DOI: 10.26693/jmbs08.01.056
УДК 616.24-002
Шаповалова А. С.

СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПНЕВМОСКЛЕРОЗУ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

Мета – аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо відомостей про патогенетичні механізми формування пневмосклерозу.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 39 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Результати. Пневмосклероз – це гетерогенна група хронічних, прогресуючих і невиліковних інтерстиціальних захворювань легенів, що характеризуються утворенням рубця та незворотнім руйнуванням легеневої паренхіми і супроводжується порушеннями еластичності та газообміну в патологічно змінених ділянках.

Механізм розвитку пневмосклерозу визначається його першопричинами. Існує 3 відмінних патологічних моделі легеневого фіброзу: звичайна інтерстиціальна пневмонія, фіброзна неспецифічна інтерстиціальна пневмонія та фіброз дихальних шляхів. Їх морфологічні відмінності базуються на розподілі фіброзу (дифузний або плямистий) та анатомічному розташуванні.

Розвиток легеневого фіброзу в більшості випадків є наслідком попереднього гострого запалення легенів, викликаного різними етіологічними чинниками, що при невчасно розпочатому або неправильно підібраному лікуванні викликає розростання фіброзної тканини в легенях.

Вважають, що появу і подальше прогресування легеневого фіброзу можна віднести до репаративних процесів після повторних ушкоджень альвеолярних епітеліальних клітин (АЕК) у відповідь на різні подразники, в тому числі на ушкодження. Втрата функції або зменшення кількості альвеолярних епітеліальних клітин може призвести до неправильного відновлення легеневої паренхіми, що може призвести до фіброзу. При пошкодженні АЕК можуть виділяти різні цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту-β1 (TGF-β1), фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) і тромбоцитарний фактор росту (PDGF). Ці цитокіни можуть сприяти проліферації фібробластів.

На додаток до цитокінової відповіді, реакція легень на пошкодження включає стимулювання міофібробластів, які при активації слугують первинною клітиною, що продукує колаген. Це призводить до масового відкладання колагену і в подальшому впливає на нормальну структуру та функцію легеневої тканини.

Заключення. Пневмосклероз – прогресуюче захворювання легень, що призводить до морфофункціональної перебудови легеневої тканини. В ході роботи проаналізовано наявність трьох моделей розвитку фіброзу легеневої тканини. Незважаючи на тривалу історію вивчення та добре висвітлення проблеми у науковій літературі, в даний час механізми формування пневмосклерозу залишаються недостатньо вивченими.

Ключові слова: пневмофіброз, пневмосклероз, пневмонія, механізми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів», № держ. реєстрації 0119U103909.

Вступ. Пневмосклероз – це гетерогенна група хронічних, прогресуючих і невиліковних інтерстиціальних захворювань легенів, що характеризуються утворенням рубця та незворотнім руйнуванням легеневої паренхіми [1-3] і супроводжується порушеннями еластичності та газообміну в патологічно змінених ділянках. Заміщення і розростання сполучної тканини викликає деформацію бронхіального дерева та ущільнення тканини. При розповсюджених процесах легені зменшуються в об'ємі, а обсяг повітря в них знижується. У медичній літературі, як синонім слова «пневмосклероз», можна зустріти іншу назву цієї патології – «пневмофіброз».

Пневмосклероз відноситься до групи хронічних, незворотних і часто смертельних інтерстиціальних захворювань легень, які виникають переважно у людей середнього та похилого віку [4] за відсутності або при недостатній фармакологічній корекції запальних процесів у легенях. Зрештою це призводить до небезпечних для життя структурних та функціональних змін у легеневій тканині [5].

На жаль, патогенез легеневого фіброзу ще недостатньо вивчений і відсутні ефективні терапевтичні засоби його лікування [6], тому важливо з'ясувати патогенез пневмосклерозу та визначити шляхи медикаментозної корекції.

Хоча сучасні методи лікування фіброзних захворювань, зазвичай, націлені на запальну реакцію, оскільки провідною причиною фіброзу є саме запалення [7], накопичуються докази того, що механізми, які керують фіброгенезом, відрізняються від механізмів, які регулюють запалення.

Мета дослідження. Аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо відомостей про патогенетичні механізми формування пневмосклерозу.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 39 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Механізми, що лежать в основі виникнення фіброзу до кінця не з'ясовані. Вважають, що появу і подальше прогресування легеневого фіброзу можна віднести до репаративних процесів після повторних ушкоджень АЕК у відповідь на різні подразники, в тому числі на ушкодження [1, 8]. Ці клітини є важливою групою клітин у паренхімі легенів, які відповідають за багато аспектів регуляції запалення. Вони мають два підтипи: АЕК типу I (АЕК I) і АЕК типу II (АЕК II), що виконують різні функції. АЕК I утворюють простий плоский шар, який зазвичай оточує альвеолярний повітряний простір і бере участь у процесі газообміну. В той же час роль АЕК II більш складна. Вони можуть виробляти сурфактант – білково-ліпідний секрет, який знижує сили поверхневого натягу, що діють на альвеоли. Клітини АЕК II також слугують епітеліальними клітинами-попередниками, які здатні диференціюватися в клітини АЕК I. Втрата функції або зменшення кількості альвеолярних епітеліальних клітин може призвести до неправильного відновлення легеневої паренхіми, що може призвести до фіброзу [9].

При пошкодженні АЕК можуть виділяти різні цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту-β1 (TGF-β1), фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) і тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [10, 11, 12]. Ці цитокіни можуть сприяти накопиченню фібробластів кількома шляхами, наприклад, легенева епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ), проліферація мезенхімальних клітин та рекрутування циклічних фібробластів. Останні дослідження показали тісний взаємозв'язок між ЕМТ та розвитком і прогресуванням легеневого фіброзу [13]. У відповідь на різні подразники АЕК можуть перетворюватися на легеневі фібробласти. При збільшенні кількості легеневих фібробластів, ступінь легеневого фіброзу також посилюється [14]. Попередні дослідження показують, що TGF-β1 є ключовим цитокіном в індукції ЕМТ.

На додаток до цитокінової відповіді, реакція легень на пошкодження включає стимулювання міофібробластів, які при активації слугують первинною клітиною, що продукує колаген. Це призводить до масового відкладення колагену і в подальшому впливає на нормальну структуру та функцію легеневої тканини [15].

Регуляція активації та проліферації міофібробластів є складною процедурою, яка зараз досліджується. Відомо, що існує багато факторів, що сприяють їх диференціюванню, зокрема TGF-β1 через мікроРНК-133а [16] або через кіназу сімейства Src [17].

З'являються дані, що зміни у мітохондріях є критично важливим фактором при багатьох захворюваннях легень, що здатні викликати фіброз. Мітохондрії утворюють взаємозв'язані мережі, які швидко та безперервно змінюють свій розмір, щоб задовольняти потреби клітинного метаболізму. Зміни у мітохондріях можуть приводити до мітохондріальної дисфункції, збільшенню продукції активних форм кисню (АФК), зниженню продукції АТФ та часто викликають внутрішній апоптоз.

Загальновизнано, що при легеневому фіброзі у фібробластах підвищується аеробний гліколіз [18]. Також спостерігаються зміни, особливо в макрофагах легень, в окисненні жирних кислот [19]. Це сприяє профібротичній поляризації.

Хоча більша кількість досліджень була проведена на трьох основних типах клітин (АЕК, макрофагах легень та фібробластах) у розвиток фіброзу можливий вклад інших клітин, таких яких ендотеліальні клітини судин, гладком'язові клітини та фіброцити [20].

Захист АЕК, інгібування ЕМТ, послаблення диференціювання міофібробластів і обмеження відкладення колагену мають вирішальне значення для уповільнення прогресування легеневого фіброзу [21, 22, 23].

Окиснювальний стрес також є однією з причин, що може грати важливу роль у формуванні та прогресуванні легеневого фіброзу. Окиснювальний стрес – це напружений стан через дисбаланс між окиснювальною та антиокиснювальною системами [24]. Коли в організмі надлишкова кількість АФК або недостатня кількість антиоксидантів, це може викликати окиснювальний стрес, який приводить до ушкоджень тканин або клітин [25]. Окиснювальний стрес сприяє некрозу АЕК, індукуючи апоптоз епітеліальних клітин, регулюючи експресію цитокінів та беручи участь в ЕМТ [26, 27, 28]. Більш того, специфічне окисне ушкодження фібробластів легень може затримувати прогресування пневмофіброзу [29].

Для оцінки підозрюваного легеневого фіброзу проводиться біопсія легеневої тканини з її подальшим гістологічним дослідженням. Механізм розвитку пневмосклерозу визначається його першопричинами. Існує 3 відмінних патологічних моделі легеневого фіброзу: звичайна інтерстиціальна пневмонія, фіброзна неспецифічна інтерстиціальна пневмонія та фіброз дихальних шляхів. Їх морфологічні відмінності базуються на розподілі фіброзу (дифузний або плямистий) та анатомічному розташуванні.

Модель звичайної інтерстиціальної пневмонії є особливою, оскільки ділянки фіброзу (субплевральні та парасептальні) чергуються з безпосередньо абсолютно нормальними ділянками (фіброз розташовується у вигляді вогнищ фібробластів на межі розділу щільного фіброзу та нормальної легені). Будь-яка правдоподібна гіпотеза повинна мати можливість пояснити ці спостереження. Були запропоновані різноманітні патогенні механізми розвитку картини фіброзу звичайної інтерстиціальної пневмонії, причинами якої можуть бути інфекції, аутоімунні захворювання, інгаляційні ураження (в т.ч. куріння та аспірація), запалення, оксидантний стрес і аномальний каскад цитокінів та хемокінів. К.О. Леслі висунув інтригуючу гіпотезу про те, що ця модель фіброзу спричинена рецидивуючими тракційними ушкодженням периферичних альвеол при старінні легеневої тканини [30].

Модель фіброзної неспецифічної інтерстиціальної пневмонії є відповіддю на процес системного захворювання та тісно пов'язана з кровотоком, на відміну від інгаляційного впливу або анатомічних структур. Це патологічний процес захворювання охоплює кожен квадратний сантиметр легеневої паренхіми. Той факт, що захворювання сполучної тканини є найпоширенішою етіологією (хронічний гіперчутливий пневмоніт, інфекційні хвороби легень, імунодефіцитні захворювання, лікована гостра травма легень, інтерстиціальний фіброз, пов'язаний з палінням, ідіопатична фіброзна неспецифічна інтерстиціальна пневмонія), з якою співвідноситься ця патологічна картина, підтверджує цю гіпотезу.

Група дослідників вважає, що ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія насправді представляє собою ще не повністю з'ясовану форму аутоімунного захворювання [31]. Це призвело до пропозиції терміну інтерстиціальна пневмонія з аутоімунними особливостями (IPAF), який був запропонований як складова для подальших досліджень пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією та іншими аутоімунними захворюваннями, які наразі не відповідають визнаним критеріям для конкретного захворювання сполучної тканини [32].

Якщо причину не встановлено, пацієнтам ставиться діагноз ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії (ІІП) з переважним фенотипом інтерстиціального фіброзу. Найбільш поширеним типом ІІП є ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) [6].

Третя модель патологічного фіброзу – це фіброз дихальних шляхів. Причинні фактори цієї моделі *дотепер* є предметом дискусій. Такий вид фіброзу викликають хронічний гіперчутливий пневмоніт, хронічні аспірації, захворювання сполучної тканини, куріння та інші види вдихання патогенних або шкідливих речовин [33]. Гістологічно він характеризується фіброзом дихальних шляхів, локалізованим перибронхіолярним інтерстиціальним легеневим фіброзом і помірним лімфоцитарним альвеолітом у бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ). Досі ведуться сперечання про те, чи є такий фіброз справжнім окремим підтипом ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії або атиповим проявом інших форм інтерстиціальної пневмонії [34].

Для пояснення походження фіброзу кардинальне значення має вивчення тих факторів, які сприяють переходу гострого процесу в хронічний. Ці питання складають сутність патогенезу хронізації процесу. При цьому необхідно виділяти фактори, що передують або виникають під час гострого запального процесу. До таких патогенетичних факторів відносяться наступні: анатомічні та функціональні зміни бронхо-легеневого апарату та патологія верхніх дихальних шляхів, зниження місцевих захисних факторів, зниження системних механізмів неспецифічного та імунологічного захисту, розвиток аутоімунних процесів.

В патогенезі хронізації запального процесу приймають участь й інші фактори: токсемія та гіпоксемія, порушення мікроциркуляції в зоні запалення, зниження глюкокортикоїдної та підвищення мінералокортикоїдної функції кори надниркових залоз [35, 36].

Актуальними залишаються питання ролі молекулярних посередників імунних реакцій – сурфактантної системи, інтерлейкінів та локального бронхо-альвеолярного захисту у формуванні сприятливих умов для затяжного розсмоктування пневмонічного інфільтрату. Деякими дослідженнями було доведено, що затяжний перебіг негоспітальної пневмонії, порівняно зі звичайним, супроводжується змінами імунної відповіді. Це проявляється зниженням рівнів Т-лімфоцитів хелперів, активованих Т- і В-лімфоцитів, збільшенням Т-супресорів; зменшенням рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, IFN-γ, при збільшенні показників ІЛ-1β, TNF-α та ІЛ-6 в сироватці крові. Формування та подальше прогресування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії характеризується зниженням поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень, різким збільшенням рівнів ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті та кількості CD95+. Первинними ознаками пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії є достовірний дефіцит секреторного імуноглобуліну А та лізоциму в бронхо-альвеолярному вмісті, що підтверджує розлади локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів [37, 38].

Перелічені вище зміни створюють передумови до функціональних та незворотніх морфологічних механізмів розвитку затяжного перебігу пневмонії, що проявляються прогресуючим розростанням сполучної тканини легень, поглибленням блоку гемомікроциркуляторного русла, глибоким арегенераторним порушенням стінки альвеол із розвитком дистрофії та некрозу, різкою проліферацією

макрофагів та інфільтрацією ними стінки альвеол, інтерстицію та сполучної тканини, на відміну від звичайного перебігу патології [39].

Заключення. Пневмосклероз – прогресуюче захворювання легень, яке неухильно приводить до порушення структури легеневої тканини та дихальної недостатності. Незважаючи на тривалу історію вивчення та добре висвітлення проблеми у науковій літературі, в даний час механізми формування пневмосклерозу залишаються недостатньо вивченими. Виявлення та уточнення особливостей розвитку структурних змін при пневмосклерозі має сприяти підвищенню ефективності шляхів корекції порушень морфо-функціонального стану легень і тим самим усуненню ускладнень після перенесеної пневмонії.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з поглибленим вивченням питання попередження прогресування захворювання та пошук нових шляхів лікування.

References

1. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389:1941-1952. PMID: 28365056. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8
2. Martinez F, Collard H, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:170-174. PMID: 29052582. doi: 10.1038/nrdp.2017.74
3. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, et al. Time for a change: Is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med*. 2018;6:154-160. PMID: 29413083. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30007-9
4. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care*. 2017;23(11 Suppl):176-182. PMID: 28978212
5. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Ruth CD, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulmon Med*. 2019;19(1):130. PMID: 31319833. PMCID: PMC6637501. doi: 10.1186/s12890-019-0895-6
6. Lederer DJ, Martinez FG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *New Eng J Med.* 2018;378(19):1811-1823. PMID: 29742380. doi: 10.1056/NEJMra1705751
7. Distler JHW, Gyorfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Konigshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:705-30. PMID: 31712723. doi: 10.1038/s41584-019-0322-7
8. Shi J, Zhou L, Wang X, Du J, Jiang M, Song Z, et al. KLF2 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inflammation with regulation of AP-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1):20-26. PMID: 29079188. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.114
9. Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2269. PMID: 32218238. PMCID: PMC7177323. doi: 10.3390/ijms21072269
10. Lee CM, He CH, Park JW, Lee JH, Kamle S, Ma B, et al. Chitinase 1 regulates pulmonary fibrosis by modulating TGF-β/SMAD7 pathway via TGFBRAP1 and FOXO3. *Life Sci Alliance*. 2019;2(3):e201900350. PMID: 31085559. PMCID: PMC6516052. doi: 10.26508/lsa.201900350
11. Hou J, Ma T, Cao H, Chen Y, Wang C, Chen X, et al. TNF-α-induced NF-κB activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Physiol*. 2018 Mar;233(3):2409-2419. PMID: 28731277. doi: 10.1002/jcp.26112
12. Kishi M, Aono Y, Sato S, Koyama K, Azuma M, Abe S, et al. Blockade of platelet-derived growth factor receptor-β, not receptor-α ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209786. PMID: 30596712. PMCID: PMC6312310. doi: 10.1371/journal.pone.0209786
13. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF-β signaling in lung health and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2460. PMID: 30127261. PMCID: PMC6121238. doi: 10.3390/ijms19082460
14. Muthuramalingam K, Cho M, Kim Y. Cellular senescence and EMT crosstalk in bleomycin-induced pathogenesis of pulmonary fibrosis-an in vitro analysis. *Cell Biol Int.* 2019;44(2):477-487. PMID: 31631444. doi: 10.1002/cbin.11248
15. Zhang HX, Li YN, Wang XL, Ye CL, Zhu XY, Li HP, et al. Probucol ameliorates EMT and lung fibrosis through restoration of SIRT3 expression. *Pulmon Pharmacol Ther*. 2019;57:101803. PMID: 31085231. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101803
16. Wei P, Xie Y, Abel PW, Huang Y, Ma Q, Li L, t al. Transforming growth factor (TGF)-β1-induced miR-133a inhibits myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis*. 2019;10:670. PMID: 31511493. PMCID: PMC6739313. doi: 10.1038/s41419-019-1873-x
17. Li H, Zhao C, Tian Y, Lu J, Zhang G, Liang S, et al. Src family kinases and pulmonary fibrosis: A review. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110183. PMID: 32388241. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110183

18. Xie N, Tan Z, Banerjee S, Cui H, Ge J, Liu RM, et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 15;192(12):1462-74. PMID: 26284610. PMCID: PMC4731722. doi: 10.1164/rccm.201504-0780OC
19. Gu L, Larson-Casey JL, Andrabi SA, Lee JH, Meza-Perez S, Randall TD, et al. Mitochondrial calcium uniporter regulates PGC-1alpha expression to mediate metabolic reprogramming in pulmonary fibrosis. *Redox Biol*. 2019;26:101307. PMID: 31473487. PMCID: PMC6831865. doi: 10.1016/j.redox.2019.101307
20. Carraway MS, Suliman HB, Kliment C, Welty-Wolf KE, Oury TD, Piantadosi CA. Mitochondrial biogenesis in the pulmonary vasculature during inhalational lung injury and fibrosis. *Antioxidants Redox Signal*. 2008;10:269-275. PMID: 17999632. PMCID: PMC2268979. doi: 10.1089/ars.2007.1910
21. Lehmann M, Buhl L, Alsafadi HN, Klee S, Hermann S, Mutze K, et al. Differential effects of Nintedanib and Pirfenidone on lung alveolar epithelial cell function in ex vivo murine and human lung tissue cultures of pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):175. PMID: 30219058. PMCID: PMC6138909. doi: 10.1186/s12931-018-0876-y
22. Zhang Y, Guan L, Zheng Y, Mao L, Li S, Zhao J. Extracellular histones promote pulmonary fibrosis in patients with coal workers' pneumoconiosis. *J Occup Environ Med.* 2019;61(2):89-95. PMID: 30308624. doi: 10.1097/JOM.0000000000001473
23. Li Y, Gao Q, Xu K, Peng X, Yuan X, Jiang W, et al. Interleukin-37 attenuates bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *Inflammation.* 2018 Oct;41(5):1772-1779. PMID: 29956068.doi: 10.1007/s10753-018-0820-9
24. Chainy GBN, Sahoo DK. Hormones and oxidative stress: an overview. *Free Radic Res*. 2020 Jan;54(1):1-26. PMID: 31868060. doi: 10.1080/10715762.2019.1702656
25. Yang S, Lian G. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Mol Cell Biochem*. 2020 Apr;467(1-2):1-12. PMID: 31813106. PMCID: PMC7089381. doi: 10.1007/s11010-019-03667-9
26. Hosseinzadeh A, Javad-Moosavi SA, Reiter RJ, Yarahmadi R, Ghaznavi H, Mehrzadi S. Oxidative/nitrosative stress, autophagy and apoptosis as therapeutic targets of melatonin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2018 Dec;22(12):1049-1061. PMID: 30445883. doi: 10.1080/14728222.2018.1541318
27. Mirzaee S, Mansouri E, Shirani M, Zeinvand-Lorestani M, Khodayar MJ. Diosmin ameliorative effects on oxidative stress and fibrosis in paraquat-induced lung injury in mice. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Dec;26(36):36468-36477. PMID: 31732951. doi: 10.1007/s11356-019-06572-2
28. Anathy V, Lahue KG, Chapman DG, Chia SB, Casey DT, Aboushousha R, et al. Reducing protein oxidation reverses lung fibrosis. *Nat Med*. 2018 Aug;24(8):1128-1135. PMID: 29988126. PMCID: PMC6204256. doi: 10.1038/s41591-018-0090-y
29. Yan B, Ma Z, Shi S, Hu Y, Ma T, Rong G, et al. Sulforaphane prevents bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice by inhibiting oxidative stress via nuclear factor erythroid 2-related factor-2 activation. *Mol Med Rep.* 2017 Jun;15(6):4005-4014. PMID: 28487960. PMCID: PMC5436151. doi: 10.3892/mmr.2017.6546
30. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(6):591-600. PMID: 22136526. doi: 10.5858/arpa.2011-0511-OA
31. Poletti V, Romagnoli M, Piciucchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):440-449. PMID: 23001799. doi: 10.1055/s-0032-1325155
32. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Bois RM, et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-987. PMID: 26160873. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
33. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EAN, Storrer KM, Soares MR, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res*. 2015;16:55. PMID: 25956471. PMCID: PMC4429710. doi: 10.1186/s12931-015-0213-7
34. Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, Uzunhan Y, Annesi-Maesano I. Interstitial lung diseases. In: *Respiratory Epidemiology*. Eds by Welte T, Annesi-Maesano I, Viegi G, Lundback B. 2014. Vol 65 of ERS Monograph, Chapter 6: ERS. doi: 10.1183/2312508X.10012913
35. Strachunski AS, Bilousov YuB, Kozlov SM, Eds. *Antibacterial therapy*. 2000. 190 p.
36. Tsarkova LM. Chronic pneumonia. In: *Diseases of the respiratory organs.* 2000. p. 441-449.
37. Ostrovs'kyy MM. Rol' system surfaktantu lehen' ta interleykiniv u protsesi formuvannya zatyazhnoho perebihu pnevmoniy [The role of lung surfactant systems and interleukins in the formation of a protracted course of pneumonia]. *Pulmon J.* 2004;2:23-25. [Ukrainian]
38. Neyko YeM, Ostrovs'kyy MM. Deyaki imunolohichni kryteriyi zvychaynoho ta zatyazhnoho perebihu pnevmoniy [Some immunological criteria of normal and prolonged course of pneumonia]. *Ukr Pulmon J*. 2002;2:32-34. [Ukrainian]

39. Del'tsova OI, Ostrovs'kyy MM. Morfolohichna kharakterystyka lehen' u khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu iz zvychaynym ta zatyazhnym perebihom riznykh form tyazhkosti [Morphological characteristics of the lungs in patients with community-acquired pneumonia with the usual and protracted course of various forms of severity]. *Halytskyy Likars'kyy Visnyk*. 2004;1:45-48. [Ukrainian]

UDC 616.24-002

Modern Knowledge of the Pathogenetic Mechanisms of Pulmonary Fibrosis Formation

Shapovalova A. S.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze literary sources on the study of modern views on information about the pathogenetic mechanisms of the formation of pulmonary fibrosis.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the research. During the scientific search, 39 sources of modern domestic and foreign literature were reviewed and analyzed.

Results and discussion. Pulmonary fibrosis is a heterogeneous group of chronic, progressive and incurable interstitial lung diseases characterized by scar formation and irreversible destruction of the lung parenchyma and is accompanied by disorders of elasticity and gas exchange in pathologically altered areas.

The mechanism of development of pulmonary fibrosis is determined by its root causes. There are three distinct pathologic patterns of pulmonary fibrosis: usual interstitial pneumonia, fibrotic nonspecific interstitial pneumonia, and airway fibrosis. Their morphological differences are based on the distribution of fibrosis (diffuse or spotty) and anatomical location.

The development of pulmonary fibrosis in most cases is a consequence of a previous acute inflammation of the lungs caused by various etiological factors, which in the case of untimely started or incorrectly selected treatment causes the deposition of fibrous tissue in the lungs.

It is believed that the appearance and subsequent progression of pulmonary fibrosis can be attributed to reparative processes after repeated injuries of alveolar epithelial cells in response to various stimuli, including injuries.

Loss of function or reduction in the number of alveolar epithelial cells can lead to improper repair of the lung parenchyma, which can lead to fibrosis. Various cytokines such as transforming growth factor-β1, tumor necrosis factor-α, and platelet-derived growth factor can be released when alveolar epithelial cells are damaged. These cytokines can promote the accumulation of fibroblasts.

In addition to the cytokine response, the lung's response to injury includes the stimulation of myofibroblasts, which when activated serve as the primary collagen-producing cell. This leads to massive deposition of collagen and subsequently affects the normal structure and function of lung tissue.

Conclusion. Pulmonary fibrosis is a progressive lung disease that leads to morpho-functional restructuring of lung tissue. In the course of the work, the presence of three models of the development of pulmonary fibrosis were analyzed. Despite the long history of study and good coverage of the problem in the scientific literature, currently the mechanisms of formation of pulmonary fibrosis remain insufficiently studied.

Keywords: pulmonary fibrosis, pneumonia, mechanisms.

ORCID and contributionship:

Anna Shapovalova : 0000-0003-4703-0090 [A-F]

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the

CORRESPONDING AUTHOR

Anna Shapovalova

Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine,
Department of Hypoxia
4, Bogomoletz Str., Kyiv 01024, Ukraine
phone: +380990980470, e-mail: shapovalova.anna.sergeevna@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received 19.12.2022
Accepted 10.01.2023
Recommended for publication by a meeting of the editorial board after review