

Патогенетические механизмы идиопатического фиброза легких: современный взгляд на роль генетических и эпигенетических факторов

Р.И. Кокаев¹, С.С. Корниева¹, И.А. Керимова¹, Т.Б. Дашиев², З.М. Кудухова¹, А.А. Маликова¹, А.А. Хабракова¹, Ф.В. Сатueva¹, Х.Я. Садулаева¹, А.Х. Бухиева¹, А.А. Амиров³, Д.М. Эзербиев³

¹ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России; Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

²ГБУ «Надтеречная ЦРБ» Гвардейская участковая больница; Россия, 366809, Чеченская Республика, с. Надтеречное, ул. Гагарина, б/н

³ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России; Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Реферат. Введение. Идиопатический легочный фиброз представляет собой один из наиболее сложных и недостаточно изученных заболеваний легочной системы. Этот патологический процесс характеризуется прогрессирующим фиброзом легочной ткани, что приводит к необратимому ухудшению дыхательной функции и значительному снижению качества жизни пациентов. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости идиопатическим легочным фиброзом, что подчеркивает необходимость углубленного изучения его патогенеза. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения респираторных заболеваний, патогенез идиопатического легочного фиброза остается до конца не изученным. Современные исследования акцентируют внимание на молекулярных и клеточных механизмах, лежащих в основе этого заболевания, включая генетические и эпигенетические факторы, которые могут играть ключевую роль в его развитии и прогрессировании. **Цель исследования.** Предоставить актуальную информацию об идиопатическом легочном фиброзе, провести анализ новейших существующих данных о роли генетических и эпигенетических механизмов в патогенезе идиопатического фиброза легких в период с 2008 по 2025 г. Генетические и эпигенетические факторы были выбраны для изучения в рамках данного обзора, поскольку они оказывают значительное влияние на молекулярные механизмы, лежащие в основе идиопатического легочного фиброза. **Материалы и методы.** Поиск публикаций проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). Отбор проводился только среди оригинальных статей и обзоров на русском и английском языках. Количество выявленных публикаций составило 497. Включены в обзор: n=66. Исключены в связи с несоответствием критериям включения: n=431. **Результаты и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что идиопатический легочный фиброз является результатом сложного взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и эпигенетических изменений. Установлено, что ключевую роль в патогенезе играет повторное повреждение альвеолярного эпителия и его патологическое перепрограммирование по механизму гипотезы «двойного удара». Наследственные риски в значительной степени обусловлены полиморфизмом гена MUC5B и мутациями в генах теломеразы и сурфактанта, которые приводят к клеточному старению и нарушению репарации. Эти процессы запускают каскад фиброгенных реакций, включая эпителиально-мезенхимальный переход и избыточное отложение внеклеточного матрикса. Полученные данные подчеркивают идиопатический легочный фиброз как мультифакториальное заболевание. **Выводы.** Генетические мутации и полиморфизмы могут определять предрасположенность к заболеванию, в то время как эпигенетические изменения регулируют экспрессию генов, влияя на развитие и прогрессирование фиброзных процессов в легких.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, ремоделирование тканей, фибропролиферация, гипотеза двойного удара, генетика и эпигенетика.

Для цитирования: Кокаев Р.И., Корниева С.С., Керимова И.А., [и др.]. Патогенетические механизмы идиопатического фиброза легких: современный взгляд на роль генетических и эпигенетических факторов // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 1. – С. 123–132. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).123-132.

Pathogenetic mechanisms of idiopathic pulmonary fibrosis: A modern view on the role of genetic and epigenetic factors

Romesh I. Kokaev¹, Saida S. Kornieva¹, Iman A. Kerimova¹, Tamerlan B. Dashiev², Zarina M. Kudukhova¹, Amina A. Malikova¹, Asiyat A. Khabrakova¹, Fatima V. Satueva¹, Khalimat Ya. Sadulaeva¹, Aminat Kh. Bukhieva¹, Amir A. Amirov³, Dzhamaldin M. Ezerbiev³

¹North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia

²Nadtterechnaya Central District Hospital – Gvardeyskaya District Hospital, w/o No. Gagarin str. 366809 Nadterechnoye Village, Russia

³Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia

Abstract. Introduction. Idiopathic pulmonary fibrosis is one of the most complex and understudied diseases of the pulmonary system. This pathological process is characterized by progressive lung tissue fibrosis leading to the irreversible deterioration of respiratory function and a significant reduction in patients' quality of life. In recent decades, there is an increase in the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis observed, highlighting the need for an in-depth study of its

pathogenesis. Despite significant advances in the diagnosis and treatment of respiratory diseases, the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis remains understudied. Modern research focuses on the molecular and cellular mechanisms underlying this disease, including genetic and epigenetic factors that may play a key role in its development and progression. **Aim.** To provide up-to-date information on idiopathic pulmonary fibrosis and analyze the latest existing data regarding the role of genetic and epigenetic mechanisms in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis in 2008–2025. Genetic and epigenetic factors were chosen for investigation in this review due to their significant impact on the molecular mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. **Materials and Methods.** The literature search was conducted according to the PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Selection was only carried out among original articles and reviews in Russian and English. 497 publications were identified. Publications included in the review: n=66. Publications excluded due to not meeting the inclusion criteria: n=431. **Results and Discussion.** The analysis performed showed that IPF results from a complex interaction of genetic predisposition, environmental factors, and epigenetic changes. It was established that a key role in the pathogenesis is played by repeated damage to the alveolar epithelium and its pathological reprogramming according to the “double-hit” hypothesis mechanism. Hereditary risks are largely determined by the polymorphism of the MUC5B gene and mutations in telomere and surfactant protein genes, leading to cellular senescence and impaired repair. These processes trigger a cascade of fibrogenic reactions, including the epithelial-mesenchymal transition and excessive deposition of extracellular matrix. The data obtained underscore idiopathic pulmonary fibrosis as a multifactorial disease. **Conclusions.** Genetic mutations and polymorphisms can determine predisposition to the disease, while epigenetic changes regulate gene expression, influencing the development and progression of fibrotic processes in the lungs.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, tissue remodeling, fibroproliferation, two-hit hypothesis, genetics and epigenetics.

For citation: Kokaev, R.I.; Kornieva, S.S.; Kerimova, I.A.; et al. Pathogenetic mechanisms of idiopathic pulmonary fibrosis: A modern view on the role of genetic and epigenetic factors. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (1), 123-132. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).123-132.

Введение. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это тяжёлое, неизлечимое на данный момент заболевание, характеризующееся необратимым фиброзным перерождением лёгочной паренхимы. Патологический процесс приводит к повреждению альвеоло-капиллярного барьера, что вызывает снижение диффузионной функции лёгких. В дальнейшем происходят изменения механических свойств лёгочной ткани. Нарушение газообмена при рестриктивной дыхательной недостаточности вызывает гипоксию тканей и мышечную слабость, что способствует прогрессированию дыхательной недостаточности [1]. Согласно предраспространённым данным регистра ИЛФ, распространённость болезни в Российской Федерации составляет около 8-12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 4-7 случаев на 100 тыс. населения [2]. Болезнь в основном поражает мужчин старше 60 лет, а ожидаемая продолжительность жизни после постановки диагноза составляет всего от 3 до 5 лет [3]. Зарубежные оценки распространённости варьируются от 0,57 до 4,51 на 10.000 населения в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, от 0,33 до 2,51 в Европе и от 2,40 до 2,98 в Северной Америке [4]. В целом, болезнь на данный момент времени поражает около 5 миллионов человек по всему миру, и со временем эта тенденция продолжает расти [5]. В патогенезе ИЛФ задействованы множественные биологические механизмы, включающие: нарушение регуляции защиты хозяина; дисфункцию клеточной адгезии; теломерную патологию; нарушения сборки митохондерного веретена; изменения в биологии сурфактантного белка; аномалии активности ГТФазы [6]. ИЛФ можно только замедлить фармакологическими средствами, но не обратить вспять [7]. Поэтому крайне важно начать его лечение как можно раньше. Раннее выявление пациентов с ИЛФ требует междисциплинарного подхода. Диагностика, начало лечения и мониторинг в специализированных центрах обеспечивают хорошие шансы на замедление

прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости пациентов. Помимо антифиброзной терапии, важны здоровый образ жизни, поддержание физической формы и лечение сопутствующих хронических заболеваний, таких как диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. Трансплантация легких является одним из вариантов лечения для некоторых пациентов с ИЛФ [8]. Это сложный метод лечения, требующий тесного сотрудничества с трансплантационными центрами и профессионального отбора подходящих кандидатов, что, в частности, зависит от наличия подходящих донорских легких.

Цель исследования: провести анализ и представить актуальную информацию об ИЛФ, его патогенезе и роли генетики и эпигенетики в его развитии.

Материалы и методы.

Методология поиска литературных источников была разработана в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for systematic Reviews and Meta-analyses). Поиск публикаций проводился в базах данных e-library, SCOPUS, PubMed/MEDLINE, Web of Science и ограничивался публикациями на русском и английском языках. В обзор включены источники, опубликованные в период с 01.10.2008 по 08.05.2025, что обусловлено значительным прогрессом в изучении молекулярно-генетических основ ИЛФ, начиная с рубежа тысячелетий, тем не менее основной упор сделан на новейшие исследования последних 5 лет. Поиск проводился по ключевым словам и предметным заголовкам на русском и английском языках: «идиопатический легочный фиброз», «патогенез идиопатического легочного фиброза», «эпителиально-мезенхимальный переход», «генетические и эпигенетические механизмы идиопатического легочного фиброза», «ремоделирование легочной ткани», «семейный легочный фиброз», «MUC5B», «TOLLIP», «idiopathic pulmonary fibrosis», «pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis», «epithelial-mesenchymal transition», «genetic

and epigenetic mechanisms of idiopathic pulmonary fibrosis», «lung tissue remodeling», «familial idiopathic pulmonary fibrosis», «MUC5B», «TOLLIP». Критерии включения: оригинальные исследования (когортные и ретроспективные исследования); обзоры литературы, систематизирующие современные данные; исследования, посвященные роли мутаций (теломеразного комплекса, MUC5B и др.), эпигенетических модификаций в патогенезе ИЛФ. Критерии исключения: публикации, не содержащие оригинальных данных по заявленной теме (аннотации, тезисы конференций, письма в редакцию, дублирующие публикации; исследования, фокусирующиеся исключительно на терапии без рассмотрения патогенетических механизмов. Количество выявленных публикаций: n=497. Включены в обзор: n=66. Исключены в связи с несоответствием критериям включения: n=431.

Результаты и их обсуждение.

Факторы риска ИЛФ

Фиброзные интерстициальные заболевания легких, включая ИЛФ, развиваются под воздействием различных факторов окружающей среды, которые могут выступать в роли вторичных триггеров в содействующем генетическом контексте. Основные негенетические факторы риска развития ИЛЗ включают процессы старения и табакокурение, а также гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [9, 10]. Курение повышает риск развития ИЛФ в 3–5 раз [11]. Также установлена причинно-следственная связь между воздействием атмосферных загрязнителей и развитием патологии легких. К основным факторам риска относятся аэрозольные загрязнители при пожарах и сжигании, озон, твердые частицы PM_{2.5} и PM₁₀, металлическая пыль, асбест, а также загрязнители сельскохозяйственного происхождения [12]. Данные факторы ассоциируются с развитием интерстициальных аномалий легких, расцениваемых как ранние маркеры ИЛФ, а также с повышенным риском его развития и обострения.

Этиология

ИЛФ является этиологически сложным заболеванием с доказанным смешанным генетическим и негенетическим происхождением. Варианты генетического наследования фиброза легких демонстрируют аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, и в совокупности генетический риск составляет не менее 30% этиологии ИЛФ [13]. Сигаретный дым [14] и старение [15] также способствуют развитию ИЛФ. То, как эти негенетические факторы взаимодействуют со специфическими генетическими факторами, неясно, но известно, что сигаретный дым и старение способствуют эпигенетическому программированию клеток легких [16]. Генетическая восприимчивость, эпигенетическое программирование и патологические гомеостатические реакции, вероятно, имеют физиологические пересечения, которые еще предстоит исследовать. Вкупе они способствуют перепрограммированию клетки в сторону фибропролиферативного процесса в дистальных отделах легких [17].

Патогенетический механизм

Фибротический процесс при ИЛФ реализуется через комплекс взаимосвязанных механизмов: отложение частиц в легочной ткани, нарушение мукоцилиарного клиренса, повреждение эпителия с развитием хронического воспаления, истощение стволовых клеток и ускорение клеточного старения [18]. Указанные механизмы могут модифицироваться различными генетическими вариантами. На основании вышеизложенного была сформулирована гипотеза двойного удара [19] (Рис. 1), согласно которой первый удар формирует уязвимость бронхоальвеолярного эпителия, а второй активирует механизмы, приводящие к перепрограммированию дистального эпителия и поддержанию профибротического фенотипа.

Эпителиальное репрограммирование

Клетки альвеолярного эпителия, особенно альвеолоциты II типа, теряют свою репаративную функцию в ответ на повторные микротравмы. Это приводит к высвобождению фиброгенных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и активирует пролиферацию фибробластов/миофибробластов [20]. Примерно 30% фибробластов в легких при фиброзе происходят из альвеолярных эпителиальных клеток [21]. Главная роль в формировании фиброза играет массовое скопление миофибробластов и высокая продукция внеклеточного матрикса (ВКМ) [22]. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет важную роль в данном процессе, трансформируя фибробласты в миофибробласты, что способствует избыточной выработке ВКМ [23]. Что касается самого ЭМП, то это нормальный физиологический процесс, но он также случается в ответ на травму, канцерогенез и фиброз [24]. Установлено, что мутации в генах, кодирующих белки сурфактанта SP-A2 и SP-C, приводят к стрессу эндоплазматического ретикулума альвеолярных эпителиоцитов, который в свою очередь связан с интерстициальным фиброзом и ассоциирован с ЭМП [25]. Стресс эндоплазматического ретикулума, вызванный накапливающимися мутантными белками сурфактанта, приводит к потере эпителиальных маркеров и индукции α-SMA, что указывает на ЭМП, в конечном итоге приводя к апоптозу и фиброзу [26]. Также, отложению коллагена и фиброзу легких в процессе ЭМП, могут способствовать и матриксные металлопротеиназы [27]. Окислительный стресс, вызванный такими факторами, как курение, также может активировать ЭМП [28]. Регуляция ЭМП осуществляется множеством внеклеточных лигандов, включая TGF-β, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), интерлейкин-1 (IL-1), ядерный фактор κB (NF-κB) и ряд других фактов транскрипции, таких как Snail, Twist, ZEB1, SIP1 и Wnt [29]. Процесс ЭМП сопровождается значительными фенотипическими изменениями в эпителиальных клетках, которые теряют клеточную адгезию и приобретают мезенхимальные свойства, в том числе сниженную экспрессию E-кадгерина и повышенную экспрессию N-кадгерина, что способ-

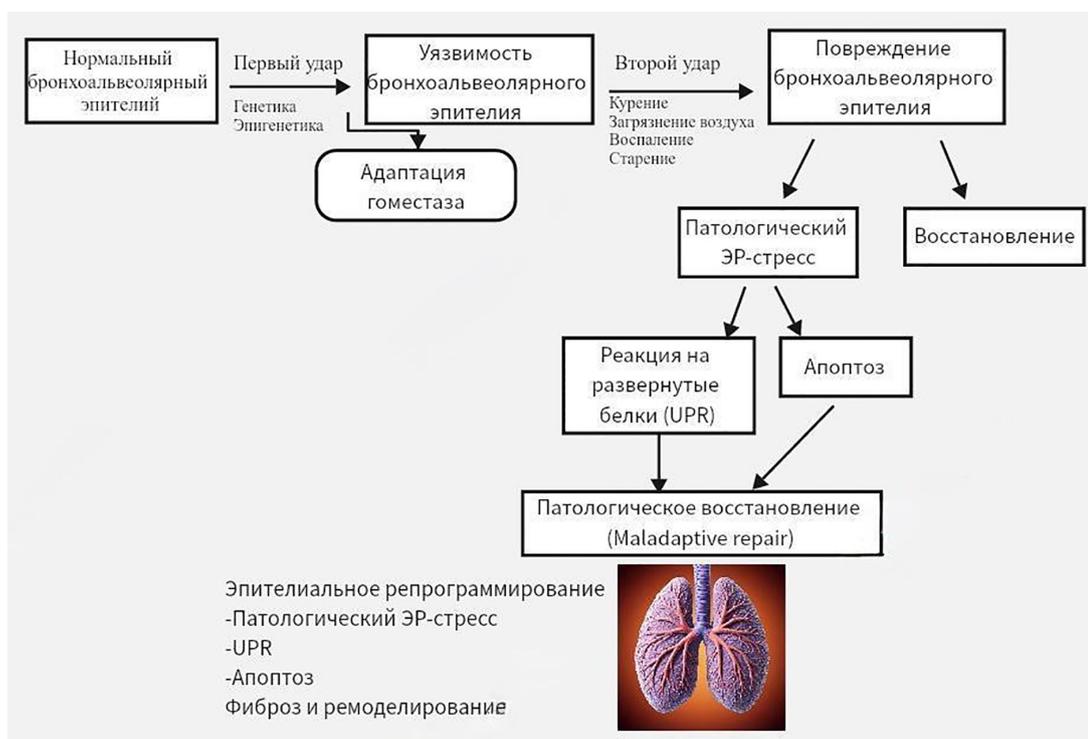


Рисунок 1. Гипотеза двойного удара как патомеханизм развития идиопатического легочного фиброза.
 Figure 1. Two-hit hypothesis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.

ствует инвазии и миграции [30]. Изменения в белках цитоскелета, таких как виментин и α -SMA, также играют роль в реакции организма на фиброзные процессы, способствуя их усилению.

Морфологические изменения

Морфологические изменения, ассоциируемые с ИЛФ, характеризуются неоднородным и очаговым фиброзом легочной паренхимы, напоминающим гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [31]. Фиброз проявляется образованием ячеистых кист, с преобладанием структурных изменений в субплевральной и парасептальной областях легочной ткани, а также очагами фибробластов [32]. Фиброзные участки, как правило, имеют плотную и компактную структуру, однако они часто окружаются областями с сохраненными, нефиброзными легочными структурами. Как уже было описано ранее, патологические изменения легочной ткани являются следствием повторяющихся повреждений альвеолоцитов I и II типа и выраженной эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМП). Измененная легочная ткань при ИЛФ представляет собой кистозные пространства, выстланные бронхиальным эпителием и окаймленные фиброзными стенками [33]. Данные структуры возникают в результате коллапса множества фиброзных альвеол и расширения альвеолярных протоков, что приводит к увеличению периферических воздушных пространств и периферическому тракционному бронхоэктазу. Уменьшение числа терминальных бронхоиол наблюдается даже в областях без выраженного фиброза у пациентов с ИЛФ. Гистологически фиброзные очаги характеризуются пролиферацией фибробластов и миофибробластов, синтезирующих большое количество белков внекле-

точного матрикса (ВКМ), особенно коллагена, что приводит к чрезмерному ремоделированию тканей и изменению состава ВКМ [34]. Гладкомышечные и эластические волокна часто располагаются рядом с участками плотного фиброза [35]. В описанных фиброзных участках также наблюдается некоторое количество воспалительных клеток, однако их инфильтрация, как правило, слаба. Повышенная васкуляризация отмечается в участках, примыкающих к нормальной паренхиме, в то время как большинство фиброзных участков зачастую почти лишены сосудов, а рядом с ячеистыми структурами можно обнаружить расширенные аномальные сосуды [36]. Уплотненная фиброзная ткань приводит к нарушению диффузионной способности легких из-за коллапса альвеол и, следовательно, к структурным изменениям артерий и венул, что снижает плотность сосудов при ИЛФ. Эти изменения в сосудистой системе могут приводить к повышению легочного сосудистого сопротивления [37].

Генетические аспекты: роль генов MUC5B и TOLLIP

В целом, различают спорадические, синдромальные и семейные случаи ИЛФ [38]. Исследования указывают на то, что ИЛФ может быть обусловлен как наследственными факторами, так и спорадическими мутациями [39]. Этот факт ставит под сомнение концепцию «спорадического» характера ИЛФ и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения генетических маркеров для оценки риска у родственников пациентов как с семейной формой ИЛФ, так и с традиционно классифицируемым спорадическим ИЛФ. В этом контексте особое внимание уделяется однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) генов MUC5B и TOLLIP, которые ассоциируются с повы-

шенным риском развития и прогрессирования ИЛФ. Ген *MUC5B*, кодирующий гликопротеин, активно экспрессирующийся в эпителии дыхательных путей, играет ключевую роль в регуляции выработки муцина, необходимого для образования слизи [40]. Носители минорного аллеля ОНП rs35705950 в гене *MUC5B* демонстрируют значительно повышенный риск развития как семейного, так и спорадического ИЛФ [41]. Примечательно, что у пациентов с данным полиморфизмом наблюдается повышенная экспрессия гена *MUC5B*, что свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе заболевания. Предполагается, что чрезмерная продукция слизи и нарушение ее выведения могут способствовать накоплению патогенов и токсинов в легких, способствуя развитию фиброза. Ген *TOLLIP* кодирует белок, участвующий в регуляции сигнальных путей толл-подобных рецепторов, которые играют ключевую роль в иммунном ответе и защите от повреждений, вызванных активными формами кислорода. Полиморфизм rs5743890 в гене *TOLLIP*, приводящий к снижению экспрессии толл-подобного белка, связан с повышенной смертностью у пациентов с ИЛФ, несмотря на более низкую восприимчивость к заболеванию в целом [42]. Это подчеркивает сложную взаимосвязь между генетическими факторами и воздействием окружающей среды, которая может существенно влиять на прогноз заболевания.

Генетические основы семейного легочного фиброза: мутации в белках сурфактанта и длина теломер

Семейный легочный фиброз представляет собой уникальную форму ИЛФ, характеризующуюся четкой моделью наследования. Ключевую роль в патогенезе семейного легочного фиброза играют мутации в белках сурфактанта, в частности, мутация в гене *SFTPC*, наследуемая по аутосомно-доминантному типу [43]. Кроме того, выявлены мутации в генах *SFTPA1*, *SFTPA2*, *ABCA3* и *NKX2-1*, которые экспрессируются исключительно в альвеолоцитах II типа и приводят к нарушению транспорта поверхностно-активных веществ и метаболизма сурфактанта [44]. Патологические механизмы перечисленных мутаций включают накопление неправильно свернутых белков-предшественников сурфактанта, дисфункцию альвеолоцитов II типа и нарушение гомеостаза белков. Мутации в генах *TERT* и *TERC* кодируют компоненты теломеразы. Они ассоциированы как с семейным легочным фиброзом, так и со спорадической формой ИЛФ [45]. Теломеры играют ключевую роль в поддержании стабильности генома. Мутации в этих генах приводят к нарушению функции теломеразы и укорочению теломер, что способствует развитию клеточного старения и фиброза [46]. Примечателен тот факт, что мутации, связанные с *TERT* и *TERC*, чаще встречаются у пациентов с семейной формой болезни по сравнению со спорадическим ИЛФ, что может объяснить более агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз у этой группы пациентов [47]. Длина теломер также подвержена эпигенетическому влиянию, что может объяснять различия в возрасте манифестации ИЛФ, связанного

с мутациями теломеразы. Курение и другие факторы окружающей среды, способствующие окислительному стрессу, могут ускорять укорочение теломер [48]. Все идентифицированные генетические варианты, за исключением, возможно, редкой миссенс-мутации в гене *SFTPC*, демонстрируют неполную пенетрантность в отношении легочного фиброза [49]. Это позволяет предположить, что эктопическая экспрессия либо изменение функции данных генов формируют биологически уязвимый фенотип. В табл. 1 приведены генетические варианты риска развития ИЛФ. Для манифестации ИЛФ при таком фенотипе необходимы дополнительные триггерные воздействия.

Эпигенетические особенности

Несмотря на то, что исследования эпигенетических механизмов при ИЛФ находятся на начальной стадии, уже накопленные данные свидетельствуют об их значимой роли в патогенезе этого заболевания. Эпигенетические модификации включают в себя метилирование ДНК, модификации гистонов и перестройки на уровне РНК. Они опосредуют влияние генетических и средовых факторов на экспрессию генов и развитие заболеваний, особенно с возрастом [62]. Первые работы в этой области, такие как исследование Сандерса и его коллег [63], заложили фундамент для дальнейших изысканий. Анализируя легочную ткань 12 пациентов с ИЛФ и 7 лиц контрольной группы, исследователи обнаружили масштабные изменения в профиле метилирования ДНК: гипометилирование 460 генов и гиперметилирование 464 генов. Важно отметить, что для 16 генов была установлена прямая связь между уровнем метилирования и их экспрессией. Кроме того, в другом недавнем исследовании было доказано, что гиперметилирование промоторной области *CD90/Thy-1* при ИЛФ приводит к потере гликопротеина *Thy-1*, что приводит превращению фибробластов в миофибробласты, а также к более агрессивному поведению рака легкого [64]. Эти данные прямо указывают на то, что эпигенетические модификации могут непосредственно влиять на активность ключевых генов при фиброзе. В этой же работе изучались образцы легких 12 пациентов с ИЛФ и 10 здоровых доноров и было выявлено 625 дифференциально метилированных CpG-островков [65]. Выяснилось, что ассоциированные с этими островками гены вовлечены в фундаментальные клеточные процессы, такие как регуляция апоптоза, морфогенез и биосинтетические пути, что потенциально объясняет процесс нарушения ремоделирования ткани при фиброзе. Эпигенетическая гетерогенность является одной из характерных черт ИЛФ. Особое внимание в современных исследованиях уделяется взаимосвязи между генетическими факторами риска и эпигенетической регуляцией [40]. Наиболее яркий пример – аллель риска rs35705950 гена *MUC5B*. Получены убедительные доказательства того, что повышенная экспрессия *MUC5B* при ИЛФ ассоциирована не только с наличием этого генетического варианта, но и с эпигенетическими изменениями в его энхансерной области, такими как повышенное метилирование и большая доступность хроматина [65].

Генетические варианты, связанные с развитием идиопатического легочного фиброза

Genetic risk variants associated with the idiopathic pulmonary fibrosis

Ген	Мутация / Полиморфизм	Хромосома	Роль в развитии идиопатического легочного фиброза	Литературный источник
<i>MUC5B</i>	rs35705950	11	В настоящее время доказанный самый сильный генетический фактор риска; гипометилирование промотора увеличивает выработку муцина, тем самым ухудшая защиту слизистой оболочки. Связан с высокими показателями фиброза по данным компьютерной томографии	[50]
<i>SLC6A6</i>	rs112271207	3	Выполняет роль переносчика таурина; участвует в эпигенетической регуляции патогенеза идиопатического легочного фиброза	[51]
<i>NPRL3</i>	rs74614704	16	Регулирует передачу сигналов <i>mTORC1</i> , связывая <i>MUC5B</i> с фиброзным ремоделированием	[52]
<i>DSP</i>	rs2076295	6	Нарушает целостность альвеолярного эпителия	[53]
<i>TERT</i>	rs4449583	5	Установлено, что укорочение теломер вызывает старение альвеолярного эпителия	[54]
<i>TERC</i>	rs2293607	3	Связан с манифестацией идиопатического легочного фиброза, гематологическими осложнениями после трансплантации и снижением выживаемости	[55]
<i>RTEL1</i>	rs41308092	20	Совпадает с <i>TERC</i>	[56]
<i>SPDL1</i>	rs116483731	5	Фактор риска, ускоряющий укорочение теломер из-за митотических ошибок	[57]
<i>KNL1</i>	rs12912339	15	Участвует в сборке митотического веретена, связан с ошибками митоза и угнетением репликации. Способствует дисфункции альвеолярных стволовых клеток и клеточному старению	[53]
<i>STMN3</i>	rs112087793	20	Участвует в реорганизации цитоскелета из-за дефектов сборки веретена деления. Вызывает митотический стресс, вызывая нарушение регенерации альвеолярного эпителия	[53]
<i>SFTPA1</i>	rs1215316727	-	Вызывает дисфункцию сурфактанта, что приводит к коллапсу альвеол и фиброзу	[58]
<i>SFTPA2</i>	rs371035540	-	Совпадает с <i>SFTPA1</i>	[58]
<i>ABCA3</i>	-	-	Совпадает с <i>SFTPA1</i>	[44]
<i>ACAP13</i>	rs62025270	15	Совпадает с <i>SFTPA1</i>	[56]
<i>TOLLIP</i>	rs3750920	11	Кодирует белок, участвующий в регуляции сигнальных путей. Связан с повышенной смертностью от идиопатического легочного фиброза	[59]
<i>PCSK6</i>	rs35647788	15	Нарушает протеолиз профибротических медиаторов, так же снижает выживаемость	[60]
<i>PKN2</i>	rs115982800	1	Участвует в быстром снижении объема форсированного выдоха, регулирует активацию фибробластов	[61]

Выводы.

Прогресс в области генетики и эпигенетики открыл новые горизонты в диагностике и терапии идиопатического фиброза лёгких (ИФЛ). Например, идентификация ключевых генетических мутаций, таких как изменения в генах *TERT* и *TERC*, связанных с дисфункцией теломер, позволила разработать тесты для раннего выявления риска развития заболевания [66]. Эти достижения демонстрируют потенциал интеграции геномных и эпигеномных данных в клиническую практику. Для дальнейшего углубления знаний о патогенезе идиопатического фиброза легких рекомендуется сосредоточить усилия на комплексных исследованиях, интегрирующих генетические и эпигенетические данные. Это включает в себя изучение влияния факторов окружающей среды на эпигенетические изменения, а также разработку новых методов диагностики и лечения, основанных на полученных знаниях.

Прозрачность исследования: 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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов:

Кокаев Р.И. – осуществлял общее научное руководство проектом. Сформулировал основную концепцию, цели и задачи обзора, утвердил методологию систематического обзора в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, включая стратегию поиска, критерии включения/исключения источников. Курировал анализ и интерпретацию данных, полученных из отобранных литературных источников, обеспечивая их достоверность и научную обоснованность. Осуществил критический пересмотр, редактирование и окончательное утверждение текста рукописи для придания ей целостности, ло-

гической связности и соответствия академическим стандартам.

Корниева С.С. – провела планомерный поиск научных публикаций в указанных базах данных (e-library, SCOPUS, PubMed/MEDLINE, Web of Science) по заданным ключевым словам на русском и английском языках. Провела первичный отбор и категоризацию публикаций, составила предварительный список релевантных источников. Систематизировала и проанализировала данные из отобранных статей, касающихся факторов риска ИЛФ (курение, экологические факторы) и эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП).

Керимова И.А. – осуществляла оперативное взаимодействие между всеми соавторами, координировала процесс внесения правок и согласования финальной версии. Провела углубленный анализ литературы, посвященной генетическим аспектам ИЛФ, включая роль генов MUC5B, TOLLIP, мутаций в генах теломеразы (TERT, TERC) и белков сурфактанта.

Дашиев Т.Б. – обеспечил клиническую интерпретацию анализируемых данных, приблизив теоретические выкладки к практическим аспектам ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Проанализировал и систематизировал литературные данные, касающиеся морфологических изменений при ИЛФ, а также вопросов диагностики и дифференциальной диагностики, опираясь на клинический опыт.

Кудухова З.М. – осуществляла поиск и первичный анализ научных публикаций, связанных с эпигенетическими механизмами при ИЛФ (метилирование ДНК, модификации гистонов). Участвовала в сборе и структурировании данных о влиянии эпигенетических изменений на экспрессию ключевых генов, участвующих в фиброзе.

Маликова А.А. – проводила целенаправленный поиск литературы, посвященной патогенезу ИЛФ, с акцентом на гипотезу «двойного удара» и клеточные механизмы фиброгенеза. Участвовала в анализе данных о роли повторного повреждения альвеолярного эпителия, клеточного старения и нарушения репарации в запуске фиброза.

Хабракова А.А. – участвовала в сборе и систематизации информации для разделов, касающихся роли медиаторов (TGF-β) и сигнальных путей в развитии ЭМП и фиброза. Оказывала содействие в подготовке иллюстративных материалов и их описаний.

Сатуева Ф.В. – участвовала в поиске и скрининге публикаций, в том числе на английском языке, по заданным ключевым словам. Внесла вклад в подготовку материалов для разделов, связанных с факторами риска и этиологией заболевания.

Садулаева Х.Я. – оказывала существенную помощь в формировании и проверке списка литературы, приведении ссылок к единому формату в соответствии с требованиями журнала. Участвовала в сборе и оформлении информации об авторах (аффилиация, контакты, ORCID), редактировала итоговый вариант рукописи.

Бухиева А.Х. – участвовала в сборе актуальных статистических данных и эпидемиологических пока-

зателей по ИЛФ в мире и в РФ. Помогала в анализе статей, посвященных современным подходам к лечению и ведению пациентов с ИЛФ, что нашло отражение в заключительной части обзора. Участвовала в отборе и анализе материала для раздела о генетических аспектах болезни.

Амиров А.А. – отвечал за подготовку и лингвистическую проверку англоязычной версии. Также внес существенный вклад в анализ генетических факторов развития болезни.

Эзрбиев Д.М. – провел верификацию описанных генетических вариантов (включая полиморфизмы в генах MUC5B, TOLLIP, TERT и TERC). Осуществил углубленный анализ данных, касающихся сложных молекулярных путей, включая регуляцию теломеразной активности, передачу сигналов через толл-подобные рецепторы и механизмы эпигенетического ремоделирования хроматина в контексте ИЛФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., [и др.]. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Вып. 32, № 3. – С. 473–495.
Avdeev SN, Ajsanov ZR, Belevskij AS, et al. Idiopaticeskij legochnyj fibroz: federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju [Idiopathic pulmonary fibrosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2022; 32 (3): 473–495. (In Russ.)
DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495
2. Чикина С.Ю., Черняк А.В., Мерзоева З.М., [и др.]. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. Пульмонология. – 2020. – Вып. 30, № 2. С. 173–183.
Chikina SJu, Chernjak AV, Merzhoeva ZM, et al. Registr bol'nyh idiopaticeskim legochnym fibrozom v Rossijskoj Federacii [Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2020;30(2):173–183. (In Russ.)
DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183
3. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нараткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 525–554.
Avdeev SN, Chikina SJu, Nagatkina OV. Idiopaticeskij legochnyj fibroz: novye mezhdunarodnye klinicheskie rekomendacii [Idiopathic pulmonary fibrosis: new international clinical guidelines]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2019; 29 (5): 525–554. (In Russ.)
DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552
4. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2021; 22: 197.
DOI: 10.1186/s12931-021-01791-z
5. Kreuter M, Picker N, Schwarzkopf L, et al. Epidemiology, healthcare utilization, and related costs among patients with IPF: results from a German claims database analysis. Respir Res. 2022 Mar 19;23(1):62.
DOI: 10.1186/s12931-022-01976-0
6. Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and Future Treatment Landscape for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Drugs. 2023;83(17):1581–1593.
DOI: 10.1007/s40265-023-01950-0
7. Özyürek BA, Ensarioğlu K, Özdemirel TŞ, et al. Antifibrotic treatment response comparison of progressive pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Turk J Med Sci. 2024 May 27;54(5):900–907. PMID: 39473748; PMCID: PMC11518374.
DOI: 10.55730/1300-0144.5866
8. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. Clin Respir J. 2022 Feb;16(2):84–96. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001525; PMCID: PMC9060042. DOI: 10.1111/crj.13466
9. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. Eur Respir J. 2019 Feb 21;53(2):1801699. PMID: 30487201.
DOI: 10.1183/13993003.01699-2018

10. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J*. 2012 Feb;39(2):242-5. PMID: 22298612. DOI: 10.1183/09031936.00211311
11. Serrano Gotarredona MP, Navarro Herrero S, Gómez Izquierdo L, Rodríguez Portal JA. Smoking-related interstitial lung disease. *Radiologia (Engl Ed)*. 2022 Dec; 64 Suppl 3:277-289. DOI: 10.1016/j.rxeng.2022.10.008
12. Park Y, Ahn C, Kim TH. Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2021 Mar 2;11(1):4318. DOI: 10.1038/s41598-021-81591-z
13. Moll M, Peljto AL, Kim JS, et al. A Polygenic Risk Score for Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Interstitial Lung Abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Oct 1;208(7):791-801. doi: 10.1164/rccm.202212-2257OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Apr 15;209(8):1045. DOI: 10.1164/rccm.v209erratum5
14. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J*. 2019 Feb 21;53(2):1801699. DOI: 10.1183/13993003.01699-2018
15. Adegunsoye A, Kropski JA, 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 Aug 15;210(4):401-423. DOI: 10.1164/rccm.202401-0238SO
16. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78: 2031–2057. DOI: 10.1007/s00018-020-03693-7
17. Cadena-Suárez AR, Hernández-Hernández HA, Alvarado-Vásquez N, et al. Role of MicroRNAs in Signaling Pathways Associated with the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Focus on Epithelial-Mesenchymal Transition. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 14;23(12):6613. DOI: 10.3390/ijms23126613
18. He C, Carter AB. C(C)learing the Role of Chemokines in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020 May;62(5):546-547. DOI: 10.1165/rcmb.2020-0017ED
19. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21719092. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4
20. Акулкина Л.А., Щепалина А.А., Зубарев И.С. и др. Прогрессирующий легочный фиброз: современное состояние проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2024;33(4):13-20
Akulkina LA, Shchepalina AA, Zubarev IS, et al. Progressivuyushchij legochnyj fibroz: sovremennoe sostoyanie problem [Progressive lung fibrosis: state of the art]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2024;33(4):13-20. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2024-4-13-20
21. Jiang M, Bu W, Wang X, et al. Pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies. *J Transl Med*. 2025 May 8;23(1):515. DOI: 10.1186/s12967-025-06514-2
22. Чистякова И.В., Малашичева А.Б. Легочный фиброз: факторы риска, патогенез и моделирование в эксперименте in vivo и in vitro // Гены и клетки. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 109-121.
Chistjakova IV, Malashicheva AB. Ljogochnyj fibroz: faktory riska, patogenez i modelirovanie v jeksperimente in vivo i in vitro [Pulmonary fibrosis: risk factors, pathogenesis and in vivo/ in vitro experimental modeling]. *Geny i kletki. [Genes & cells]*. 2023;18(2):109–121. (In Russ.) DOI: 10.23868/gc321765
23. Salton F, Volpe MC, Confalonieri M. Epithelial-Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Mar 28;55(4):83. DOI: 10.3390/medicina55040083
24. Jolly MK, Ward C, Eapen MS, et al. Epithelial-mesenchymal transition, a spectrum of states: Role in lung development, homeostasis, and disease. *Dev Dyn*. 2018 Mar;247(3):346-358. DOI: 10.1002/dvdy.24541
25. Park SJ, Kim TH, Lee K, et al. Kurarinone Attenuates BLM-Induced Pulmonary Fibrosis via Inhibiting TGF-β Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 4;22(16):8388. DOI: 10.3390/ijms22168388
26. Molavinia S, Dayer D, Khodayar MJ, Goudarzi G, Salehchah M. Suspended particulate matter promotes epithelial-to-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells via TGF-β1-mediated ROS/IL-8/SMAD3 axis. *J Environ Sci (China)*. 2024 Jul;141:139-150. DOI: 10.1016/j.jes.2023.07.037
27. Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Золотарева С.Н., Атякшин Д.А. Матричные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2022. – Т. 11, №3. – С. 93–108.
Shishkina VV, Antakova LN, Zolotareva SN, Atjakshin DA. Matriksnye metalloproteinazy v remodelirovanii vnekletochnoho matriksa: molekulyarnye, kletochnye i tkanevye aspekty [Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of Anatomy and Histopathology]*. 2022; 11 (3): 93–108. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108
28. Wang Q, Goracci C, Sundar IK, Rahman I. Environmental tobacco smoke exposure exaggerates bleomycin-induced collagen overexpression during pulmonary fibrogenesis. *J Inflamm (Lond)*. 2024 Mar 20;21(1):9. DOI: 10.1186/s12950-024-00377-y
29. Гапонова А.В., Родин С., Мазина А.А., Волчков П.Ю. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии // АСТА NATURAE. – 2020. – № 12, вып. 3. – С. 4–23.
Gaponova AV, Rodin S, Mazina AA, Volchkov PYu. Epitelial'no-mezenzhimal'nyj perekhod: zlokachestvennaya progressiya i perspektivy protivooopukholevoj terapii [Epithelial-mesenchymal transition: malignant progression and prospects for antitumor therapy]. *ASTA NATURAE*. 2020; 12 (3): 4–23. (In Russ.) DOI: 10.32607/actanaturae.11010
30. Варданян М.А., Пилюгина Э.И., Бадлаева А.С., [и др.]. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе различных заболеваний. *Consilium Medicum*. – 2024. – № 26, вып. 7. – С. 455–460.
Vardanyan MA, Pilyugina EI, Badlaeva AS, et al. Rol' epitelial'no-mezenzhimal'nogo perekhoda v patogeneze razlichnykh zabolevanij [The role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of various diseases: A review]. *KONSILIUM MEDIKUM [Consilium Medicum]*. 2024; 26(7):455–460. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202966
31. Lucà S, Pagliuca F, Perrotta F, et al. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonias: Focus on the Pathologist's Key Role. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 23;25(7):3618. DOI: 10.3390/ijms25073618
32. Mäkelä K, Mäyränpää MI, Sihvo HK, et al. Artificial intelligence identifies inflammation and confirms fibroblast foci as prognostic tissue biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol*. 2021 Jan;107:58-68. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.008
33. Redente EF, Black BP, Backos DS, et al. Persistent, Progressive Pulmonary Fibrosis and Epithelial Remodeling in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Jun;64(6):669-676. DOI: 10.1165/rcmb.2020-0542MA
34. Chilosi M, Ravaglia C, Doglioni C, et al. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: from “folies à deux” to “Culprit cell Trio”. *Pathologica*. 2025 Feb;117(1):3-9. DOI: 10.32074/1591-951X-1123
35. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Двораковская И.В., Кусраева Э.В. Сравнительная патоморфологическая характеристика идиопатического легочного фиброза и фиброзного гиперчувствительного пневмонита // Архив патологии. – 2022. – № 84, вып. 1. – С. 59–66.
Samsonova MV, Chernjaev AL, Dvorakovskaja IV, Kusraeva JeV. Sravnitel'naja patomorfologicheskaja harakteristika idiopaticeskogo legochnogo fibroza i fibroznoho giperchuvstvitel'nogo pnevmonita [Comparative pathomorphological characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis]. *Arhiv patologii. [Russian Journal of Archive of Pathology]*. 2022;84(1):59-66. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20228401159
36. Ackermann M, Werlein C, Plucinski E, et al. The role of vasculature and angiogenesis in respiratory diseases. *Angiogenesis*. 2024 Aug;27(3):293-310. DOI: 10.1007/s10456-024-09910-2
37. Авдеев С.Н. Обострение идиопатического легочного фиброза // Пульмонология. – 2018. – № 28, вып. 4. – С. 469-482.
Avdeev SN. Obostrenie idiopaticeskogo legochnogo fibroza [Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2018;28(4):469-482. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482

38. Мустафин Р.Н. Перспективы лечения идиопатического легочного фиброза // Архив внутренней медицины. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 267-275.
Mustafin RN. Perspektivy lechenija idiopaticeskogo legochnogo fibroza. [Prospects for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]. 2022;12(4):267-275. (in Russ.)
DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-267-275
39. Fan Y, Zheng C, Ma R, et al. MMP19 Variants in Familial and Sporadic Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2023 Dec;201(6):571-580.
DOI: 10.1007/s00408-023-00652-4
40. Мустафин, Р. Н. Молекулярно-генетические особенности патогенеза идиопатического легочного фиброза // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 308-318.
Mustafin RN. Molekuljarno-geneticheskie osobennosti patogeneza idiopaticeskogo legochnogo fibroza [Molecular genetics of idiopathic pulmonary fibrosis]. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]. 2022;26(3):308-318. (in Russ.)
DOI: 10.18699/VJGB-22-37
41. Dhooria S, Sharma R, Bal A, et al. Common single nucleotide polymorphisms associated with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2024 Sep 25;33(173):240018.
DOI: 10.1183/16000617.0018-2024
42. Li X, Cui B, Jiang L. Associations between genetic variants of Toll-interacting proteins and interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Nov 22;19(1):432.
DOI: 10.1186/s13023-024-03410-8
43. Zhang D, Newton CA. Familial Pulmonary Fibrosis: Genetic Features and Clinical Implications. *Chest*. 2021 Nov;160(5):1764-1773. Epub 2021 Jun 26.
DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.037
44. Sutton RM, Bittar HT, Sullivan DI, et al. Rare surfactant-related variants in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Hum Mutat*. 2022 Dec;43(12):2091-2101.
DOI: 10.1002/humu.24476
45. Alder JK, Stanley SE, Wagner CL, et al. Exome sequencing identifies mutant TINF2 in a family with pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015 May;147(5):1361-1368.
DOI: 10.1378/chest.14-1947
46. Duckworth A, Gibbons MA, Allen RJ, et al. Telomere length and risk of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease: a mendelian randomisation study. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):285-294.
DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30364-7
47. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Oct 1;178(7):729-37.
DOI: 10.1164/rccm.200804-550OC
48. Мезенцев Ю.А., Осипова О.А. Обзор современной информации о влиянии оксидативного стресса на преждевременное старение // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 5. – С. 249-269.
Mezentsev YuA, Osipova OA. Obzor sovremennoj informatsii o vliyanii oksidativnogo stressa na prezhdevremennoe starenie [A review of current information on the impact of oxidative stress on premature aging]. Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki [Modern problems of health care and medical statistics]. 2020; 5: 249-269.
DOI: 10.24412/2312-2935-2022-5-249-269
49. Чистякова И.В., Малашичева А.Б. Легочный фиброз: факторы риска, патогенез и моделирование в эксперименте in vivo и in vitro // Гены и клетки. – 2023. – Т. 18, No 2. – С. 109-121.
Chistjakova IV, Malashicheva AB. Ljogochnyj fibroz: faktory riska, patogenez i modelirovanie v jeksperimente in vivo i in vitro [Pulmonary fibrosis: risk factors, pathogenesis and in vivo/in vitro experimental modeling]. Geny i kletki [Genes & cells]. 2023; 18(2): 109–121. (In Russ.)
DOI: 10.23868/gc321765
50. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 21;364(16):1503-12.
DOI: 10.1056/NEJMoA1013660
51. Chin D, Hernandez-Beeftink T, Donoghue L, et al. Genome-wide association study of Idiopathic Pulmonary Fibrosis susceptibility using clinically-curated European-ancestry datasets. *medRxiv [Preprint]*. 2025 Feb 2; 2025: 01.30.25321017.
DOI: 10.1101/2025.01.30.25321017
52. Allen RJ, Stockwell A, Oldham JM, et al. International IPF Genetics Consortium. Genome-wide association study across five cohorts identifies five novel loci associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2022 Aug;77(8):829-833.
DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218577
53. Hao Y, Bates S, Mou H, et al. Genome-Wide Association Study: Functional Variant rs2076295 Regulates Desmoplakin Expression in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Nov 1;202(9):1225-1236.
DOI: 10.1164/rccm.201910-1958OC
54. Peljto AL, Blumhagen RZ, Walts AD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 May 1;207(9):1194-1202.
DOI: 10.1164/rccm.202207-1331
55. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, et al. Resequencing Study Confirms That Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jul 15;200(2):199-208. PMID: 31034279; PMCID: PMC6635791.
DOI: 10.1164/rccm.201810-1891OC
56. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med*. 2018 Aug;6(8):603-614. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29891356; PMCID: PMC6487850.
DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30135-8
57. Dhindsa RS, Mattsson J, Nag A, et al. Identification of a missense variant in SPDL1 associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Commun Biol*. 2021 Mar 23;4(1):392. PMID: 33758299; PMCID: PMC7988141.
DOI: 10.1038/s42003-021-01910-y
58. Floros J, Thorenoor N, Tsoakos N, Phelps DS. Human Surfactant Protein SP-A1 and SP-A2 Variants Differentially Affect the Alveolar Microenvironment, Surfactant Structure, Regulation and Function of the Alveolar Macrophage, and Animal and Human Survival Under Various Conditions. *Front Immunol*. 2021 Aug 17; 12:681639. PMID: 34484180; PMCID: PMC8415824.
DOI: 10.3389/fimmu.2021.681639
59. Анаев Э. Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 56-64.
Anaev JeH. Sovremennye predstavlenija ob idiopaticeskom legochnom fibroze: v fokuse – biomarkery [Current concepts of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on biomarkers]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2017;27(1):56-64. (In Russ.)
DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-56-64
60. Oldham JM, Allen RJ, Lorenzo-Salazar JM, et al. PCSK6 and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(11):1515-1524.
DOI: 10.1164/rccm.202205-0845OC
61. Allen RJ, Oldham JM, Jenkins DA, et al. Longitudinal lung function and gas transfer in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):65-73.
DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00251-X
62. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res*. 2015;165(1):48-60.
DOI: 10.1016/j.trsl.2014.03.011
63. Sanders YY, Ambalavanan N, Halloran B, et al. Altered DNA methylation profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):525-535.
DOI: 10.1164/rccm.201201-0077OC
64. Rabinovich EI, Kapetanaki MG, Steinfeld I, et al. Global methylation patterns in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e33770. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22506007; PMCID: PMC3323629.
DOI: 10.1371/journal.pone.0033770
65. Gally F, Sasse SK, Kurche JS, et al. The MUC5B-associated variant rs35705950 resides within an enhancer subject to lineage- and disease-dependent epigenetic remodeling. *JCI Insight*. 2021 Jan 25;6(2):e144294. PMID: 33320836; PMCID: PMC7934873.
DOI: 10.1172/jci.insight.144294
66. Norberg A, Rosén A, Raaschou-Jensen K, et al. Novel variants in Nordic patients referred for genetic testing of telomere-related disorders. *Eur J Hum Genet*. 2018 Jun;26(6):858-867 Epub 2018 Feb 26. PMID: 29483670; PMCID: PMC5974393.
DOI: 10.1038/s41431-018-0112-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

КОКАЕВ РОМЕШ ИВАНОВИЧ, ORCID: 0000-0002-2326-1348, канд. мед. наук, e-mail: romesh_k@mail.ru ; доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(918) 827-15-59.

КОРНИЕВА САИДА СИРАЖДИНОВНА, ORCID: 0009-0004-8650-0141 e-mail: saida.mustafinova@bk.ru ;

студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(903) 156-42-59.

КЕРИМОВА ИМАН АНЗОРОВНА, ORCID: 0009-0003-0724-1886 e-mail: imankerimova.222@mail.ru ;

студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(964) 046-01-01.

(Автор, ответственный за переписку).

ДАШИЕВ ТАМЕРЛАН БИСЛАНОВИЧ, ORCID: 0009-0002-9211-1914 e-mail: 2001tamerlan2001@gmail.com ;

участковый врач-терапевт ГБУ «Надтеречная ЦРБ» Гвардейская участковая больница; Россия, 366809, Чеченская Республика, с. Надтеречное, ул. Гагарина б/н. Тел: +7(965) 951-27-74.

КУДУХОВА ЗАРИНА МИХАЙЛОВНА, ORCID: 0009-0008-9073-824X e-mail: kuduхова.zarina@mail.ru ;

студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(905) 489-63-10.

МАЛИКОВА АМИНА АХЪЯДОВНА, ORCID: 0009-0000-1340-3544 e-mail: amina.malikova.2003@inbox.ru ;

студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(928) 021-99-80.

ХАБРАКОВА АСИЯТ АРСЕНОВНА, ORCID: 0009-0006-6463-9497 e-mail: asiathabrakova@gmail.com ;

студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(920) 218-58-79.

САТУЕВА ФАТИМА ВИСХАНОВНА, ORCID: 0009-0005-7051-1425 e-mail: satueva03@gmail.com ;

студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(963) 580-70-03.

САДУЛАЕВА ХАЛИМАТ ЯХЪЯЕВНА, ORCID: 0009-0003-4481-6845 e-mail: sadulayeva2002@inbox.ru ;

студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(928) 476-73-55.

БУХИЕВА АМИНАТ ХИЗИРОВНА, ORCID: 0009-0008-3490-6288 e-mail: amina.bukhieva@bk.ru ;

студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии; Россия, 362019, Республика Северная-Осетия Алания, г. Владикавказ ул. Пушкинская 40. Тел: +7(965) 953-51-11.

АМИРОВ АМИР АХМАДОВИЧ, ORCID: 0009-0008-5073-2521 e-mail: amirovami0241@mail.ru ;

студент 6 курса факультета института клинической медицины Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; Россия, 355017, г. Саратов ул. Мира 310. Тел: +7(964) 241-76-15.

ЭЗЕРБИЕВ ДЖАМАЛДИН МАЙРБЕКОВИЧ, ORCID: 0009-0000-7215-6176 e-mail: ezerbiyev95@mail.ru ;

студент 6 курса факультета института клинической медицины Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; Россия, 355017, г. Саратов ул. Мира 310. Тел: +7(909) 110-13-04.

ABOUT THE AUTHORS:

ROMESH I. KOKAEV, ORCID: 0000-0002-2326-1348, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: romesh_k@mail.ru ; Associate Professor at the Department of Normal Physiology, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(918) 827-15-59.

SAIDA S. KORNIIEVA, ORCID: 0009-0004-8650-0141, e-mail: saida.mustafinova@bk.ru ;

6th-year student, Faculty of General Medicine, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(903) 156-42-59.

IMAN A. KERIMOVA, ORCID: 0009-0003-0724-1886, e-mail: imankerimova.222@mail.ru ;

6th-year student, Faculty of General Medicine, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(964)046-01-01. (Corresponding Author).

TAMERLAN B. DASHIEV, ORCID: 0009-0002-9211-1914, e-mail: 2001tamerlan2001@gmail.com ;

District Therapist, Nadterechnaya Central District Hospital – Gvardeyskaya District Hospital, w/o No. Gagarin str. 366809 Nadterechnoye Village, Russia. Tel: +7(965) 951-27-74.

ZARINA M. KUDUHOVA, ORCID: 0009-0008-9073-824X, e-mail: kuduхова.zarina@mail.ru ;

5th-year student, Faculty of General Medicine, North Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(905) 489-63-10.

AMINA A. MALIKOVA, ORCID: 0009-0000-1340-3544, e-mail: amina.malikova.2003@inbox.ru ;

6th-year student, Faculty of General Medicine, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(928) 021-99-80.

ASIYAT A. HAVRAKOVA, ORCID: 0009-0006-6463-9497, e-mail: asiathabrakova@gmail.com ;

6th-year student, Faculty of General Medicine, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(920) 218-58-79.

FATIMA V. SATUEVA, ORCID: 0009-0005-7051-1425, e-mail: satueva03@gmail.com ;

5th-year student, Faculty of Pediatrics, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(928) 476-73-55.

HALIMAT Y. SADULAEVA, ORCID: 0009-0003-4481-6845, e-mail: sadulayeva2002@inbox.ru ;

6th-year student, Faculty of Pediatrics, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(928) 476-73-55.

AMINAT H. BUKHIEVA, ORCID: 0009-0008-3490-6288, e-mail: amina.bukhieva@bk.ru ;

6th-year student, Faculty of Pediatrics, North-Ossetian State Medical Academy; 40 Pushkinskaya str., 362019 Vladikavkaz, Russia. Tel: +7(965) 953-51-11.

AMIR A. AMIROV, ORCID: 0009-0008-5073-2521, e-mail: amirovami0241@mail.ru ;

6th-year student, Faculty of Clinical Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel: +7(964) 241-76-15.

DZHAMALDIN M. EZERBIEV, ORCID: 0009-0000-7215-6176, e-mail: ezerbiyev95@mail.ru ;

6th-year student, Faculty of Clinical Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 B Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel: +7(909) 110-13-04.