

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc248366>

Роль сигнальных путей, вовлечённых в механизмы клеточного старения, и регуляторных некодирующих РНК в развитии хронической обструктивной болезни лёгких

В.А. Маркелов^{1, 2}, Г.Ф. Корытина^{1, 2}, Ю.Г. Азнабаева², Ш.Р. Зулкарнеев², Л.З. Ахмадишина¹, Н.Ш. Загидуллин²

¹ Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Российская Федерация;

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — многофакторное заболевание дыхательной системы, поражающее лёгочную паренхиму и респираторные пути и являющееся одной из лидирующих причин смертности в мире, что объясняет постоянный поиск новых подходов к диагностике и лечению. ХОБЛ развивается в результате комплексного взаимодействия молекулярно-генетических факторов, сети эпигенетических регуляторов и внешне-средовых воздействий, тесно связанных с образом жизни. Молекулярный патогенез ХОБЛ может быть связан с нарушением регуляции стрессовых реакций, которые включают широкий круг сигнальных каскадов и их регуляторов и препятствуют клеточному старению.

Некодирующие РНК как активные участники эпигенетической регуляции различных внутриклеточных сигнальных путей являются наиболее актуальным предметом генетических исследований различных патологических фенотипов. Профиль экспрессии длинных некодирующих РНК может быть изменён при различных заболеваниях. Сведения о роли этих РНК в развитии ХОБЛ весьма ограничены. Гены сигнальных каскадов, вовлечённых в окислительный стресс и клеточное старение, и регуляторных РНК образуют сложную взаимодействующую сеть и могут быть мишенями терапии заболевания.

В настоящем обзоре представлены исследования, затрагивающие некоторые аспекты молекулярных механизмов патогенеза ХОБЛ, в том числе роль длинных некодирующих РНК в развитии заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; окислительный стресс; клеточное старение; повреждение ДНК; PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь; NRF2/KEAP1-сигнальный путь; длинные некодирующие РНК (lncRNAs).

Как цитировать:

Маркелов В.А., Корытина Г.Ф., Азнабаева Ю.Г., Зулкарнеев Ш.Р., Ахмадишина Л.З., Загидуллин Н.Ш. Роль сигнальных путей, вовлечённых в механизмы клеточного старения, и регуляторных некодирующих РНК в развитии хронической обструктивной болезни лёгких // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 2. С. 93–108. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc248366>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc248366>

Contribution of signaling pathways associated with cellular senescence and regulatory non-coding RNAs to chronic obstructive pulmonary disease

Vitaliy A. Markelov^{1,2}, Gulnaz F. Korytina^{1,2}, Yulia G. Aznabaeva², Shamil R. Zulkarneev², Leysan Z. Akhmadishina¹, Naufal Sh. Zagidullin²

¹ Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial disease of the respiratory system that affects the lung parenchyma and airways; it is one of the leading causes of death in the world, which explains the constant search for new approaches to diagnosis, treatment and prevention of the disease. COPD develops as a result of a complex interaction of molecular genetic factors, a network of epigenetic regulators, and environmental factors that are closely related to lifestyle. The molecular pathogenesis of COPD may include the mechanisms of alteration of the regulation of stressful reactions that prevent cellular senescence.

Non-coding RNAs play an important role in the regulation of various intracellular signaling pathways and is the most relevant subject of genetic studies of various pathological phenotypes. The expression profile of long non-coding RNA is often disregulated in various diseases. Information on the role of long non-coding RNA in the development of COPD is limited. Long non-coding RNA and the target-genes of signaling pathways involved in cellular senescence form a complex interactive network and may be targets for disease therapy.

The review presents the data concerning some aspects of the molecular pathogenesis of COPD, as well as role of long non-coding RNAs in the development of the COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; oxidative stress; cellular senescence; DNA damage; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; NRF2/KEAP1 signaling pathway; long non-coding RNAs (lncRNAs).

To cite this article:

Markelov VA, Korytina GF, Aznabaeva YuG, Zulkarneev ShR, Akhmadishina LZ, Zagidullin NSh. Contribution of signaling pathways associated with cellular senescence and regulatory non-coding RNAs to chronic obstructive pulmonary disease. *Genes & cells*. 2023;18(2):93–108. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc248366>

Received: 17.02.23

Accepted: 15.04.2023

Published: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — многофакторное заболевание дыхательной системы, затрагивающее дистальные отделы респираторных путей (bronхи, бронхиолы) и лёгочную паренхиму с развитием эмфиземы лёгких [1]. ХОБЛ наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями является главной причиной роста смертности в мире, что объясняет постоянный поиск новых подходов к диагностике, лечению и предупреждению развития данной патологии [2, 3]. Уже в 2019 году показатель смертности от ХОБЛ возрос до 3,23 млн человек [4]. К 2060 году прогнозируемый показатель смертности от этого заболевания будет составлять более 5,4 млн смертей ежегодно [2]. В развитых странах ведущим фактором развития ХОБЛ считается курение (поэтому наблюдается равенство показателей заболеваемости среди мужчин и женщин [2]), в то время как в развивающихся странах значительное влияние оказывают продукты горения биотоплива и бытовое загрязнение воздуха [2]. ХОБЛ развивается в результате комплексного взаимодействия молекулярно-генетических факторов, сети эпигенетических регуляторов и внешнесредовых воздействий, тесно связанных с образом жизни [5].

Расшифровка молекулярных механизмов патогенеза ХОБЛ и особенностей различных фенотипов, поиск новых биомаркёров заболевания — целевые задачи исследований международных консорциумов [3, 6, 7]. В результате полногеномных ассоциативных исследований выявлено более 20 генетических локусов, которые были связаны с ХОБЛ, его клиническими фенотипами или количественными показателями спирометрии [5].

Несмотря на интенсивные исследования как молекулярных основ, так и различных клинических аспектов ХОБЛ, механизмы, лежащие в основе патогенеза этого заболевания, до сих пор не полностью понятны [5, 6]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что патогенез ХОБЛ может быть связан с нарушением регуляции стрессовых реакций, которые включают широкий круг сигнальных каскадов и их регуляторов и препятствуют клеточному старению [6].

Некодирующие РНК как ключевые участники регуляции различных внутриклеточных сигнальных путей являются актуальным предметом генетических исследований различных патологических фенотипов [8–10]. Длинные некодирующие РНК (long non-coding RNAs, lncRNAs) имеют длину более 200 нуклеотидов и не кодируют белок [8–10]. Многие lncRNAs служат регуляторами различных биологических процессов, таких как эпигенетическая регуляция, альтернативный сплайсинг, деградация РНК, контроль клеточного цикла [8–10]. К настоящему

времени установлена функциональная роль более 2000 lncRNAs в этиопатогенезе различных заболеваний [11]. Однако сведения об их роли в развитии ХОБЛ весьма ограничены и находятся на стадии накопления фактического материала и обобщения уже полученных данных [12, 13].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Развитие ХОБЛ происходит в результате воздействия в течение длительного времени комплекса факторов риска, при этом основным считается курение [1, 2]. К окислительному стрессу приводят не только ингаляции частиц сигаретного дыма и других поллютантов, но и активация воспалительных клеток (макрофагов и нейтрофилов) [14, 15]. Другой причиной окислительного стресса может быть уменьшение уровня эндогенных антиоксидантов у пациентов с ХОБЛ как результат снижения уровня транскрипционного фактора NRF2 редокс-чувствительной сигнальной системы NRF2/KEAP1, участвующего в регуляции транскрипции большинства генов антиоксидантной защиты [15]. Окислительный стресс является ключевым фактором ускоренного клеточного старения, так как активные формы кислорода, образующиеся во время нормального метаболизма кислорода, вызывают повреждения структуры клеток. Накопление таких структурных повреждений приводит к клеточному старению [15].

Для ХОБЛ свойственно развитие системных эффектов, которые обуславливают осложнения, дополнительно отягчающие течение болезни у отдельных пациентов. Более того, ХОБЛ часто ассоциирована с другими хроническими заболеваниями [16]. Самые частые коморбидные патологические состояния у больных ХОБЛ — ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром. Все эти болезни имеют общие молекулярные механизмы, связанные с клеточным старением, окислительным стрессом, системным воспалением и быстрым накоплением сенесцентных клеток с системным проявлением [17].

УСКОРЕННОЕ КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

На данный момент всё чаще обсуждается ещё один аспект патогенеза ХОБЛ — это нарушение регуляции

стрессовых реакций, препятствующих клеточному старению [18]. Обструкция дыхательных путей при ХОБЛ медленно прогрессирует и представляет собой ускорение механизма нормального снижения функции лёгких с возрастом, что косвенно указывает на то, что ХОБЛ связана с ускорением нормального процесса старения лёгких [18]. Действительно, укорочение теломер, избыточное клеточное старение и повреждение ДНК в лёгких лиц пожилого возраста и в лёгких пациентов с ХОБЛ демонстрируют поразительное подобие [16]. При ХОБЛ наблюдается значительное увеличение дезорганизованных волокон коллагена, фибронектина и ламинина в строме лёгких [19], которое обусловлено систематическим воздействием воспалительных стимулов, способствующих усилению бронхоконстрикции и необратимому ремоделированию внеклеточного матрикса дыхательных путей и паренхимы лёгких [1, 2]. В лёгких больных ХОБЛ наблюдается заметное снижение регенеративной способности базальных и эпителиальных альвеолярных клеток II типа (alveolar epithelial cells type II, AECII) [19, 20].

Нарушения иммунного ответа, ведущие к дефектной фагоцитарной активности, в условиях избыточного клеточного старения при ХОБЛ способствуют накоплению метаболически активных клеток с выраженным секреторным фенотипом, ассоциированным со старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [6]. Данное состояние характеризуется необратимой остановкой клеточного цикла, что сопровождается интенсивным выделением провоспалительных агентов с целью привлечения иммунных клеток для их клиренса [6]. Однако при накоплении стареющих клеток высокий уровень метаболитов SASP может оказывать пагубное воздействие на окружающие ткани, вызывая хроническое воспаление и дисфункцию тканей [21].

J. Birch и соавт. [22] отмечают значимое укорочение длины теломер в лимфоцитах больных ХОБЛ. В эпителиальных клетках мелких дыхательных путей таких больных также наблюдают выраженные признаки повреждения теломер [23]. В исследовании S.E. Stanley и соавт. [24] показано, что у 1% курильщиков с ХОБЛ выявлены мутации гена *TERT* (telomerase reverse transcriptase), который кодирует каталитическую субъединицу фермента теломеразы, ассоциированной с эффектом укорочения теломер. Аналогично нокаут генов *TERC* (telomerase RNA component) и *TERT* у мышей ускоряет репликативное старение, приводит к замедлению пролиферации клеток вследствие сокращения длины теломерных участков хромосом стволовых альвеолярных клеток [24]. R. Chen и соавт. [25] установили, что дефицит *TERC* или *TERT* увеличивает уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10), TNF- α , хемокинов (CXCL15, CCL2). Повреждение и укорочение теломер вызывает активацию белка-ингибитора циклинзависимой киназы 1A

(p21), способствуя SASP и секреции провоспалительных медиаторов [26]. Всё вышесказанное убедительно характеризует ХОБЛ как заболевание, связанное с ускоренным старением и избыточным накоплением стареющих клеток в состоянии необратимой остановки клеточного цикла.

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА PI3K/AKT/mTOR В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR функционально связан с такими процессами в клетке, как пролиферация, адгезия, миграция, инвазия, метаболизм, выживание и клеточное старение [27]. mTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) является серин/треониновой протеинкиназой семейства фосфатидилинозитол-3-ОН-киназ (phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks), активируемой другой серин/треонин-специфической протеинкиназой B или AKT-протеинкиназой (protein kinase B (PKB) или AKT), которая функционирует как основной регулятор клеточного роста и метаболизма в ответ на питательные и гормональные сигналы [28]. В качестве возможного механизма функционирования mTOR выделяют контроль аутофагиино-лизосомального пути, модулирование экспрессии, контроль протеостаза, биогенез рибосом и митохондриальный метаболизм, чаще всего посредством взаимодействия с рибосомными киназами S6 (S6 kinases, S6Ks) и эукариотическим фактором инициации трансляции 4E-связывающим белком 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1) [29], что указывает на участие указанного сигнального пути в поддержании состояния SASP в клетках [30]. Кроме того, связь ведущих сигнальных каскадов клеточного старения с развитием ХОБЛ подтверждается множеством экспериментальных данных: например, высокая активность PI3K фиксируется в клетках лёгких больных ХОБЛ [31], увеличение уровня mTOR выявлено в мононуклеарных клетках таких больных [32]. В свою очередь активность самой PI3K регулируется фосфатазами PTEN и SHIP1 (PTEN, phosphatase and tensin homolog; SHIP1, Src homology 2 (SH2) domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase 1), в составе активных центров которых содержатся чувствительные к окислению остатки цистеина [33]. Существует множество эндогенных и экзогенных ингибиторов сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR. Так, увеличение уровня активированных кислородных молекул (AKM) — результат снижения активности редокс-чувствительного транскрипционного фактора NRF2, что в результате активированного сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR [34].

РОЛЬ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Структура и функции длинных некодирующих РНК

Информация о lncRNA представлена в базах данных NONCODE, (<http://www.noncode.org>), LNCipedia (<http://www.lncipedia.org>), lncRNADB (<http://www.lncrnadb.org/>). На сегодняшний день, согласно базе данных NONCODE, у человека потенциально возможно существование более 170 000 некодирующих РНК и около 96 000 генов, их кодирующих. База данных lncRNADisease (<http://www.cuilab.cn/lncrnadisease>) содержит сведения о lncRNA, участвующих в развитии различных заболеваний.

Показано, что lncRNA — одноцепочечные, длиной более 200 нуклеотидов РНК, транскрибируются РНК-полимеразой I, II и III [8, 35, 36]. Многие lncRNA бывают кэпированными, сплайсированными и полиаденилированными, т.е. имеют сходное строение с мРНК [36]. Имеются lncRNA некэпированные и полиаденилированные, которые транскрибируются РНК-полимеразой I или III, либо из предшественников, содержащих интроны или повторяющиеся элементы [36]. Эти РНК могут транскрибироваться с различных областей ДНК (энхансера, промотора, интронных или межгенных участков) [37].

Несмотря на то, что lncRNA являются эволюционно менее консервативными [36], гены lncRNA обладают сходной структурой с белок-кодирующими генами: содержат большинство классических регуляторных элементов (промоторные и энхансерные области), несут несколько или более экзонов, имеют характерные хроматиновые сигнатуры, также регулируются транскрипционными факторами [38, 39]. Многие lncRNA подвергаются альтернативному сплайсингу с образованием как микроРНК, так и множества изоформ lncRNA [35, 36].

Условно lncRNA делят на несколько групп: межгенные lncRNA транскрибируются с обеих цепей ДНК в межгенных областях; интронные lncRNA — с интронов белок-кодирующих генов; перекрывающиеся lncRNA — со смысловой цепи ДНК, перекрывают белок-кодирующие гены; антисмысловые lncRNA — с антисмысловой цепи, перекрываясь с экзонными или интронными областями [8, 40]. Кроме того, lncRNA делят на цис-действующие, осуществляющие регуляцию близлежащих генов, и транс-действующие, регулирующие отдалённые гены [36, 37, 41].

Показано [36], что lncRNA могут принимать участие в самом широком спектре биологических процессов, среди которых особо выделяются организация генома, формирование и функционирование клеточных структур

и экспрессия генов (это обусловлено взаимодействиями по типу РНК–РНК, РНК–ДНК и РНК–белок (рис. 1 [36, 40–45]).

Функции lncRNA в клетке разнообразны. Ядерные формы участвуют в энхансинге и сайленсинге транскрипции, регуляции архитектуры хроматина [42], компартиментизации ядра [36, 41].

В цитоплазме lncRNA осуществляют ингибирование микроРНК (являясь для них конкурирующими эндогенными РНК); посттрансляционную модификацию структуры белков и образование «каркаса» для белков различных сигнальных путей; обеспечение митохондриального гомеостаза; регуляцию сплайсинга пре-мРНК (ведущую роль в котором играют антисмысловые lncRNA) [43, 44]; стабилизацию межклеточных контактов (посредством взаимодействия с мембранными комплексами PECAM1 и p120-катенином) [9, 36, 40, 41]; а также участвуют в различных формах процессинга самых разных типов РНК: их стабилизации, редактировании и локализации в целевых клеточных компартментах [36].

Экзосомальные длинные некодирующие РНК

Повышенный интерес исследователей вызывают экзосомальные lncRNA в контексте специфической паракринной регуляции при различных физиологических и патологических состояниях [45]. Экзосомы представляют собой класс внеклеточных везикул диаметром около 30–150 нм, содержащих биомолекулы (ДНК, РНК, белки, липиды, метаболиты). Они играют роль посредников в межклеточных взаимодействиях и регулируют широкий круг биологических процессов [13], взаимодействуя с поверхностными рецепторами клеток-реципиентов. Экзосомальные некодирующие РНК в основном представлены микроРНК, длинными некодирующими РНК (lncRNA) и кольцевыми РНК. Они могут быть секретированы из клеток-доноров, действуя как медиаторы межклеточной коммуникации, и регулировать активность клеток-мишеней, таким образом участвуя в молекулярном патогенезе заболеваний [45].

Экзосомальные lncRNAs играют роль в молекулярном патогенезе онкологических, дыхательных и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней обмена веществ [13, 45]. Имеются данные о вкладе экзосомальных lncRNAs (H19, MALAT1, HOTAIR, UCA1, lnc-MMP2-2, GAPLINC, TBILA, AGAP2-AS1 и SOX2-OT) в развитие рака лёгких и об их участии в таких патологических процессах, как пролиферация, миграция, инвазия клеток. Оценка уровня экспрессии экзосомальных lncRNAs может служить потенциальным биомаркером прогрессирования заболевания [13].

Показано, что экзосомальное высвобождение lncRNA H19 клетками немелкоклеточного рака лёгкого (HMPЛ), устойчивыми к gefinitibu, формирует устойчивость к данному препарату у реципиентных клеток HMPЛ [46]. Уровень экспрессии экзосомальной lncRNA MALAT1

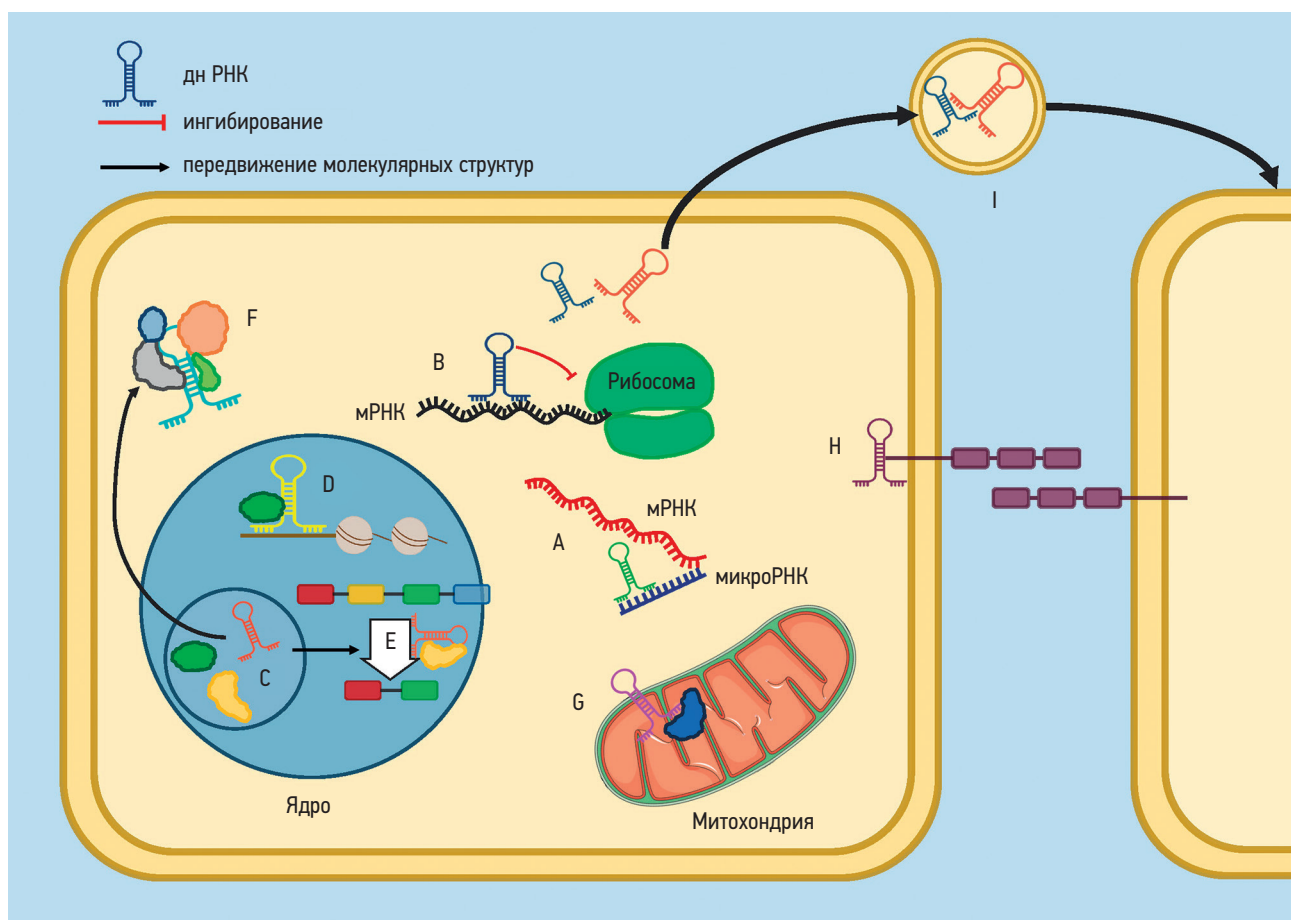


Рис. 1. Функции длинных некодирующих РНК (днРНК): А — осуществляют регуляцию активности мРНК и микроРНК путём связывания микроРНК, которые в свою очередь ингибируют соответствующие мРНК [36, 41, 42]; В — способны взаимодействовать напрямую с мРНК, что препятствует сборке рибосомального комплекса при трансляции [36, 41, 42]; С — могут находиться в клеточном ядре в ядерных спеклах и параспеклах (фазово разделённых тельцах карิโอплазмы), содержащих факторы сплайсинга пре-мРНК, и участвуют в процессах сплайсинга [43, 44]; D — при взаимодействии с регуляторными последовательностями ДНК способны вовлекать ДНК-метилазы и ДНК-деметилазы, регулируя тем самым активность генов [42]; E — в совокупности с факторами сплайсинга, находящимися в спеклах, участвуют в процессах альтернативного сплайсинга пре-мРНК [43, 44]; F — осуществляют посттрансляционную модификацию белков, изменяя их функциональную активность, могут формировать структурный каркас для белковых молекул [43, 44]; G — некоторые днРНК мигрируют из клеточного ядра в митохондрии, где обеспечивают поддержание митохондриальной структуры, опосредуют процессы окислительного фосфорилирования, липолиза, репликации митохондриальной ДНК [43, 44]; H — при взаимодействии с различными компонентами межклеточной адгезии стабилизируют и усиливают межклеточные контакты [36, 40, 41]; I — могут активно секретироваться клеткой при помощи экзосом и далее проникать в соседние клетки, осуществляя регуляцию клеточного цикла и других процессов [45].

Fig. 1. Functions of long non-coding RNAs: A — lncRNAs regulate the activity of the mRNA and microRNA by binding the microRNAs, which inhibit the corresponding mRNAs [36, 41, 42]; B — lncRNAs interact directly with the mRNA and prevent the assembly of the ribosomal complex in translation [36, 41, 42]; C — lncRNAs localize in nuclear speckles and paraspeckles (phase of the separated nuclear bodies) containing mRNA splicing factors and regulate of pre-mRNA processing [43, 44]; D — lncRNAs can interact with regulatory DNA sites and recruit DNA methylases and DNA demethylases to activate or suppress their transcription [42]; E — lncRNAs affect alternative splicing of mRNAs [43, 44]; F — lncRNAs take part in post-translation modification of proteins by changing their functional activity, lncRNAs can form a structural frame for protein molecules [43, 44]; G — same lncRNAs migrate from nucleus to mitochondria to maintain structure and mediate oxidative phosphorylation and mitochondrial DNA replication, regulate lipolysis and mitochondrial function [43, 44]; H — lncRNAs interact with various intercellular adhesion components and stabilize endothelial adhesive junctions [36, 40, 41]; I — lncRNAs can be actively secreted by the cell in exosomes and regulate function of other cells [45].

ассоциируется с показателями лимфатического метастазирования и стадией развития НМРЛ [47].

Установлено повышение уровня экспрессии экзосомальной lncRNA HOTAIR в крови больных крупноклеточной карциномой лёгких, что содействует миграции и инвазии клеток, секвестрируя hsa-miR-203 [48].

Участие длинных некодирующих РНК в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких

Длинные некодирующие РНК являются наиболее актуальным предметом генетических исследований

различных патологических фенотипов [49]. Существует множество фактов, свидетельствующих о том, что они ассоциированы с развитием онкологических, сердечно-сосудистых и лёгочных заболеваний [11, 13]. Однако роль lncRNAs в патогенезе ХОБЛ полностью не описана. Исследования в данной области находятся на стадии накопления фактического материала и обобщения уже полученных данных (рис. 2). В работе [50] показано, что в лёгочной ткани больных ХОБЛ дифференциально экспрессируются следующие lncRNA: MEG3, ANRIL, SALPHK и SCAL1; многие из них участвуют в регуляции различных аспектов клеточного старения.

lncRNA MALAT1 — транскрипт 1, ассоциированный с метастазами аденокарциномы лёгкого (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1).

В последние годы всё больше исследований подтверждают, что уровень окислительного стресса и воспаления коррелирует с уровнем транскрипции определённых lncRNA [51]. Ген *MALAT1* локализован на хромосоме 11q13.1 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/378938] (табл. 1 [52–63]) и демонстрирует высокую консервативность, что отличает его от других генов lncRNA. Экспрессия *MALAT1* в эндотелиальных клетках человека, индуцированная перекисью водорода, приводит к активации каскада NRF2/KEAP1; NRF2 в свою очередь связывается и активирует промоторные области генов, кодирующих цитопротекторные белки [52]. Кроме того, *in vitro* *MALAT1* подавляет экспрессию *TP53* на уровне пре-мРНК [53], усиливает экспрессию *MMP9*, *PIK3CA* и активирует сигнальный каскад PI3K/АКТ [54].

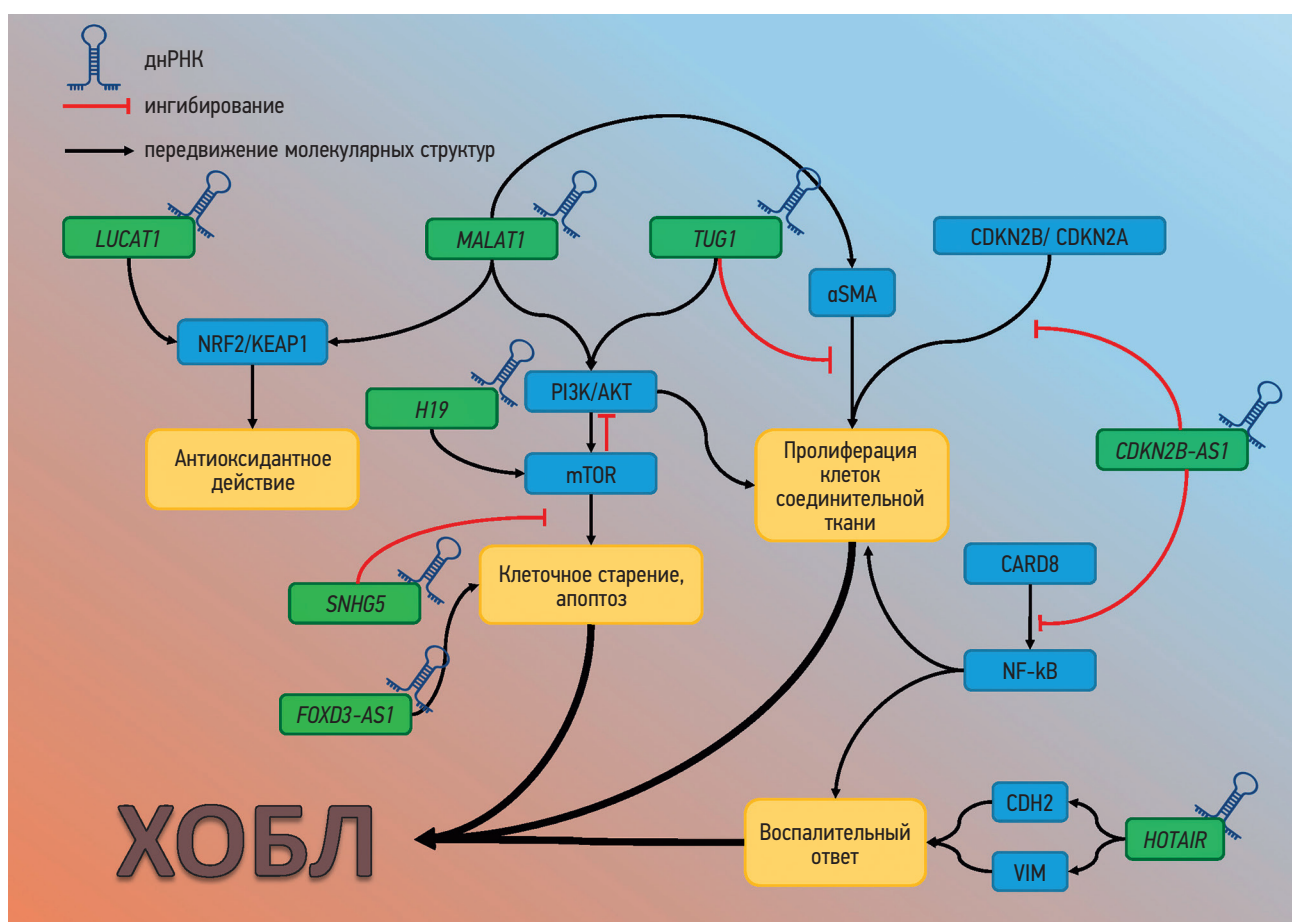


Рис. 2. Длинные некодирующие РНК (lncRNA) (подробная информация приведена в таблице) и механизмы их участия в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). PI3K/АКТ — сигнальный каскад фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K) и серин/треониновой протеинкиназы (АКТ); mTOR — серин/треониновая киназа; NRF2/KEAP1 — редокс-чувствительной сигнальный каскад Nuclear factor erythroid 2-related factor 2/Kelch like ECH associated protein 1; NF-κB — транскрипционный фактор κB; CDKN2B-CDKN2A — циклин-зависимые киназы; αSMA — α-smooth muscle actin; CARD8 — член 8 семейства доменных белков активации и рекрутирования каспаз; CDH2 — кадгерин 2; VIM — виментин. Чёрные стрелки — положительная прямая связь/активация, красные стрелки — отрицательная прямая связь/ингибирование.

Fig. 2. Long non-coding RNAs (lncRNA) (detailed information is given in the table) and mechanisms of their involvement in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (ХОБЛ). PI3K/AKT — phosphoinositide-3-kinase (PI3K) and AKT serine/threonine kinase 1 signaling pathway; mTOR — mechanistic target of rapamycin kinase; NRF2/KEAP1 — redox-sensitive system nuclear factor erythroid 2-related factor 2/Kelch like ECH associated protein 1 signaling pathway; NF-κB — nuclear factor kappa B; CDKN2B-CDKN2A — cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B; αSMA — alpha smooth muscle actin; CARD8 — caspase recruitment domain family member 8; CDH2 — cadherin 2; VIM — vimentin. Black arrows — positive feed-forward/activation, red arrows — negative feed-forward/inhibition.

lncRNA LUCAT1 — транскрипт, ассоциированный с раком лёгкого (lung cancer associated transcript 1).

lncRNA LUCAT1 (SCAL1) локализована на хромосоме 5 (5q14.3) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=SCAL1] (см. табл. 1). Ген *LUCAT1* тесно связан с сигнальным каскадом NRF2/KEAP1 и активируется в ответ на окислительный стресс [55]. S. Zhao и соавт. [55] установили повышение уровня экспрессии *LUCAT1* у больных ХОБЛ, более того, выявлена корреляция экспрессионного профиля данной *lncRNA* с уровнем воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α . В исследовании X. Wang и соавт. [51] показано, что ингибирование *LUCAT1* в эпителиальных клетках дыхательных путей усиливает цитотоксичность, индуцированную экстрактом сигаретного дыма *in vitro*, что, возможно, связано с непосредственной регуляцией *LUCAT1*.

lncRNA H19 — импринтированный ген, экспрессирующийся с материнской хромосомы (imprinted maternally expressed transcript).

H19 был охарактеризован как импринтированный ген, расположенный на хромосоме 11p15.5 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283120] (см. табл. 1) и экспрессирующийся исключительно материнским аллелем. Уже позднее *H19* отмечается в роли ключевого узлового компонента регуляторных сетей, вовлечённых в патогенез некоторых видов рака [64]. При этом в качестве одного из важнейших регуляторов экспрессии *H19* выступает продукт протоонкогена *c-Myc* [65]. Важно также подчеркнуть высокую роль гипоксического стресса в качестве положительного регулятора экспрессии *H19*, опосредованную сигнальным каскадом p53/HIF1- α , индуцируемого гипоксией (hypoxia-inducible

Таблица 1. Характеристика длинных некодирующих РНК (*lncRNA*), вовлечённых в молекулярный патогенез хронической обструктивной болезни лёгких

Table 1. Characteristic of long non-coding RNAs (*lncRNAs*) involved in the molecular pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

ID гена [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/]	Обозначение гена	Название гена	Синонимичные названия	Хромосомная локализация	Функциональные особенности и роль при развитии ХОБЛ
378938	<i>MALAT1</i>	Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1	HCN; NEAT2; PRO2853; LINC00047; NCRNA00047	11q13.1	Регулирует сигнальные каскады PI3K/АКТ и NRF2/KEAP1, стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов [52–54]
100505994	<i>LUCAT1</i>	Lung cancer associated transcript 1	SCAL1; SCAT5	5q14.3	Регулирует NRF2/KEAP1 сигнального каскада [55]
283120	<i>H19</i>	H19 imprinted maternally expressed transcript	ASM; BWS; WT2; ASM1; D11S813E; MIR675HG; LINC00008; NCRNA00008	11p15.5	Участвует в регуляции процессов клеточного старения [56, 57]
100048912	<i>CDKN2B-AS1</i>	CDKN2B antisense RNA 1	ANRIL; p15AS; PCAT12; CDKN2BAS; CDKN2B-AS; NCRNA00089	9p21.3	Регулирует экспрессию генов CDKN2B/CDKN2A, сигнального каскада NF- κ B [58]
55000	<i>TUG1</i>	Taurine up-regulated gene 1	T1-227H; LINC00080; NCRNA00080	22q12.2	Стимулирует сигнальный каскад PI3K/АКТ/mTOR [59]
100124700	<i>HOTAIR</i>	HOX transcript antisense RNA	HOXAS; HOXC-AS4; HOXC11-AS1; NCRNA00072	12q13.13	Опосредует связь воспаления и эпителиально-мезенхимального перехода [60, 61]
387066	<i>SNHG5</i>	Small nucleolar RNA host gene 5	U50HG; C6orf160; LINC00044; NCRNA00044	6q14.3	Ингибирует сигнальный каскад клеточного старения (PI3K/АКТ/mTOR) [62]
100996301	<i>FOXD3-AS1</i>	FOXD3 antisense RNA 1	FAST; pasFOXD3	1p31.3	Ускоряет апоптоз эпителиальных клеток лёгких в условиях окислительного стресса [63]

factor 1-alpha, HIF1- α) [56]. В мышцах больных ХОБЛ был выявлен более высокий уровень экспрессии *H19* и его производной miR-675 [66]. Это может объясняться участием *H19* в петле обратной отрицательной связи между ключевым миогенным регулятором MYOD (myoblast determination protein 1) и IGF2 (insulin-like growth factor 2), играющими ключевую роль в развитии скелетной мускулатуры и являющимися факторами правильного формирования диафрагмы у млекопитающих [67]. Выявлена повышенная экспрессия *H19* в эпителии дыхательных путей курильщиков [68], что может быть связано со способностью данного гена содействовать снижению активности фосфатазы PTEN и, как следствие, активировать ключевой белок клеточного старения mTOR [57].

lncRNA CDKN2B-AS1 (ANRIL) (CDKN2B antisense RNA 1). *CDKN2B-AS1 (ANRIL)* транскрибируется с антисмысловой цепи кластера генов *CDKN2B-CDKN2A*, кодирующих циклинзависимые киназы 9 (cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B, *CDKN2A/B*), на хромосоме 9p21.3 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100048912] (см. табл. 1), может образовать более 25 тканеспецифических изоформ [69]. Его консервативная петлеобразная структура может связываться с поликомбовыми белками (polycomb repressive complexes, PRC), а изоформа, содержащая такой комплекс, обладает способностью к транскрипционной репрессии генов-мишеней, в роли которых чаще всего выступают гены кластера циклинзависимой киназы 2 A/B (*CDKN2B-CDKN2A*) или *CARD8* (caspase recruitment domain family member 8), играющего ведущую роль при активации провоспалительных каспаз, или транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa B) [58]. Отдельно необходимо отметить связь *ANRIL* с целым спектром ассоциированных с возрастом заболеваний [70]. Пониженное содержание циркулирующего *ANRIL* в плазме крови было связано с обострениями ХОБЛ [71]. Более того, в обобщённой группе больных ХОБЛ наблюдалась заметная отрицательная корреляция между экспрессией *ANRIL* и уровнем воспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-17a и LTB4) [71].

lncRNA TUG1 — тауринактивируемый ген 1 (taurine upregulated gene 1). Одним из узловых компонентов сети регуляторных молекулярных каскадов, вовлечённых в патогенез ХОБЛ, является тауринактивируемый ген 1 (*TUG1*), локализованный на хромосоме 22q12.2 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55000] (см. табл. 1). *TUG1* ассоциирован с поликомбным репрессивным комплексом 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) и приводит к транскрипционной репрессии генов-мишеней [72]. Необходимо отметить связь аномального уровня экспрессии *TUG1* с повышенной пролиферативной активностью и пониженной апоптотической активностью [73]. W. Gu и соавт. [74] показали увеличение экспрессии *TUG1* в лёгочных тканях

пациентов с ХОБЛ. В качестве ведущего механизма действия *TUG1* отмечают способность стимулировать экспрессию гена *DUSP6* (dual specificity phosphatase 6) посредством снижения доступности miR-145-5p [56]. Показано, что *TUG1* блокирует экспрессию α SMA (α -smooth muscle actin) и фибронектина-19 и тем самым может ингибировать пролиферацию лёгочных эпителиальных клеток в ответ на стимулы TGF- β 1 [75] и стимулирует экспрессию гена *PTEN* [59].

lncRNA HOTAIR — антисмысловая РНК HOX-транскрипта (HOX transcript antisense RNA). Ген *HOTAIR* локализован в межгенной области генов *HOXC11* и *HOXC12* в кластере HOXC на хромосоме 12 (12q13.13) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100124700] (см. табл. 1), транскрибируется в антисмысловом направлении относительно фланкирующих его генов *HOXC11* и *HOXC12* [76]. Функционирует *HOTAIR* как транскрипционный корепрессор подавляющего экспрессию гена *HOXD* (homeobox D) [77]. Кроме того, в 3'-области гена *HOTAIR* имеется участок, связывающийся с комплексом LSD1 (lysine-specific demethylase 1) и REST (RE1 silencing transcription factor), а также его корепрессора CoREST (REST corepressor 1) [76]. Изменение уровня экспрессии *HOTAIR* в результате систематического воздействия сигаретного дыма приводит к увеличению маркёров эпителиально-мезенхимального перехода (кадгерина 2, виментина) и к развитию системного воспаления [60]. В лёгких пациентов с ХОБЛ и при апоптозе эндотелиальных клеток лёгких, индуцированном воздействием сигаретного дыма, фиксируется повышение экспрессии *HOTAIR* [61].

lncRNA SNHG5 (small nucleolarRNA host gene 5). Ген *SNHG5* локализован на хромосоме 6q14.3, содержит 6 экзонов [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/387066] (см. табл. 1). В качестве ведущих функциональных характеристик lncRNA, относящихся к данной группе, выделяют повышение пролиферативной активности и контроль клеточного цикла, отмечена также aberrantная экспрессия *SNHG5* при онкологических заболеваниях [78]. В исследовании [79] показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается значимое снижение уровня экспрессии *SNHG5*. Этот ген демонстрирует активность в качестве эндогенного конкурента для miR-132 при ХОБЛ, целевой мишенью которой является транскрипт гена *PTEN* [79].

lncRNA FOXD3-AS1 — антисмысловой транскрипт белок-кодирующего гена FOXD3 (forkhead box D3 antisense 1). Ген lncRNA *FOXD3-AS1* локализован на хромосоме 1p31.3 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100996301] (см. табл. 1). Данная lncRNA является важнейшим регулятором сигнальных каскадов широкого спектра физиологических состояний [62]. *FOXD3-AS1* может ускорять апоптоз эпителиальных клеток лёгочной ткани в условиях окислительного стресса, а также выступать в качестве эндогенного конкурента для miR-150, блокируя её цитопротекторную роль [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярный патогенез хронической обструктивной болезни лёгких включает механизмы нарушения регуляции стрессовых реакций, препятствующих клеточному старению, при которых ключевую роль играют сигнальные каскады PI3K/AKT/mTOR, NRF2/KEAP1 и сеть длинных некодирующих РНК (lncRNA). Развитие и прогрессирование хронической обструктивной болезни лёгких могут быть связаны как с активацией экспрессии lncRNAs, так и со снижением их содержания в клетке. Связанные с клеточным старением и окислительным стрессом некодирующие РНК в качестве потенциальных биомаркёров и мишеней для терапии могут стать основой для разработки новой стратегии диагностики и лечения данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00019, <https://rscf.ru/project/23-25-00019/>).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.А. Маркелов — сбор и анализ данных по теме обзора, написание первичного варианта статьи, визуализация, исправление статьи, окончательное утверждение статьи, поданной к публикации; Г.Ф. Кобытина — концепция и дизайн обзора, анализ данных по теме обзора, написание первичного варианта статьи, исправление статьи, финальное редактирование, окончательное утверждение статьи, поданной к публикации; Ю.Г. Азнабаева — сбор и анализ данных по теме обзора (клиническая часть, патогенез, механизмы патогенеза), исправление статьи, окончательное утверждение статьи, поданной к публикации; Ш.Р. Зулкарнеев — сбор и анализ данных по теме обзора (длинные некодирующие РНК, таблица), визуализация, исправление статьи, окончательное утверждение статьи, поданной к публикации; Л.З. Ахмадишина — анализ данных по теме обзора (молекулярно-генетические факторы риска ХОБЛ), исправление статьи, окончательное

утверждение статьи, поданной к публикации; Н.Ш. Загидуллин — концепция исследования, дизайн обзора, координация работы участников, исправление статьи, финальное редактирование, окончательное утверждение статьи, поданной к публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant 23-25-00019, <https://rscf.ru/project/23-25-00019/>).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. V.A. Markelov — collection and analysis of data on the topic of the review, writing the primary version of the article, visualization, correction of the article, final approval of the article submitted for publication; G.F. Korytina — concept and design of the review, analysis of data on the topic of the review, writing the initial version of the article, correction of the article, editing the article, final approval of the article submitted for publication; Yu.G. Aznabaeva — collection and analysis of literary sources (clinical part, pathogenesis, mechanisms of pathogenesis), correction of the article, final approval of the article submitted for publication; Sh.R. Zulkarnееv — collection and analysis of data on the review topic (long non-coding RNAs, table), visualization, correction of the article, final approval of the article submitted for publication; L.Z. Akhmadishina — collection and analysis of literary sources (molecular genetic risk factors for COPD), correction of the article, final approval of the article submitted for publication; N.Sh. Zagidullin — the concept of the study, design of the review, coordination, the correction of the article, editing the article, the final approval of the article submitted for publication. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 3. С. 356–392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [Internet]. [дата обращения: 15.02.2023]. Доступ по ссылке: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
3. Maselli D.J., Bhatt S.P., Anzueto A., et al. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPD Gene Study // Chest. 2019. Vol. 156, N 2. P. 228–238. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.135
4. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: World Health Organization; 2021 [Internet]. [дата обращения: 15.02.2023]. Доступ по ссылке: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

5. Ragland M.F., Benway C.J., Lutz S.M., et al. Genetic advances in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from COPDGene // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200, N 6. P. 677–690. doi: 10.1164/rccm.201808-1455SO
6. Barnes P.J., Baker J., Donnelly L.E. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200, N 5. P. 556–564. doi: 10.1164/rccm.201810-1975TR
7. Kan M., Shumyatcher M., Himes B.E. Using omics approaches to understand pulmonary diseases // *Respir Res*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 149. doi: 10.1186/s12931-017-0631-9
8. Балашенко Н.А., Дромашко С.Е. Длинные некодирующие РНК и их функции // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук*. 2017. № 4. С. 110–119.
9. Kopp F., Mendell J.T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs // *Cell*. 2018. Vol. 172, N 3. P. 393–407. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.011
10. Puvvula P.K. lncRNAs regulatory networks in cellular senescence // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 11. P. 2615. doi: 10.3390/ijms20112615
11. Wu T., Du Y. lncRNAs: from basic research to medical application // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 13, N 3. P. 295–307. doi: 10.7150/ijbs.16968
12. Qu X., Dang X., Wang W., et al. Long noncoding RNAs and mRNA regulation in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mediators Inflamm*. 2018. Vol. 2018, P. 7501851. doi: 10.1155/2018/7501851
13. Poulet C., Njock M.S., Moermans C., et al. Exosomal long non-coding rnas in lung diseases // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 10. P. 3580. doi: 10.3390/ijms21103580
14. Domej W., Oettl K., Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014. Vol. 9. P. 1207–1224. doi: 10.2147/COPD.S51226
15. Choudhury G., MacNee W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions // *COPD*. 2017. Vol. 14, N 1. P. 122–135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948
16. Barnes P.J. Senescence in COPD and its comorbidities // *Annu Rev Physiol*. 2017. Vol. 79. P. 517–539. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314
17. Hughes M.J., McGettrick H.M., Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target // *Eur Respir Rev*. 2020. Vol. 29, N 155. P. 190102. doi: 10.1183/16000617.0102-2019
18. Araya J., Kuwano K. Cellular senescence—an aging hallmark in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis // *Respir Investig*. 2022. Vol. 60, N 1. P. 33–44. doi: 10.1016/j.resinv.2021.09.003
19. Brandsma C.A., de Vries M., Costa R., et al. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? // *Eur Respir Rev*. 2017. Vol. 26, N 146. P. 170073. doi: 10.1183/16000617.0073-2017
20. Alder J.K., Barkauskas C.E., Limjunyawong N., et al. Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015. Vol. 112, N 16. P. 5099–5104. doi: 10.1073/pnas.1504780112
21. Woldhuis R.R., Heijink I.H., van den Berge M., et al. COPD-derived fibroblasts secrete higher levels of senescence-associated secretory phenotype proteins // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 5. P. 508–511. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215114
22. Birch J., Barnes P.J., Passos J.F. Mitochondria, telomeres and cell senescence: Implications for lung ageing and disease // *Pharmacol Ther*. 2018. Vol. 183. P. 34–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.005
23. Birch J., Anderson R.K., Correia-Melo C., et al. DNA damage response at telomeres contributes to lung aging and chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015. Vol. 309, N 10. P. L1124–L1137. doi: 10.1152/ajplung.00293.2015
24. Stanley S.E., Chen J.J., Podlevsky J.D., et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema // *J Clin Invest*. 2015. Vol. 125, N 2. P. 563–570. doi: 10.1172/JCI78554
25. Chen R., Zhang K., Chen H., et al. Telomerase deficiency causes alveolar stem cell senescence-associated low-grade inflammation in lungs // *J Biol Chem*. 2015. Vol. 290, N 52. P. 30813–30829. doi: 10.1074/jbc.M115.681619
26. Müller L., Di Benedetto S., Pawelec G. The immune system and its dysregulation with aging // *Subcell Biochem*. 2019. Vol. 91. P. 21–43. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_2
27. Ersahin T., Tuncbag N., Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway // *Mol Biosyst*. 2015. Vol. 11, N 7. P. 1946–1954. doi: 10.1039/c5mb00101c
28. Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease // *Nature*. 2013. Vol. 493, N 7432. P. 338–345. doi: 10.1038/nature11861
29. Carosi J.M., Fourrier C., Bensalem J., et al. The mTOR-lysosome axis at the centre of ageing // *FEBS Open Bio*. 2022. Vol. 12, N 4. P. 739–757. doi: 10.1002/2211-5463.13347
30. Herranz N., Gallage S., Mellone M., et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype // *Nat Cell Biol*. 2015. Vol. 17, N 9. P. 1205–1217. Corrected and republished from: *Nat. Cell Biol*. 2015. Vol. 17, N 10. P. 1370. doi: 10.1038/ncb3225
31. To Y., Ito K., Kizawa Y., et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 182, N 7. P. 897–904. doi: 10.1164/rccm.200906-0937OC
32. Mitani A., Ito K., Vuppusetty C., et al. Restoration of corticosteroid sensitivity in chronic obstructive pulmonary disease by inhibition of mammalian target of rapamycin // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016. Vol. 193, N 2. P. 143–153. doi: 10.1164/rccm.201503-0593OC
33. Worby C.A., Dixon J.E. PTEN // *Annu Rev Biochem*. 2014. Vol. 83. P. 641–669. doi: 10.1146/annurev-biochem-082411-113907
34. Wang C.H., Wu S.B., Wu Y.T., et al. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging // *Exp Biol Med*. (Maywood). 2013. Vol. 238, N 5. P. 450–460. doi: 10.1177/1535370213493069
35. Djebali S., Davis C.A., Merkel A., et al. Landscape of transcription in human cells // *Nature*. 2012. Vol. 489, N 7414. P. 101–108. doi: 10.1038/nature11233
36. Mattick J.S., Amaral P.P., Carninci P., et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023. Vol. 24, N 6. P. 430–447. doi: 10.1038/s41580-022-00566-8
37. Dahariya S., Paddibhatla I., Kumar S., et al. Long non-coding RNA: classification, biogenesis and functions in blood cells // *Mol Immunol*. 2019. Vol. 112. P. 82–92. doi: 10.1016/j.molimm.2019.04.011

- 38.** Nojima T., Proudfoot N.J. Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022. Vol. 23, N 6. P. 389–406. doi: 10.1038/s41580-021-00447-6
- 39.** Derrien T., Johnson R., Bussotti G., et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression // *Genome Res.* 2012. Vol. 22, N 9. P. 1775–1789. doi: 10.1101/gr.132159.111
- 40.** Jarroux J., Morillon A., Pinskaya M. History, discovery, and classification of lncRNAs // *Adv Exp Med Biol.* 2017. Vol. 1008. P. 1–46. doi: 10.1007/978-981-10-5203-3_1
- 41.** Bridges M.C., Daulagala A.C., Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function // *J Cell Biol.* 2021. Vol. 220, N 2. P. e202009045. doi: 10.1083/jcb.202009045
- 42.** Statello L., Guo C.J., Chen L.L., Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021. Vol. 22, N 2. P. 96–118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9
- 43.** Deforges J., Reis R.S., Jacquet P., et al. Control of cognate sense mRNA translation by cis-natural antisense RNAs // *Plant Physiol.* 2019. Vol. 180, N 1. P. 305–322. doi: 10.1104/pp.19.00043
- 44.** Pisignano G., Lodomery M. Epigenetic regulation of alternative splicing: how lncRNAs tailor the message // *Noncoding RNA.* 2021. Vol. 7, N 1. P. 21. doi: 10.3390/ncrna7010021
- 45.** Li C., Ni Y.Q., Xu H., et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases // *Signal Transduct Target Ther.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 383. doi: 10.1038/s41392-021-00779-x
- 46.** Lei Y., Guo W., Chen B., et al. Tumor-released lncRNA H19 promotes gefitinib resistance via packaging into exosomes in non-small cell lung cancer // *Oncol Rep.* 2018. Vol. 40, N 6. P. 3438–3446. doi: 10.3892/or.2018.6762
- 47.** Zhang R., Xia Y., Wang Z., et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. Vol. 490, N 2. P. 406–414. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.055
- 48.** Zhang C., Xu L., Deng G., et al. Exosomal HOTAIR promotes proliferation, migration and invasion of lung cancer by sponging miR-203 // *Sci China Life Sci.* 2020. Vol. 63, N 8. P. 1265–1268. doi: 10.1007/s11427-019-1579-x
- 49.** Loganathan T., Doss C.G.P. Non-coding RNAs in human health and disease: potential function as biomarkers and therapeutic targets // *Funct Genomics.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 33. doi: 10.1007/s10142-022-00947-4
- 50.** Devadoss D., Long C., Langley R.J., et al. Long noncoding transcriptome in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019. Vol. 61, N 6. P. 678–688. doi: 10.1165/rcmb.2019-0184TR
- 51.** Wang X., Shen C., Zhu J., et al. Long noncoding RNAs in the regulation of oxidative stress // *Oxid Med Cell Longev.* 2019. Vol. 2019. P. 1318795. doi: 10.1155/2019/1318795
- 52.** Zeng R., Zhang R., Song X., et al. The long non-coding RNA MALAT1 activates Nrf2 signaling to protect human umbilical vein endothelial cells from hydrogen peroxide // *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. Vol. 45, N 4. P. 2532–2538. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.105
- 53.** Tano K., Onoguchi-Mizutani R., Yeasmin F., et al. Identification of minimal p53 promoter region regulated by MALAT1 in human lung adenocarcinoma cells // *Front Genet.* 2018. Vol. 8, P. 208. doi: 10.3389/fgene.2017.00208
- 54.** Zhang X., He X., Liu Y., et al. MiR-101-3p inhibits the growth and metastasis of non-small cell lung cancer through blocking PI3K/AKT signal pathway by targeting MALAT-1 // *Biomed Pharmacother.* 2017. N 93. P. 1065–1073. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.005
- 55.** Zhao S., Lin C., Yang T., et al. Expression of long non-coding RNA LUCAT1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its potential functions in regulating cigarette smoke extract-induced 16HBE cell proliferation and apoptosis // *J Clin Lab Anal.* 2021. Vol. 35, N 7. P. e23823. doi: 10.1002/jcla.23823
- 56.** Ayesch S., Matouk I., Schneider T., et al. Possible physiological role of H19 RNA // *Mol Carcinog.* 2002. Vol. 35, N 2. P. 63–74. doi: 10.1002/mc.10075
- 57.** Xu J.L., Hua T., Ding J., et al. FOXF2 aggravates the progression of non-small cell lung cancer through targeting lncRNA H19 to downregulate PTEN // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. Vol. 23, N 24. P. 10796–10802. doi: 10.26355/eurrev_201912_19782
- 58.** Che J. Molecular mechanisms of the intracranial aneurysms and their association with the long noncoding ribonucleic acid ANRIL — a review of literature // *Neurol India.* 2017. Vol. 65, N 4. P. 718–728. doi: 10.4103/neuroindia.NI_1074_15
- 59.** Guo S., Zhang L., Zhang Y., et al. Long non-coding RNA TUG1 enhances chemosensitivity in non-small cell lung cancer by impairing microRNA-221-dependent PTEN inhibition // *Aging (Albany NY).* 2019. Vol. 11, N 18. P. 7553–7569. doi: 10.18632/aging.102271
- 60.** Xia H., Xue J., Xu H., et al. Andrographolide antagonizes the cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition and pulmonary dysfunction through anti-inflammatory inhibiting HOTAIR // *Toxicology.* 2019. N 422. P. 84–94. doi: 10.1016/j.tox.2019.05.009
- 61.** Dai Z., Liu X., Zeng H., Chen Y. Long noncoding RNA HOTAIR facilitates pulmonary vascular endothelial cell apoptosis via DNMT1 mediated hypermethylation of Bcl-2 promoter in COPD // *Respir Res.* 2022. Vol. 23, N 1. P. 356. doi: 10.1186/s12931-022-02234-z
- 62.** Yao Q., Zhang X., Chen D. Emerging roles and mechanisms of lncRNA FOXD3-AS1 in human diseases // *Front Oncol.* 2022. N 12. P. 848296. doi: 10.3389/fonc.2022.848296
- 63.** Zhang D., Lee H., Haspel J.A., Jin Y. Long noncoding RNA FOXD3-AS1 regulates oxidative stress-induced apoptosis via sponging microRNA-150 // *FASEB J.* 2017. Vol. 31, N 10. P. 4472–4481. doi: 10.1096/fj.201700091R
- 64.** Ghafouri-Fard S., Esmaeili M., Taheri M. H19 lncRNA: roles in tumorigenesis // *Biomed Pharmacother.* 2020. Vol. 123. P. 109774. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109774
- 65.** Zhang E., Li W., Yin D., et al. c-Myc-regulated long non-coding RNA H19 indicates a poor prognosis and affects cell proliferation in non-small-cell lung cancer // *Tumour Biol.* 2016. Vol. 37, N 3. P. 4007–4015. Corrected and republished from: *Tumour Biol.* 2016. Vol. 37, N 4. P. 5653. doi: 10.1007/s13277-015-4185-5
- 66.** Cai B., Ma W., Bi C., et al. Long noncoding RNA H19 mediates melatonin inhibition of premature senescence of c-kit(+) cardiac progenitor cells by promoting miR-675 // *J Pineal Res.* 2016. Vol. 61, N 1. P. 82–95. doi: 10.1111/jpi.12331
- 67.** Borensztein M., Monnier P., Court F., et al. MyoD and H19-Igf2 locus interactions are required for diaphragm formation in the mouse // *Development.* 2013. Vol. 140, N 6. P. 1231–1239. doi: 10.1242/dev.084665
- 68.** Shahdoust M., Hajizadeh E., Mozdarani H., Chehrei A. Finding genes discriminating smokers from non-smokers by applying

a growing self-organizing clustering method to large airway epithelium cell microarray data // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013. Vol. 14, N 1. P. 111–116. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.1.111

69. Kong Y., Hsieh C.H., Alonso L.C. ANRIL: a lncRNA at the CDKN2A/B locus with roles in cancer and metabolic disease // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 405. doi: 10.3389/fendo.2018.00405

70. Cunningham M.S., Santibanez Koref M., Mayosi B.M., et al. Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression // *PLoS Genet*. 2010. Vol. 6, N 4. P. e1000899. doi: 10.1371/journal.pgen.1000899

71. Ge J., Geng S., Jiang H. Long noncoding RNAs antisense noncoding RNA in the INK4 locus (ANRIL) correlates with lower acute exacerbation risk, decreased inflammatory cytokines, and mild GOLD stage in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J Clin Lab Anal*. 2019. Vol. 33, N 2. P. e22678. doi: 10.1002/jcla.22678

72. Khalil A.M., Guttman M., Huarte M., et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. Vol. 106, N 28. P. 11667–11672. doi: 10.1073/pnas.0904715106

73. Li T., Liu Y., Xiao H., Xu G. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis in human breast cancer // *Breast Cancer*. 2017. Vol. 24, N 4. P. 535–543. doi: 10.1007/s12282-016-0736-x

74. Gu W., Yuan Y., Wang L., et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes airway remodelling by suppressing the miR-145-5p/DUSP6 axis in cigarette smoke-induced COPD // *J Cell Mol Med*. 2019. Vol. 23, N 11. P. 7200–7209. doi: 10.1111/jcmm.14389

75. Tang W., Shen Z., Guo J., Sun S. Screening of long non-coding RNA and TUG1 inhibits proliferation with TGF- β induction in patients with COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016. N 11. P. 2951–2964. doi: 10.2147/COPD.S109570

76. Wu L., Murat P., Matak-Vinkovic D., et al. Binding interactions between long noncoding RNA HOTAIR and PRC2 proteins // *Biochemistry*. 2013. Vol. 52, N 52. P. 9519–9527. doi: 10.1021/bi401085h

77. Rinn J.L., Kertesz M., Wang J.K., et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs // *Cell*. 2007. Vol. 129, N 7. P. 1311–1323. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.022

78. Zimta A.A., Tigu A.B., Braicu C., et al. An emerging class of long non-coding RNA with oncogenic role arises from the snoRNA host genes // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. P. 389. doi: 10.3389/fonc.2020.00389

79. Shen Q., Zheng J., Wang X., et al. lncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD // *Biomed Pharmacother*. 2020. N 126. P. 110016. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110016

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal Guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 report [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

3. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, et al. Clinical epidemiology of COPD: insights from 10 years of the COPD gene study. *Chest*. 2019;156(2):228–238. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.135

4. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: World Health Organization; 2021 [internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

5. Ragland MF, Benway CJ, Lutz SM, et al. Genetic advances in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from COPD gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):677–690. doi: 10.1164/rccm.201808-1455SO

6. Barnes PJ, Baker J, Donnelly LE. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):556–564. doi:10.1164/rccm.201810-1975TR

7. Kan M, Shumyatcher M, Himes BE. Using omics approaches to understand pulmonary diseases. *Respir Res*. 2017;18(1):149. doi: 10.1186/s12931-017-0631-9

8. Balashenko NA, Dromashko SE. Long non-coding RNAs and their functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*. 2017;4:110–119. (In Russ).

9. Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*. 2018;172(3):393–407. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.011

10. Puvvula PK. lncRNAs regulatory networks in cellular senescence. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2615. doi: 10.3390/ijms20112615

11. Wu T, Du Y. lncRNAs: from basic research to medical application. *Int J Biol Sci*. 2017;13(3):295–307. doi: 10.7150/ijbs.16968

12. Qu X, Dang X, Wang W, et al. Long noncoding RNAs and mRNA regulation in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7501851. doi: 10.1155/2018/7501851

13. Poulet C, Njock MS, Moermans C, et al. Exosomal long non-coding RNAs in lung diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3580. doi: 10.3390/ijms21103580

14. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1207–1224. doi: 10.2147/COPD.S51226

15. Choudhury G, MacNee W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD*. 2017;14(1):122–135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948

16. Barnes PJ. Senescence in COPD and its comorbidities. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:517–539. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314

17. Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190102. doi: 10.1183/16000617.0102-2019

18. Araya J, Kuwano K. Cellular senescence-an aging hallmark in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *Respir Invest*. 2022;60(1):33–44. doi: 10.1016/j.resinv.2021.09.003

19. Brandsma CA, de Vries M, Costa R, et al. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170073. doi: 10.1183/16000617.0073-2017

20. Alder JK, Barkauskas CE, Limjunyawong N, et al. Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(16):5099–5104. doi: 10.1073/pnas.1504780112
21. Woldhuis RR, Heijink IH, van den Berge M, et al. COPD-derived fibroblasts secrete higher levels of senescence-associated secretory phenotype proteins. *Thorax*. 2021;76(5):508–511. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215114
22. Birch J, Barnes PJ, Passos JF. Mitochondria, telomeres and cell senescence: Implications for lung ageing and disease. *Pharmacol Ther*. 2018;183:34–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.005
23. Birch J, Anderson RK, Correia-Melo C, et al. DNA damage response at telomeres contributes to lung aging and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(10):L1124–L1137. doi: 10.1152/ajplung.00293.2015
24. Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD, et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest*. 2015;125(2):563–570. doi: 10.1172/JCI78554
25. Chen R, Zhang K, Chen H, et al. Telomerase deficiency causes alveolar stem cell senescence-associated low-grade inflammation in lungs. *J Biol Chem*. 2015;290(52):30813–30829. doi: 10.1074/jbc.M115.681619
26. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The immune system and its dysregulation with aging. *Subcell Biochem*. 2019;91:21–43. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_2
27. Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst*. 2015;11(7):1946–1954. doi: 10.1039/c5mb00101c
28. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013;493(7432):338–345. doi: 10.1038/nature11861
29. Carosi JM, Fourrier C, Bensalem J, Sargeant TJ. The mTOR-lysosome axis at the centre of ageing. *FEBS Open Bio*. 2022;12(4):739–757. doi: 10.1002/2211-5463.13347
30. Herranz N, Gallage S, Mellone M, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype. *Nat Cell Biol*. 2015;17(9):1205–1217. Corrected and republished from: *Nat Cell Biol*. 2015;17(10):1370. doi: 10.1038/ncb3225
31. To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):897–904. doi: 10.1164/rccm.200906-0937OC
32. Mitani A, Ito K, Vuppusetty C, et al. Restoration of corticosteroid sensitivity in chronic obstructive pulmonary disease by inhibition of mammalian target of rapamycin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):143–153. doi: 10.1164/rccm.201503-0593OC
33. Worby CA, Dixon JE. PTEN. *Annu Rev Biochem*. 2014;83:641–669. doi: 10.1146/annurev-biochem-082411-113907
34. Wang CH, Wu SB, Wu YT, et al. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013;238(5):450–460. doi: 10.1177/1535370213493069
35. Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489(7414):101–108. doi: 10.1038/nature11233
36. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(6):430–447. doi: 10.1038/s41580-022-00566-8
37. Dahariya S, Paddibhatla I, Kumar S, et al. Long non-coding RNA: classification, biogenesis and functions in blood cells. *Mol Immunol*. 2019;112:82–92. doi: 10.1016/j.molimm.2019.04.011
38. Nojima T, Proudfoot NJ. Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(6):389–406. doi: 10.1038/s41580-021-00447-6
39. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*. 2012;22(9):1775–1789. doi: 10.1101/gr.132159.111
40. Jarroux J, Morillon A, Pinskaya M. History, discovery, and classification of lncRNAs. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1008:1–46. doi: 10.1007/978-981-10-5203-3_1
41. Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol*. 2021;220(2):e202009045. doi: 10.1083/jcb.202009045
42. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):96–118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9
43. Deforges J, Reis RS, Jacquet P, et al. Control of cognate sense mRNA translation by cis-natural antisense RNAs. *Plant Physiol*. 2019;180(1):305–322. doi: 10.1104/pp.19.00043
44. Pisignano G, Ladomery M. Epigenetic regulation of alternative splicing: how lncRNAs tailor the message. *Noncoding RNA*. 2021;7(1):21. doi: 10.3390/ncrna7010021
45. Li C, Ni YQ, Xu H, et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):383. doi: 10.1038/s41392-021-00779-x
46. Lei Y, Guo W, Chen B, et al. Tumor-released lncRNA H19 promotes gefitinib resistance via packaging into exosomes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3438–3446. doi: 10.3892/or.2018.6762
47. Zhang R, Xia Y, Wang Z, et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490(2):406–414. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.055
48. Zhang C, Xu L, Deng G, et al. Exosomal HOTAIR promotes proliferation, migration and invasion of lung cancer by sponging miR-203. *Sci China Life Sci*. 2020;63(8):1265–1268. doi: 10.1007/s11427-019-1579-x
49. Loganathan T, Doss C GP. Non-coding RNAs in human health and disease: potential function as biomarkers and therapeutic targets. *Funct Integr Genomics*. 2023;23(1):33. doi: 10.1007/s10142-022-00947-4
50. Devadoss D, Long C, Langley RJ, et al. Long noncoding transcriptome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(6):678–688. doi: 10.1165/rcmb.2019-0184TR
51. Wang X, Shen C, Zhu J, et al. Long noncoding RNAs in the regulation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1318795. doi: 10.1155/2019/1318795
52. Zeng R, Zhang R, Song X, et al. The long non-coding RNA MALAT1 activates Nrf2 signaling to protect human umbilical vein endothelial cells from hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(4):2532–2538. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.105
53. Tano K, Onoguchi-Mizutani R, Yeasmin F, et al. Identification of minimal p53 promoter region regulated by MALAT1 in human

- lung adenocarcinoma cells. *Front Genet.* 2018;8:208. doi: 10.3389/fgene.2017.00208
54. Zhang X, He X, Liu Y, et al. MiR-101-3p inhibits the growth and metastasis of non-small cell lung cancer through blocking PI3K/AKT signal pathway by targeting MALAT-1. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:1065–1073. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.005
55. Zhao S, Lin C, Yang T, et al. Expression of long non-coding RNA LUCAT1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its potential functions in regulating cigarette smoke extract-induced 16HBE cell proliferation and apoptosis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(7):e23823. doi: 10.1002/jcla.23823
56. Ayesh S, Matouk I, Schneider T, et al. Possible physiological role of H19 RNA. *Mol Carcinog.* 2002;35(2):63–74. doi: 10.1002/mc.10075
57. Xu JL, Hua T, Ding J, et al. FOXF2 aggravates the progression of non-small cell lung cancer through targeting lncRNA H19 to downregulate PTEN. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(24):10796–10802. doi: 10.26355/eurrev_201912_19782
58. Che J. Molecular mechanisms of the intracranial aneurysms and their association with the long noncoding ribonucleic acid ANRIL — a review of literature. *Neurol India.* 2017;65(4):718–728. doi: 10.4103/neuroindia.NI_1074_15
59. Guo S, Zhang L, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA TUG1 enhances chemosensitivity in non-small cell lung cancer by impairing microRNA-221-dependent PTEN inhibition. *Aging (Albany NY).* 2019;11(18):7553–7569. doi: 10.18632/aging.102271
60. Xia H, Xue J, Xu H, et al. Andrographolide antagonizes the cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition and pulmonary dysfunction through anti-inflammatory inhibiting HOTAIR. *Toxicology.* 2019;422:84–94. doi: 10.1016/j.tox.2019.05.009
61. Dai Z, Liu X, Zeng H, Chen Y. Long noncoding RNA HOTAIR facilitates pulmonary vascular endothelial cell apoptosis via DNMT1 mediated hypermethylation of Bcl-2 promoter in COPD. *Respir Res.* 2022;23(1):356. doi: 10.1186/s12931-022-02234-z
62. Yao Q, Zhang X, Chen D. Emerging roles and mechanisms of lncRNA FOXD3-AS1 in human diseases. *Front Oncol.* 2022;12:848296. doi: 10.3389/fonc.2022.848296
63. Zhang D, Lee H, Haspel JA, Jin Y. Long noncoding RNA FOXD3-AS1 regulates oxidative stress-induced apoptosis via sponging microRNA-150. *FASEB J.* 2017;31(10):4472–4481. doi: 10.1096/fj.201700091R
64. Ghafouri-Fard S, Esmaili M, Taheri M. H19 lncRNA: roles in tumorigenesis. *Biomed Pharmacother.* 2020;123:109774. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109774
65. Zhang E, Li W, Yin D, et al. c-Myc-regulated long non-coding RNA H19 indicates a poor prognosis and affects cell proliferation in non-small-cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2016;37(3):4007–4015. Corrected and republished from: *Tumour Biol.* 2016;37(4):5653. doi: 10.1007/s13277-015-4185-5
66. Cai B, Ma W, Bi C, et al. Long noncoding RNA H19 mediates melatonin inhibition of premature senescence of c-kit(+) cardiac progenitor cells by promoting miR-675. *J Pineal Res.* 2016;61(1):82–95. doi: 10.1111/jpi.12331
67. Borensztein M, Monnier P, Court F, et al. Myod and H19-Igf2 locus interactions are required for diaphragm formation in the mouse. *Development.* 2013;140(6):1231–1239. doi: 10.1242/dev.084665
68. Shahdoust M, Hajizadeh E, Mozdarani H, Chehrei A. Finding genes discriminating smokers from non-smokers by applying a growing self-organizing clustering method to large airway epithelium cell microarray data. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(1):111–116. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.1.111
69. Kong Y, Hsieh CH, Alonso LC. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B locus with roles in cancer and metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:405. doi: 10.3389/fendo.2018.00405
70. Cunnington MS, Santibanez Koref M, Mayosi BM, et al. Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression. *PLoS Genet.* 2010;6(4):e1000899. doi: 10.1371/journal.pgen.1000899
71. Ge J, Geng S, Jiang H. Long noncoding RNAs antisense noncoding RNA in the INK4 locus (ANRIL) correlates with lower acute exacerbation risk, decreased inflammatory cytokines, and mild GOLD stage in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(2):e22678. doi: 10.1002/jcla.22678
72. Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(28):11667–11672. doi: 10.1073/pnas.0904715106
73. Li T, Liu Y, Xiao H, Xu G. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis in human breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(4):535–543. doi: 10.1007/s12282-016-0736-x
74. Gu W, Yuan Y, Wang L, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes airway remodelling by suppressing the miR-145-5p/DUSP6 axis in cigarette smoke-induced COPD. *J Cell Mol Med.* 2019;23(11):7200–7209. doi: 10.1111/jcmm.14389
75. Tang W, Shen Z, Guo J, Sun S. Screening of long non-coding RNA and TUG1 inhibits proliferation with TGF- β induction in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2951–2964. doi: 10.2147/COPD.S109570
76. Wu L, Murat P, Matak-Vinkovic D, et al. Binding interactions between long noncoding RNA HOTAIR and PRC2 proteins. *Biochemistry.* 2013;52(52):9519–9527. doi: 10.1021/bi401085h
77. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell.* 2007;129(7):1311–1323. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.022
78. Zimta AA, Tigu AB, Braicu C, et al. An emerging class of long non-coding RNA With oncogenic role arises from the snoRNA host genes. *Front Oncol.* 2020;10:389. doi: 10.3389/fonc.2020.00389
79. Shen Q, Zheng J, Wang X, et al. lncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD. *Biomed Pharmacother.* 2020;126:110016. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110016

ОБ АВТОРАХ

* **Корытина Гульназ Фаритовна**, д.б.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 450054, Республика
Башкортостан, Уфа, пр-т Октября, д. 71;
ORCID: 0000-0002-1695-5173;
eLibrary SPIN: 1200-2906;
e-mail: Guly_kory@mail.ru

Маркелов Виталий Андреевич, аспирант;
ORCID: 0000-0002-0663-7219;
eLibrary SPIN: 6066-8277;
e-mail: marckelow.vitalick2017@yandex.ru

Азнабаева Юлия Геннадиевна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-1518-774X;
eLibrary SPIN: 7771-8991;
e-mail: 3251251@gmail.com

Зулкарнеев Шамиль Рустэмович, студент;
ORCID: 0000-0001-6522-8530;
eLibrary SPIN: 2155-1087;
e-mail: zulkarneev.shamil@gmail.com

Ахмадишина Лейсан Зинуровна, к.б.н.;
ORCID: 0000-0003-0043-5090;
eLibrary SPIN: 7510-6812;
e-mail: Lakhmadishina@gmail.org

Загидуллин Науфаль Шамилевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-2386-6707;
eLibrary SPIN: 5910-1156;
e-mail: znaufal@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Gulnaz F. Korytina**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor;
address: 71 Oktyabrya avenue, 450054 Ufa,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-1695-5173;
eLibrary SPIN: 1200-2906;
e-mail: Guly_kory@mail.ru

Vitaliy A. Markelov, PhD, Student;
ORCID: 0000-0002-0663-7219;
eLibrary SPIN: 6066-8277;
e-mail: marckelow.vitalick2017@yandex.ru

Yulia G. Aznabaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-1518-774X;
eLibrary SPIN: 7771-8991;
e-mail: 3251251@gmail.com

Shamil R. Zulkarneev, Student;
ORCID: 0000-0001-6522-8530;
eLibrary SPIN: 2155-1087;
e-mail: zulkarneev.shamil@gmail.com

Leysan Z. Akhmadishina, Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0003-0043-5090;
eLibrary SPIN: 7510-6812;
e-mail: Lakhmadishina@gmail.org

Naufal Sh. Zagidullin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-2386-6707;
eLibrary SPIN: 5910-1156;
e-mail: znaufal@mail.ru