прогноз риска развития фиброза для отдельного пациента. По данным компьютерной томографии высокого разрешения фиброзные изменения в легких при саркоидозе располагаются в верхней и средней зонах легких. Большая протяженность фиброза при визуализации ассоциируется с худшим прогнозом [12].

В настоящее время ведутся активные исследования механизмов, лежащих в основе образования фиброза при саркоидозе. Идет поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать и определять раннее начало процесса фибрирования, маркеров, которые могли бы стать ориентиром для раннего назначения антифибротических препаратов, а также служить критерием эффективности химиотерапии.

Некодирующие РНК кодируются 98% геномной ДНК человека. Одним из видов некодирующих РНК

являются микроРНК (miRs). Они регулируют организацию генома, его стабильность и физиологические процессы, поддерживающие клеточный гомеостаз. В последнее время возник большой интерес к miRs в связи с их значительной ролью в развитии воспалительных заболеваний, в том числе саркоидоза. Некоторые из них позиционируются как маркеры активности заболевания [13]. Они также являются важными факторами, влияющими на исход саркоидоза. Показано, что развитие легочного фиброза связано с дисрегуляцией различных miRs [14,15]. В нашем исследовании мы оценили возможность использования ряда miRs в качестве маркеров фиброобразования у пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов.

Цель исследования. Выявление маркеров формирования фиброза легких у пациентов с диагнозом саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов.

Материалы и методы. Пациенты. В исследование были включены 32 человека (17 мужчин и 15 женщин), находившихся на лечении в отделе дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2019 по 2022 гг. с диагнозом хронического саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких. Медиана возраста пациентов составила 42 [30,5;53,5] года. По данным КТ ОГК (компьютерная томография органов грудной клетки) больные саркоидозом были разделены на группы: с признаками фиброза (15 человек) и без признаков фиброза (17 человек). Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 60 лет и подтвержденный диагноз саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких. Критериями исключения из исследования являлись: наличие активного инфекционного заболевания (в том числе, микобактериальной инфекции); декомпенсация хронических заболеваний различных органов и систем (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, системные заболевания соединительной ткани); онкологическое заболевание; невозможность выполнения процедур, запланированных в протоколе исследования; беременность или кормление грудью.

Всем пациентам, включенным в исследование, в первые дни пребывания в стационаре проводились

функциональные исследования легких, включающие спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких (DLco) для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания.

В качестве контроля в исследование были включены 20 здоровых доноров. Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали форму добровольного информированного согласия до начала исследования. Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» (№1 от 15.01.2017 и 13/1 от 28.12.2021).

От всех пациентов на момент в момент включения в исследование получали 5 мл цельной венозной крови. Сыворотку крови получали центрифугированием при 2000 г в течении 10 минут при +4С. До момента использования сыворотку хранили при -80С.

Выделение РНК. Из сыворотки крови лиц, включенных в исследование, выделяли суммарную РНК при помощи TRIzol LS (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с методикой, описанной ранее [16]. Для оценки амплификации и степени очистки miRs в каждый образец сыворотки до выделения РНК вносили миметик miR *C.elegans* miR-39 (Qiagen GmbH, Германия). Выделенную РНК использовали для исследования экспрессии генов зрелых miRs сыворотки крови (miScript miRNA PCR Arrays (Qiagen GmbH, Германия) и ПЦР в реальном времени.

Исследование экспрессии генов. Профиль экспрессии miRs исследовали при помощи набора miScript miRNA PCR Arrays (Qiagen GmbH, Германия) [1]. Для чего образцы РНК были объединены в 9 пулов: 2 пула – здоровые лица, 2 пула – пациенты с диагнозом саркоидоз без фиброза и 2 пула – пациенты с фибротическим саркоидозом. Каждый пул включал в себя равные объемы РНК от 7 человек. Из полированной РНК для постановки аррея синтезировали кДНК с использованием TaqMan® Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией. Полученные данные анализировали в специальном пакете программ GeneGlobe (Qiagen, США).

ПЦР в реальном времени проводили для определения экспрессии miR-15a, miR-17-5p, miR-22, miR-106b, miR-107, miR-150 и miR-193a с использованием наборов TaqMan miRNA Assays (ThermoFisher Scientific, США). В качестве референс-гена в соответствии с рекомендациями TaqMan® Advanced miRNA Assays User Guide (ThermoFisher Scientific, США) была выбрана miR-186.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ GraphPad Prism 8.0.1. с использованием t-test с поправкой на множество Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена. Достоверно значимыми считали данные при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты, которые вошли в исследование, были поделены на группы по данным КТ ОГК (без фиброза и с фиброзом). Типичными рентгенологическими признаками саркоидоза считали наличие симметричной внутригрудной лим-

фаденопатии, двусторонней перилимфатической диссеминации. При развитии фиброза на КТ ОГК определялись такие изменения как: тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения, «сотое легкое», уменьшение объема легких, утолщение междольковых перегородок. По данным КТ ОГК у пациентов с саркоидозом без признаков фиброза чаще встречались внутригрудная лимфаденопатия 13 (76,4%) пациентов и перилимфатическая диссеминация в легких 15 (88,2%) человек, тогда как у пациентов с фиброзом в 86,7% случаев (13 пациентов) регистрировались тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения и «сотое легкое», что является характерными паттернами легочного фиброза.

В группе пациентов без признаков фиброза лечение не проводилось в связи с сохраненным уровнем диффузионной способности легких и отсутствием признаков активности процесса. В группе с фиброзом 11 пациентов (73,3%) получали терапию системными кортикостероидами, 4 пациента (26,6%) получали комбинированную терапию – системными кортикостероидами и цитостатиками.

Пациенты без фиброза 9 человек (52,9%) предъявляли жалобы на кашель, и 10 пациентов (58,8%) отмечали наличие чувства затрудненного дыхания при нагрузке. У пациентов с легочным фиброзом регистрировался кашель у 6 человек (40%), одышка 2 степени у 6 человек (40%), и одышку 3-4 степени отмечали 9 человек (60%). Оценка одышки проводилась по шкале mMRC. В обеих группах с одинаковой частотой (11,3%) пациенты предъявляли жалобы на слабость, что не позволило провести достоверную статистическую оценку значимости указанных выше симптомов.

При аускультации у 12 пациентов (60%) отмечалось наличие трескучих хрипов в базальных отделах легких, у всех этих пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены признаки фиброза.

При оценке функции внешнего дыхания нарушения диффузионной способности легких выявлены у пациентов с фибротическим вариантом саркоидоза. У 12 человек (80%) было выявлено значительное снижение диффузионной способности легких – в среднем DLco $38,1 \pm 4,2\%$. У пациентов без признаков легочного фиброза не было выявлено значительных изменений и нарушений диффузионной способности легких - DLco, в среднем, составляла $72,0 \pm 8,1\%$.

Для выявления генов miRs, участвующих в развитии легочного фиброза при саркоидозе, методом ПЦР-аррей был проведен анализ профилей экспрессии зрелых miR у всех пациентов и здоровых лиц, включенных в исследование. В результате анализа были выявлены различия в экспрессии miR как между группами пациентов с диагнозом саркоидоз (без фиброза и с фиброзом) со здоровым контролем, так и между опытными группами (рис. 1). Из рисунка 1Б видно, что у пациентов с фиброзирующим саркоидозом в сравнении с группой здоровых лиц большинство miRs с пониженным уровнем экспрессии. Учитывая ведущую роль miRs в регуляции воспаления в организме, наше наблюдение указывает на

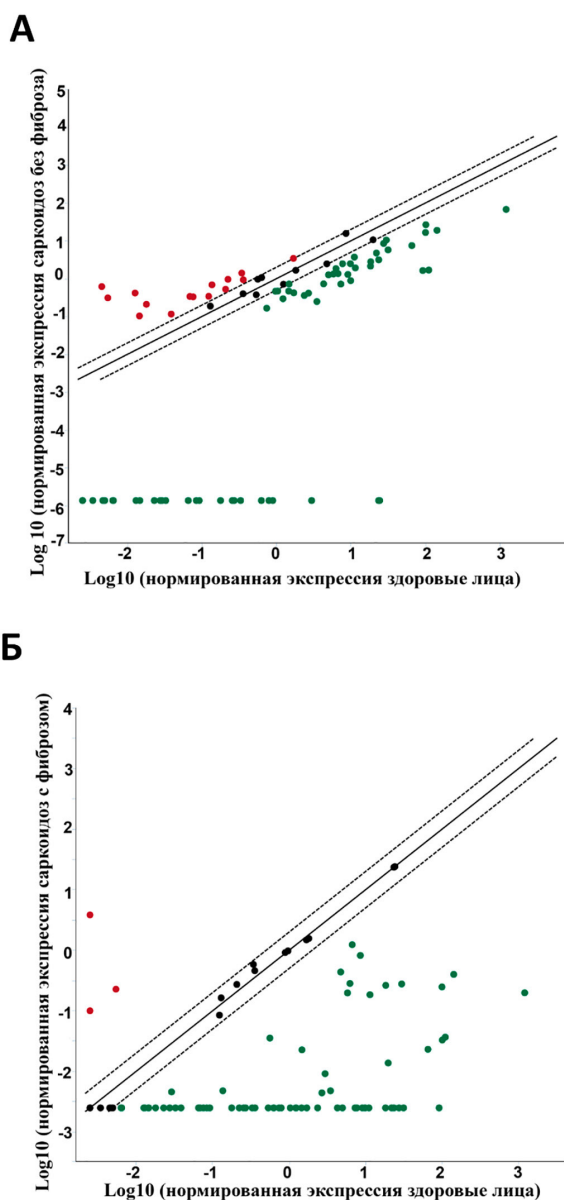


Рисунок 1. Различия профилей экспрессии генов miRs сыворотки крови пациентов с диагнозом саркоидоз в сравнении со здоровыми лицами.

Figure 1. Differences in serum miRs gene expression profiles of sarcoidosis patients as compared to healthy individuals.

* Примечание. Данные представлены в виде кратных значений экспрессии генов miRs пациентов с саркоидозом без фиброза по сравнению со здоровым контролем (А) и фибротическим саркоидозом в сравнении со здоровым контролем (Б). Для каждого гена дано медианное значение экспрессии (три независимых повтора на группу) в виде log10. Красные точки – miRs, чей уровень экспрессии повышен по сравнению с группой здоровых лиц; Черные точки – miRs, чья экспрессия достоверно не отличается от таковой в группе здоровых лиц; Зеленые точки – miRs, чей уровень экспрессии понижен по сравнению с группой здоровых лиц; Пунктир – границы области, где значения экспрессии miRs отличаются от таковой в группе здоровых лиц менее чем в 2 раза; Сплошная прямая – значения экспрессии miRs такие же как в группе здоровых лиц.

резкую разбалансировку регуляторных механизмов, способную служить причиной усиления воспалительных реакций и в дальнейшем способствовать фиброобразованию.

По результатам анализа ПЦР-аррея были отобраны miRs чья экспрессия достоверно и максимально различалась как у пациентов с диагнозом саркоидоз в сравнении с группой здоровых лиц, так и между группами пациентов с диагнозом саркоидоз (без фиброза и с фиброзом). Для дальнейшего исследования были выбраны следующие miRs: miR-15a, miR-17-5p, miR-18a, miR-22, miR-106b, miR-107, miR-150 и miR-193a.

Подтверждение результатов ПЦР-аррея проводили методом ПЦР в реальном времени индивидуально у каждого человека, вошедшего в исследование. Было установлено, что для пациентов с саркоидозом без фиброза в сравнении со здоровыми лицами характерна пониженная экспрессия miR-15a, miR-17, miR-22, miR-150, miR-193a и повышенная экспрессия антифибротической miR-107 (рис. 2А). У пациентов с фибротическим саркоидозом в сравнении с группой контроля была достоверно снижена экспрессия miR-15a, miR-17, miR-22, miR-150 и miR-193a (рис. 2Б).

Сравнение экспрессии зрелых miRs в группах пациентов с саркоидозом без фиброза и с фибротическим саркоидозом выявило повышенный уровень экспрессии miR-15a, miR-22, miR-150 и пониженный уровень экспрессии miR-107 в группе пациентов с фиброзом (рис. 3).

Также среди пациентов с саркоидозом мы провели корреляционный анализ между уровнем экспрессии значимых miRs и показателем диффузионной способности легких (DLco) (Таблица 1). Показана достоверная прямая зависимость между уровнем DLco и степенью экспрессии профибротических miR-22 и miR-106b у пациентов без фиброза. Обратная зависимость продемонстрирована для уровня экспрессии miR-15a и miR-150 с DLco также у пациентов с саркоидозом без фиброза.

Таблица 1

Корреляционный анализ (непараметрический критерий Спирмана) между уровнем экспрессии miRs и DLco у пациентов с диагнозом саркоидоз

Table 1

Correlation analysis (non-parametric Spearman's test) between the miRs DLco expression levels in sarcoidosis patients

№	Ген	Саркоидоз без фиброза (r)	Саркоидоз с фиброзом (r)
1	miR-15a	-0,01*	-0,1
2	miR-17	-0,2	0,4
3	miR-22	0,02*	0,7
4	miR-106b	0,02*	0,54
5	miR-107	0,3	0,6
6	miR-150	-0,039*	-0,25

* - p<0,05

Таким образом, нами выявлен ряд miRs, задействованных в фиброобразовании у пациентов с саркоидозом легких и ВГЛУ. Полученные нами

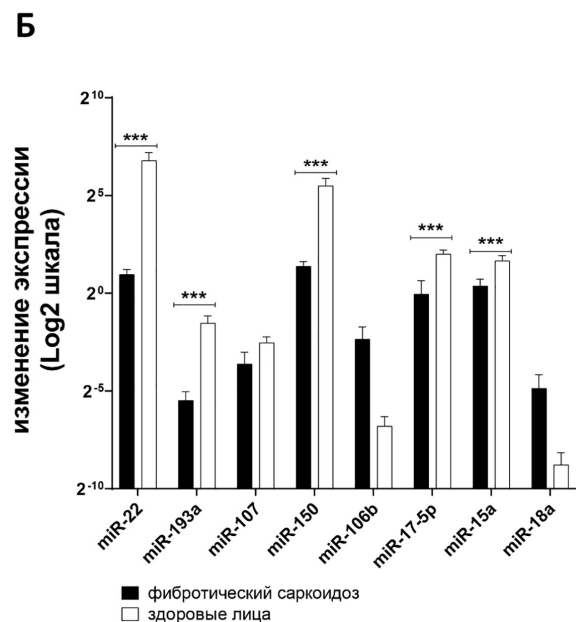
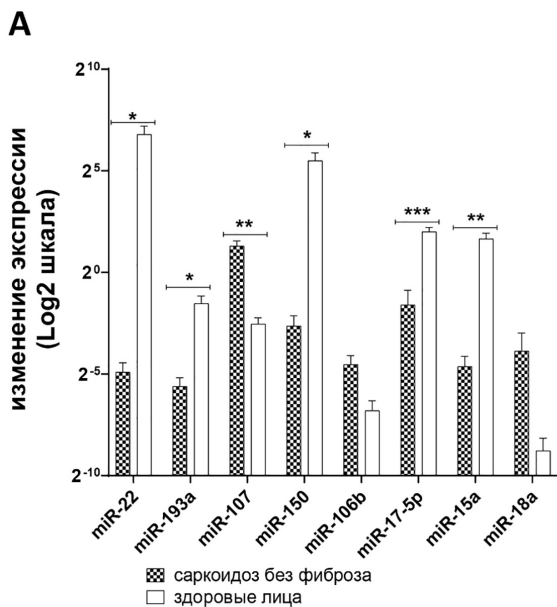


Рисунок 2. Экспрессия генов, кодирующих miRs, в сыворотке крови больных с диагнозом саркоидоз и группы здоровых лиц.
Figure 2. Expression of miR genes in serum of sarcoidosis patients and a group of healthy individuals.

Примечание. Саркоидоз без фиброза в сравнении со здоровыми лицами (А), саркоидоз с фиброзом в сравнении со здоровыми лицами (Б). Показаны средние значения \pm SEM. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

данные согласуются с информацией о данных miRs из литературных источников. Так, miR-22 один из факторов дифференцировки фибробластов в миофибробласты [17]. miR-106b – прямая мишень нкРНК, предотвращающей фиброобразование. Однако miR-106b также способна индуцировать фиброз за счет передачи сигналов TGF/SMAD [18]. miR-107, продуцируемая легочными сосудистыми эндотелиальными клетками, может облегчать индуцированный перицитами фиброз, регулируя транс-

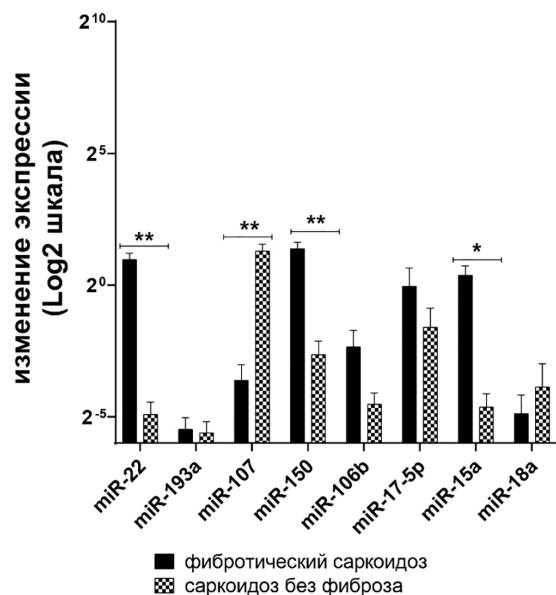


Рисунок 3. Сравнение экспрессия генов, кодирующих miRs сыворотки крови у пациентов с диагнозом саркоидоз с фиброзом и саркоидоз без фиброза.
Figure 3. Comparison of serum miR-encoded gene expression in patients diagnosed with fibrotic and nonfibrotic sarcoidosis.

Примечания. Приведены средние значения \pm SEM. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

дифференцировку микрососудистых перицитов в миофибробласты, внося таким образом вклад в патогенез легочного фиброза [19]. Показано непосредственное участие miR-150 в развитии фиброза (в эпителиально-мезенхимальном переходе) [20]. miR-15a-5p подавляет воспаление и фиброз перитонеальных мезотелиальных клеток [21]. Участвует в регуляции возникновения и развития фиброза в печени, легких, сердце, почках и других органах, а также системных фиброзных заболеваний, влияя на такие важные клеточные функции, как трансформация клеток, синтез и деградация внеклеточного матрикса, высвобождение медиаторов фиброза [22].

Выводы. По итогам нашего исследования выбран набор из пяти зрелых сывороточных miRs участвующих в фиброобразовании в легких у пациентов с саркоидозом (miR-15a, miR-22, miR-106b, miR-107 и miR-150). Данные miRs в дальнейшем могут быть применены в клинической практике как диагностические маркеры прогрессирования фиброобразования в легочной ткани больных саркоидозом. Корреляционный анализ между уровнем экспрессии miRs в сыворотке крови пациентов с саркоидозом без фиброза и уровнем диффузионной способности легких показал достоверную отрицательную корреляционную связь между miR-15a, miR-150 и уровнем DLco.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № FURE-2022-0010, утвержденной ученым советом ФГБНУ «ЦНИИТ». Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айсанов З. Р., Амиров Н. Б., Баранова О. П., [и др.]. Саркоидоз: монография / научный редактор А. А. Визель; Российское респираторное общество. – Москва; Атмосфера, 2010. – 416 с. [Aysanov ZR, Amirov NB, Baranova OP, et al. Vizel AA ed. Sarkoidoz: Monografiya [Sarcoidosis: monograph]. Moskva: Izdatelskiy holding «Atmosfera» [Moscow: Publishing Holding «Atmosphere»]. 2010; 416 p. (in Russ.).]
2. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26–e51. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (2): 736-755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
4. Baughman RP, Field S, Costabel U, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 (8): 1244-1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC
5. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91 (2): 183-188. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024
6. Шмелев Е.И. Саркоидоз // Практическая пульмонология. – 2004. – № 2. – С.3-10. [Shmelev EI. Sarkoidoz [Sarcoidosis]. *Prakticheskaya pulmonologiya* [Practical pulmonology]. 2004; 2: 3-10. (in Russ.).]
7. Bonham CA, Streck ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22 (5): 484-491. DOI:10.1097/MCP.0000000000000301
8. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R. et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (5): 389-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30064-X
9. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*. 2016; 48 (6): 1690-1699. DOI: 10.1183/13993003.00477-2016
10. Hoffmann AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr*. 2004; 93 (1): 30-36. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00670.x
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., [и др.]. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению саркоидоза // М-во здравоохранения Российской Федерации, Российское респираторное общество, Общероссийское педиатрическое респираторное общество, Российское научное медицинское общество терапевтов. Москва, 2019. – 47 с. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov Z, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu sarkoidoza [Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of sarcoidosis]. Moskva: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, Obshcherossijskoe pediatricheskoe respiratornoe obshchestvo, Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshchestvo terapevtov. [Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Respiratory Society, Russian Pediatric Respiratory Society, Russian Scientific Medical Society of Therapists]. 2019; 47 p. (in Russ)].]
12. Debabrata Bandyopadhyay, Mehdi S. Mirsaeidi. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *European Respiratory Review*. 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023
13. Jazwa A, Kasper L, Bak M, et al. Differential Inflammatory MicroRNA and Cytokine Expression in Pulmonary Sarcoidosis. *Arch. Immunol. Ther Exp*. 2015; 63: 139–146. DOI: 10.1007/s00005-014-0315-9
14. Rajasekaran S, Rajaguru P, Sudhakar Gandhi PS. MicroRNAs as potential targets for progressive pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 254. DOI: 10.1007/s00005-014-0315-914
15. Шепелькова Г.С., Зайцева А.С., Евстифеев В.В., [и др.]. МикроРНК как маркеры фиброзирования у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом // Медицинская иммунология. [Shepelkova GS, Zaytseva AS, Evstifeev VV, et al. MikroRNK kak markery fibrozirovaniya u pacientov s giperchuvctvitel'nyim pnevmonitom [MicroRNAs as fibrosis markers in patients with hypersensitivity pneumonitis]. *Medicinskaya immunologiya* [Medical Immunology (Russia)] (In Russ.).]. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2913/1830> DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-2913
16. Shepelkova GS, Evstifeev VV, Tarasov RV, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Active Pulmonary TB Course. *Microorganisms*. 2023; 11: 626. DOI: 10.3390/microorganisms11030626
17. Kuse N, Kamio K, Azuma A, et al. Exosome-Derived microRNA-22 Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Regulating Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation in Vitro and in Vivo. *J Nippon Med Sch*. 2020; 87 (3): 118-128. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-302
18. Gong L, Zhu L, Yang T. Fendrr involves in the pathogenesis of cardiac fibrosis via regulating miR-106b/SMAD3 axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 524 (1): 169-177. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.01.062
19. Wang YC, Xie H, Zhang YC, et al. Exosomal miR-107 antagonizes profibrotic phenotypes of pericytes by targeting a pathway involving HIF-1 α /Notch1/PDGFR β /YAP1/Twist1 axis in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 320 (2): H520-H534. DOI: 10.1152/ajpheart.00373.2020
20. Chen ML, Fan L, Huang GR, Sun ZF. Knockdown of miR-150-5p reduces hypoxia-induced autophagy and epithelial-mesenchymal transition of endometriotic cells via regulating the PDCD4/NF- κ B signaling pathway. *Cytokine*. 2023; 162: 156086. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156086
21. Shang J, He Q, Chen Y, et al. miR-15a-5p suppresses inflammation and fibrosis of peritoneal mesothelial cells induced by peritoneal dialysis via targeting VEGFA. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (6): 9746-9755. DOI: 10.1002/jcp.27660
22. Wen D, Zhang H, Zhou Y, Wang J. The Molecular Mechanisms and Function of miR-15a/16 Dysregulation in Fibrotic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (24): 16041. DOI: 10.3390/ijms232416041