



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

№79/2022

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.1

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 24 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
- Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
- Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
- Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
- Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
- Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
- Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
- Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
- Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
- Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
- Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
- Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
- Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
- Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
- Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
- Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
- Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
- Chan Jiang (Peking University, China) and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>

CONTENT

ARCHITECTURE

Griffen L., Tytova O.

ON THE QUESTION OF THE STRUCTURE OF
MONUMENT SCIENCE3

BIOLOGICAL SCIENCES

Fattakhov R., Bui Thi Than Nga., Uslamina I.

INFECTION OF FISH WITH *CLONORCHIS SINENSIS*
LARVAE IN WATER BODIES OF NORTH VIETNAM8

CHEMICAL SCIENCES

Alikulov R., Atamuratova D., Khaitov B.

HOMOAPORPHIN AND HOMOPROAPORPHIN BASES
COLCHICUM AND MERENDERA13

Mamedova X., Ibrahimova M.,

Kadirli V., Ismailova J.
PREPARATION OF POLYCYCLIC GLYCERIDES.....36

MEDICAL SCIENCES

*Alikulova D., Razikova I.,
Mirpaizieva M., Abdullaeva B.*

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF
PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA41

Krasilnikova N.

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTION COMPLEX DRUG
OF «KARTULEX»44

Krasilnikova N.

STUDY OF THE TOXICITY OF KARTULEX IN A 3-MONTH
CHRONIC EXPERIMENT ON RATS48

Chaikina K., Nazarova D.

IMPACT OF SARS COV-2 ON THE RESPIRATORY
SYSTEM.....54

*Ali Mahammad Ali,
Prokopyev N., Semizorov E.*

THE VOLUME OF WATER IN THE BODY OF THE
YOUTHS OF THE SYRIAN NATIONAL ROAD RACING
TEAM AT THE PRE-COMPETITION STAGE OF THE
TRAINING PROCESS59

*Yakovleva O., Doroshkevych I., Zhamba A.,
Hoina-Kardasevich O., Shcherbeniuk N.*

DYSFUNCTIONS OF TELOMERES AS A GENETIC
MARKER OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES63

DYSFUNCTIONS OF TELOMERES AS A GENETIC MARKER OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES**Yakovleva O.,***MD, professor, Head of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia***Doroshkevych I.,***PhD, associate professor of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia***Zhamba A.,***PhD, associate professor of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia***Hoina-Kardasevich O.,***post-graduate student of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia***Shcherbeniuk N.***PhD, assistant of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia***ДИСФУНКЦИИ ТЕЛОМЕР – КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ****Яковлева О.,***д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармации и клинической фармакологии,
Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова***Дорошкевич И.,***к. мед. н., доцент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова***Жамба А.,***к. мед. н., доцент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова***Гойна-Кардасевич О.,***аспирант кафедры клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова***Щербенюк Н.***к. мед. н., ассистент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова***Abstract**

The aim of our study was to summarize information about the role of telomeres and telomerases in international scientific publications, at interstitial lung diseases, their pathogenetic and genetic background. The publications about the relationship of genetic polymorphism of telomere and telomerase formation and their consequences for differential diagnosis and prognosis of interstitial lung diseases were studied. Among the variants of genetic mutations of telomeres, changes have been described: RTEL1 - the regulator of telomere elongation helicase, PARN (poly A) - specific RNase, NAF1 - nuclear assembly factor - ribonucleoprotein, DKC1 - pseudouridine synthase dyskerin 1, TINF2 - nuclear factor 2 interacting with TERC. The relationship between age aspects and different variants of telomerase mutations has been shown: for example, with the TERT mutation, the prevalence of interstitial lung diseases after 60 years reached 60%, on the contrary, the TERC mutation carriage was associated with earlier (about 51 years) lung fibrosis, while it was associated with TERT for 58, RTEL1 for 60 and PARN for 65 years.

Genetic polymorphism of telomere and telomerase formation in interstitial lung diseases can be used for the diagnosis and prognosis of these diseases. Genetic analysis may contribute to future perspective developments in pharmacological correction technologies.

Аннотация

Целью нашего исследования было обобщить информационные материалы о роли теломер и теломераз в международных научных публикациях, при интерстициальных болезнях легких, их патогенетических и генетических предпосылках. Изучены публикации, касающиеся связи генетического полиморфизма формирования теломер и теломераз, и их последствий для дифференциальной диагностики и прогноза интерстициальных болезней легких. Среди вариантов генетических мутаций теломер описаны изменения: RTEL1 – регулятора геликазы удлинения теломер, PARN (поли А) – специфическая РНКазы, NAF1 – фактор ядерной сборки – рибонуклеопротеин, DKC1 – дискерин псевдоуридинсинтазы 1, TINF2 – ядерный

фактор 2, взаимодействующий с TERT1. Показана связь возрастных аспектов с различными вариантами мутаций теломераз: так, при носительстве мутации TERT распространенность интерстициальных болезней легких после 60 лет достигала 60%, наоборот, носительство мутации TERC ассоциировалось с более ранним (около 51 года) фиброзом легких, в то время как он был связан с TERT для 58 лет, RTEL1 – для 60 лет и PARN – для 65 лет.

Генетический полиморфизм формирования теломер и теломераз при интерстициальных болезнях легких может быть использован для диагностики и прогноза этих заболеваний. Генетический анализ может способствовать будущим перспективным разработкам технологий фармакологической их коррекции.

Keywords: telomeres, telomerase, genetic polymorphism, interstitial lung diseases.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, генетический полиморфизм, интерстициальные болезни легких.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) рассматриваются как ряд гетерогенных процессов, часто в комбинации с коморбидной сердечно-сосудистой, ревматической патологией. Известные клинические синдромы при разных вариантах ИБЛ мало отличаются, что и составляет трудности для их дифференциальной диагностики, этиологии и прогноза: они представлены одышкой, кашлем, признаками воспаления, нарушениями газообменной функции и прогрессирующей дыхательной недостаточностью [8]. Несмотря на растущее количество исследований патогенеза идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и одновременное увеличение количества клинических испытаний, посвященных этому заболеванию, ИЛФ по-прежнему характеризуется очень неутешительным показателем выживаемости и во многом остается клинической и терапевтической дилеммой. Согласно общепринятой патогенетической гипотезе, неизвестные средовые и / или профессиональные факторы, курение, вирусная инфекция или даже тракционное повреждение периферического легкого могут вызвать у восприимчивых людей хроническое повреждение альвеолярного эпителия с последующим неуправляемым фиброзом [35].

Возрастающие доказательства генетических рисков при этой клинической однородности становятся наиболее оправданными научными поисками, которые могут дополнить и воспроизвести механизмы скрытых отличий между вариантами подобных проявлений легочной патологии. Поэтому генетика ИБЛ успешно развивается и сопровождается потоком новейших публикаций, подтверждающих, что именно генетические факторы способствуют развитию ИБЛ [8].

Наиболее интересным аспектом генетической информации следует считать понимание роли теломер в этиологии, прогнозе, семейной кооперации, ответам на фармакотерапию не только ИБЛ, но и ряда других генетически обусловленных коморбидных процессов. Однако новые технологии генетического консультирования и ограниченное число наблюдений еще требуют углубленного анализа и подтверждения в проспективных исследованиях, которые было бы возможно использовать для целевой терапии.

Цель исследования: Обобщить информационные материалы о роли теломер и теломераз в

международных научных публикациях, при интерстициальных болезнях легких, их патогенетических и генетических предпосылках.

Материалы и методы. Изучены публикации, касающиеся связи генетического полиморфизма формирования теломер и теломераз, и их последствий для дифференциальной диагностики и прогноза интерстициальных болезней легких.

Результаты и обсуждение. Теломеры представляют собой конечные участки хромосом, содержат от 2 тысяч до 20 пар тысяч оснований, т.е. области некодирующих повторяющихся нуклеотидных последовательностей (TTAGGG), они защищают хромосомы от слияния с соседними хромосомами и от разрушения при митозах. Их взаимодействие обязательно с ферментами – комплексом теломераз, белками и РНК, которые добавляют эти нуклеотидные последовательности к концам хромосом, необходимые для нормальных функций и сохранности теломер. Укорочение теломер при каждом делении клеток компенсируется функцией фермента теломеразой, которая сохраняет длину теломер, через достраивание теломерных повторов ДНК, поэтому теломеразы рассматривают как рибонуклеопротеидный комплекс [2].

Спектр описанной взаимосвязи теломер и фермента может меняться из-за обусловленных в этой системе генных мутаций, он постоянно дополняется и углубляется, так что возникает потребность в новой терминологии: предлагается понятие «заболевание теломер», «теломеропатия», «синдром коротких теломер», пока без четких согласований этих названий.

В комплексе теломераз включаются многие компоненты, необходимые для их нормальной функции. Наиболее частыми отклонениями от физиологической нормы считаются укорочения теломер, ассоциирующиеся со многими заболеваниями. Уточнение роли теломераз сопряжено с рядом трудностей: низкий уровень в клетке, сложности получения компонентов и др., хотя уже к 2010 году было опубликовано более 10 тысяч статей этого поиска. Тем более, что в структуре фермента (теломеразной обратной транскриптазы – TERT) описаны 4 функциональных домена, каждый из которых имеет структурные и функциональные отличия [2]. Теломераза синтезируется в цитоплазме и состоит из двух субъединиц, кодируемых разными генами:

TERC (Telomerase RNA component) – матричная теломеразная РНК и TERT, эти 2 субъединицы кодируются разными генами [1].

Среди пациентов с симптомами ИБЛ это новое направление исследований подтверждает его актуальность и значимость [4]. Так, при семейных вариантах интерстициальной пневмонии установлены мутации в разных генах теломер. Например, мутации TERT и TERC были найдены у шестой части среди семей пациентов с легочным фиброзом [6, 34].

Более того, поломки генетического контроля могут иметь место для разных белков и компонентов теломеразного комплекса. Так, среди вариантов генетических мутаций описаны изменения: RTEL1 – регулятора геликазы удлинения теломер [21], PARN (поли А) – специфическая РНКаза [33], NAF1 – фактор ядерной сборки – рибонуклеопротеин [9], DKC1 – дискерин псевдоуридинсинтазы 1 [22], TINF2 – ядерный фактор 2, взаимодействующий с TERC1 [17].

При коморбидных фиброзах легких со сложным синдромом врожденного дискератоза – Dyskeratosis congenita (ДКС) – триаде аномальной пигментации кожи, дистрофии ногтей и лейкоплакии полости рта (хотя возможны и другие сложные сочетания поражения многочисленных систем, органов, костного мозга), именно легочный фиброз (явный в 20% случаев) становится частой распространенной причиной дыхательной недостаточности и смерти. Он мог быть даже доминирующим клиническим признаком семейного ДКС, при мутации TERT, описанной в 2005 году [5]. Однако при легочном фиброзе и мутации TERT классическая триада ДКС может отсутствовать, хотя и имеет место у носителей мутации раннее, до 30 лет, поседение волос [11, 16].

Далее эти авторы [5, 34] описали гетерозиготные мутации TERT и TERC: в мутациях *in vitro* активность теломеразы была снижена, что совпадало с более короткой длиной теломер лейкоцитов крови именно у носителей этих мутаций, против соответствующей возрастной группы пациентов без мутации. Причем генные мутации теломер вызывали развитие семейной интерстициальной пневмонии у 15% больных [5, 34] или легочного фиброза [1].

Рядом авторов [5, 6] также определялась связь непосредственно длины теломер при ассоциации с фиброзом легких [3, 14], при наличии мутаций TERT или TERC. При отсутствии этих мутаций у пациентов с фиброзом легких, представленных пробандами 59 семей с семейной интерстициальной пневмонией (СИП) и у 73 больных идиопатическим легочным фиброзом, все-таки было установлено укорочение теломер у 24% пациентов с СИП и у 23% больных ИЛФ, их длина в лейкоцитах крови была ниже 10%-перцентиля против контрольной группы аналогичного возраста.

В исследованиях Alder et al среди 100 больных ИЛФ (при наличии мутаций TERC всего у одного пациента) при оценке у 62 из них длины теломер в лимфоцитах крови оказалось, что у 97% она короче медианы здоровых контролей, а у 10% также имело

место укорочение длины теломер против первого перцентиля здоровых лиц [3]. Эти же авторы подтвердили наличие теломеропатии – их укорочение при сочетании ДКС с криптогенным циррозом печени на фоне ИЛФ, что отражает возможность коморбидности таких нарушений [3]. Кроме того, поражение печени может быть вирусным или алкогольным, при мутации гена ILD и теломер, с повышением уровней печеночных ферментов у 5-27% [11, 26]. Эти данные позволили считать явной высокую частоту гепатопульмонального синдрома при мутациях генов теломер; при биопсии печени выявлена узловая регенеративная гиперплазия (у 4 больших из 6) [18].

Более того, были найдены ассоциации легочного фиброза и апластической анемии – при высоко прогнозируемом присутствии мутации теломеразы, такие результаты особенно важны для решения прогноза – возможна ли пересадка легких, с хорошим последующим течением. Мутации теломер при фиброзе легких сочетаются с анемией в 17-27% случаев, макроцитозом 24-41% или тромбоцитопенией у 8-54% [11, 15, 26].

Наблюдения полиморфизма гетерозиготных генетических мутаций подтверждены при семейных формах легочного фиброза с различной частотой: для роли TERT около 15%, RTEL1 – 5-10%, PARN – 5%, TERC – около 3%, и реже для мутаций DKC1, NAF1 или TINF2, при связи с теломерами в 1-9% случаев [17, 21, 22, 26, 27], причем мутагенными факторами могут быть и влияние среды.

Показана связь возрастных аспектов с различными вариантами мутаций теломераз: так, при носительстве мутации TERT распространенность ИБЛ после 60 лет достигала 60% [15], наоборот, носительство мутации TERC ассоциировалось с более ранним (около 51 года) фиброзом легких, в то время как он был связан с TERT для 58 лет, RTEL1 – для 60 лет и PARN – для 65 лет [26]. Подтверждена связь и с динамикой легочных функций при спирометрии при мутациях теломеразного комплекса, но эти данные о скорости снижения FVC противоречивы, тем более для редких вариантов мутаций [20]. Лечение даназолом за 2 года характеризовалось стабилизацией диффузионной способности легких или FVC.

Значительную роль может играть оценка прогноза результатов трансплантации легких, в зависимости от мутаций теломер, особенно для длительной коррекции иммуносупрессии или проявлений гематологической токсичности [9, 28]. Среди посттрансплантационных осложнений при коротких теломерах описаны тромбоцитопения, миелодиспластический синдром, острая почечная недостаточность с необходимостью диализа до 50% больных [9, 29], возможно развитие цитомегаловирусной инфекции [28], иммунодефицита или *Pneumocystis jirovecii* [10], вплоть до сниженной выживаемости при мутациях TERT, RTEL1, PARN (описанных среди 262 трансплантаций легкого) [31].

Таким образом, научные публикации свидетельствуют о причинных ассоциациях генетиче-

ских поломок теломераз, с развитием ряда интерстициальных болезней легких и их возможной коморбидности с патологией крови или другими тяжелыми нарушениями.

Другим аспектом уточнения генетических предпосылок развития ИЛФ может быть обсуждение общих механизмов рака и ИЛФ. Среди отличий этого сравнения называют следующие:

- моноклональность раковых клеток, в то время как продуценты фиброза легких – преимущественно миофибробласты в очагах повреждения имеют типичную цитогенетическую гетерогенность;
- проявления метастазирования рака, что отсутствует при ИЛФ;
- преимущественно односторонняя локализация рака легких, хотя ИЛФ двусторонний.

Однако эти параллели Карло Ванчери относит к мифам и доказывает противоположное: ИЛФ и рак связывают общие клеточные и молекулярные aberrации, эпи- и генетические изменения, замедленный апоптоз, извращенный ответ на сигнальную регуляцию, нарушение межклеточных взаимодействий.

Обоснование своей гипотезы Ванчери видит, анализируя ряд научных доказательств несостоятельности противопоставления рака и ИЛФ. Так, фибробласты также инфильтрируют легочную ткань, что отражает их злокачественность, а раковые клетки на разных этапах развития могут быть поликлональными гетерогенными. Для разных вариантов рака степень метастазирования также индивидуальна, также как и двусторонность, метастазы даже могут отсутствовать (десмоидные опухоли). Более доказательной и убедительной в пользу этой гипотезы автор приводит общность биологических маркеров и молекулярных общностей для ИЛФ и рака.

При развитии ИЛФ, как и при раке, нарушены глобальные механизмы метилирования: при гиперметилировании области Thy-1 промотора возникает сниженная экспрессия гликопротеина Thy-1, который в норме экспрессируется фибробластами при ИЛФ в очаге фиброза, а при раке его утрата определяет более агрессивное течение болезни. Перспективно, что фармакологическое угнетение метилирования этого гена может восстановить его экспрессию и соответственно создать условия для лечения ИЛФ.

Еще одним направлением исследований можно считать роль аномальных микроРНК – коротких непротеин-кодирующих нитей, связанных с канцерогенезом, причем доказано, что при ИЛФ сохраняется около 10% их экспрессии. Группы генов микроРНК связаны с фиброзом активацией эпителиально-мезенхимального перехода, апоптозом и внеклеточным матриксом; некоторые из них при ИЛФ повышают экспрессию ТФР- β , и стимулируя их, вызывают порочный круг [23].

Среди вариантов межклеточных взаимодействий важную роль отводят межклеточным каналам, которые соединяют и синхронизируют функции цитоплазмы соседних клеток – эти белковые

каналы называют коннексинами (Cx), они широко представлены в фибробластах, важны для заживления ран. Подавление Cxs приводит к повышению экспрессии ТФР- β , синтезу коллагена, ускорению заживления. Наоборот, подавление Cxs приводит к потере фибробластами контроля над пролиферацией, т.е. к аномальному заживлению или фиброзу. При раке, когда также утрачен контроль над клеточной пролиферацией, имеет место сниженная экспрессия Cxs и потеря межклеточного взаимодействия. Более того, при экспериментальной и клинической карциноме легких его уровни снижены или отсутствуют [12, 25], тем более, что имеет место прямая корреляция между снижением Cx43 и агрессивностью рака [32]. При ИЛФ в фибробластах больных экспрессия Cx43 снижена, как и межклеточное взаимодействие в зоне фиброза фибробластов, что подтверждает схожесть этих процессов.

В процессах инвазии рака его пограничные, краевые клеточные зоны также причастны к неконтролируемой пролиферации миофибробластов, последние синтезируют медиаторы воспаления, но теряют способность к синтезу антифибротического простагландина E2, хотя экспрессируют молекулы, усиливающие инвазивность рака: ламинин, белок теплового шока и фасцин. Кроме того, аномальная пролиферация и миграция базальных клеток бронхов играют важную роль в процессе ремоделирования, характеризующем ИЛФ/СИП. Этот важный морфогенетический путь способен запускать эпителиально-мезенхимальный переход, механизм, участвующий в онтогенетических и метастатических процессах, который также потенциально вовлечен в легочный фиброз [13].

При раке активируются специфические сигнальные системы, общие для ИЛФ и опухоли, например, Wnt/ β -catenin, его активация сопровождается изменениями иммунореактивности, генов циклина-D1 и матрилизина через активацию фиброгенного ТФР- β . Тирозинкиназы – ключевые медиаторы сигнальных систем и их специфические трансмембранные рецепторы участвуют в прогрессировании и метастазировании некоторых раков, они также широко связаны с фиброгенезом и заживлением ран [7, 19]. Повышенные уровни эндотелиального фактора роста и микроРНК обнаружены у больных при ИЛФ. Установлено существенное уменьшение фиброзных процессов при блокаде рецепторов тирозинкиназы, и этот же подход необходимо учитывать при лечении немелкоклеточной карциномы и других раков, как и при клинических испытаниях лечения ИЛФ.

Выводы

1. Генетический полиморфизм формирования теломер и теломераз при интерстициальных болезнях легких может быть использован для диагностики и прогноза этих заболеваний.

2. Генетический анализ может способствовать будущим перспективным разработкам технологий их фармакологической коррекции.

Список литературы:

1. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015, 14(1). С. 70-77. [Drapkin A.N., Shepel' R.N. Telomery i telomeraznyy kompleks. Osnovnyye klinicheskiye proyavleniya geneticheskogo sboya. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015, 14 (1). S. 70-77.]
2. Зверева М.Э., ЩербакOVA Д.М., Донцова О.А. Теломераза: структура, функции и пути регуляторной активности. Успехи биологической химии. 2010, Т. 50. с. 155-202. [Zvereva M.E., Shcherbakova D.M., Dontsova O.A. Telomeraza: struktura, funktsii i puti regulatorynoy aktivnosti. Uspekhi biologicheskoy khimii. 2010, T. 50. s. 155-202.]
3. Alder JK, Chen JJ-L, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: pp. 13051–13056.
4. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012; 13: pp. 693–704.
5. Armanios M, Chen J-L, Chang Y-PC, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: pp. 15960–15964.
6. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: pp. 1317–1326.
7. Beyer C, Distler JH. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: translation of basic research to human disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: pp. 897–904.
8. Borie R, Le Guen P, Ghanem M, et al. The genetics of interstitial lung diseases *Eur Respir Rev* 2019; 28: pp. 190053.
9. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: pp. 538–546.
10. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, et al. Pneumocystosis revealing immunodeficiency secondary to TERC mutation. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701443.
11. Borie R, Tabèze L, Thabut G, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 48: pp. 1721–1731.
12. Cesen-Cummings K, Fernstrom MJ, Malkinson AM, et al. Frequent reduction of gap junctional intercellular communication and connexin43 expression in human and mouse lung carcinoma cells. *Carcinogenesis* 1998; 19: pp. 61–67.
13. Chilosi M, Zamo A, Doglioni C, et al. Migratory marker expression in fibroblast foci of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2006; 7: p. 95.
14. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: pp. 729–737.
15. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010; 5: e10680.
16. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. *Chest* 2011; 140: pp. 753–763.
17. Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T, et al. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita with TINF2 gene mutation. *Eur Respir J* 2013; 42: pp. 1757–1759.
18. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest* 2015; 148: pp. 1019–1026.
19. Hetzel M, Bachem M, Anders D, et al. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung* 2005; 183: pp. 225–237.
20. Justet A, Thabut G, Manali E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in patients carrying telomerase complex mutation. *Eur Respir J* 2018; 51: p. 1701875.
21. Kannengiesser C, Borie R, Menard C, et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 46: pp. 474–485.
22. Kropski JA, Mitchell DB, Markin C, et al. A novel dyskerin (DKC1) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest* 2014; 146: e1–e7.
23. Lovat F, Valeri N, Croce CM. MicroRNAs in the pathogenesis of cancer. *Semin Oncol* 2011; 38: pp. 724–733.
24. Moon DH, Segal M, Boyraz B, et al. Poly(A)-specific ribonuclease (PARN) mediates 3'-end maturation of the telomerase RNA component. *Nat Genet* 2015; 47: pp. 1482–1488.
25. Moore BB, Ballinger MN, White ES, et al. Bleomycin-induced E prostanoind receptor changes alter fibroblast responses to prostaglandin E2. *J Immunol* 2005; 174: pp. 5644–5649.
26. Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48: pp. 1710–1720.
27. Petrovski S, Todd JL, Durham MT, et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: pp. 82–93.
28. Popescu I, Mannem H, Winters SA, et al. Impaired CMV immunity in idiopathic pulmonary fibrosis lung transplant recipients with short telomeres. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 199: pp. 362–376.
29. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 44: pp. 178–187.

30. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Sci Transl Med* 2016; 8: 351ra10.
31. Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, et al. Lung transplant outcomes in pulmonary fibrosis patients with telomere-related gene variants. *Chest* 2019; 156: pp. 477–485.
32. Tang B, Peng ZH, Yu PW, et al. Expression and significance of Cx43 and E-cadherin in gastric cancer and metastatic lymph nodes. *Med Oncol* 2011; 28: pp. 502–508.
33. Teixeira MR, Heim S. Cytogenetic analysis of tumor clonality. *Adv Cancer Res* 2011; 112: pp. 127–149.
34. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: pp. 7552–7557.
35. Vancheri C Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer *Eur Respir Rev* 2013; 22: pp. 265–272.

№79/2022

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.1

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 24 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
- Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
- Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
- Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
- Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
- Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
- Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
- Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
- Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
- Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
- Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
- Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
- Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
- Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
- Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
- Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
- Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
- Chan Jiang (Peking University, China) and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>