

РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТУ PDGF ЯК ПРЕДИКТОРА ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПРИ ПАТОЛОГІЇ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури)

Любарець Т. Ф. <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

Сич О. Г. <https://orcid.org/0009-0007-5629-7981>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

tliubarets@yahoo.com

Актуальність. Фіброзні зміни як прояви системного процесу в організмі людини зустрічаються при широкому спектрі захворювань бронхолегеневої системи. Генетичний компонент процесу фіброзу легеневої тканини, до якого залучені гени родини тромбоцитарного фактора росту (PDGF), відіграє важливу роль у клінічному перебігу захворювань легень та формуванні ізольованих наслідків, зокрема розвитку дихальна недостатність, що значно ускладнює якість життя пацієнтів.

Ціль: визначити роль генів родини PDGF у формуванні фіброзних змін у нормі та патології легень, проаналізувати шляхи корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи. У статті використано бібліографічний метод, узагальнено наукові публікації, представлені в PubMed та Google Scholar.

Результати. В огляді літератури представлено структурні особливості генів родини PDGF та їх рецепторів (PDGFR). Проаналізовано роль генів PDGF у процесах фізіологічного розвитку легень, їх участь у механізмах формування патологічних процесів, що супроводжуються фіброзом легеневої тканини (вірусні інфекції, інтерстиціальні захворювання легень, бронхіальна астма). Оцінено ефективність використання сучасних препаратів, що впливають на сигнальні шляхи за участю генів родини PDGF та їх рецепторів PDGFR як предикторів формування фіброзних змін легеневої тканини.

Висновок. Гени родини PDGF відіграють важливу роль як у процесах розвитку легень у неонатальному періоді, так і у розвитку фіброзних змін легеневої тканини при широкому спектрі захворювань (вірусні інфекції, інтерстиціальні захворювання легень, бронхіальна астма). Впровадження в лікування препаратів, що впливають на сигнальні шляхи за участю генів сімейства PDGF, і використання інгібіторів тирозинкінази для корекції функціонування рецепторів PDGFR призводить до зменшення прогресування фіброзних змін легеневої тканини і є одним із сучасні стратегічні напрями лікування цієї групи захворювань.

Ключові слова: фіброз, ген, PDGF, PDGFR, захворювання легень.

Актуальність. Фіброз як загальнобіологічний процес має місце при захворюваннях багатьох органів і систем організму людини. Фібротичні зміни виявляються при різних захворюваннях бронхо-легеневої системи, зокрема при бронхіальній астмі, як наслідок запальних змін після перенесених інфекційних захворювань (пневмонії різної етіології, вірусні інфекції, у тому числі – Covid-19) [1-6]. Цей процес також характерний для інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ), синонім – ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, які є гетерогенною групою неінфекційних непух-

линних захворювань з порушеннями вентильної та дифузійної здатності легень [7-9]. До розвитку фіброзування легеневої тканини залучений ряд генів, у тому числі – гени родини тромбоцитарного фактора росту (PDGF), які суттєво впливають на клінічний перебіг захворювань легень та формуванні віддалених наслідків. Прогресування дихальної недостатності в подальшому ускладнює якість життя пацієнтів, призводить до їх інвалідизації і зумовлює підвищену летальність цієї категорії хворих.

Ціль: Визначити роль генів родини PDGF у

формуванні фібротичних змін в нормі та при патології легень, проаналізувати шляхи корекції виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В статті використано бібліографічний метод, узагальнено наукові публікації, представлені в PubMed і Google Scholar.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток фібротичних ускладнень притаманний більшою мірою для просунутих або фінальних стадій легеневих захворювань [7, 9]. Особливістю процесу фібротизації є наявність надлишку позаклітинного матриксу і зменшення об'єму паренхіми, порушується нормальна архітектоніка легень і, в кінцевому результаті, це призводить до розвитку дихальної недостатності. Легенева паренхіма ущільнюється внаслідок її заміщення колагеновими волокнами, знижується розтяжність та еластичність альвеол. Зменшення альвеолярного простору зумовлює вентиляційну дихальну недостатність, дезорганізацію позаклітинного матриксу, ускладнює альвеоло-капілярну дифузію. Фібротичні зміни альвеолярних капілярів призводять до зменшення ємності легеневого кола кровообігу, сприяють підвищенню опору кровотоку і зростанню тиску у малому колі кровообігу. Таким чином, має місце виникнення прекапілярної легеневої гіпертензії (ЛГ), підвищення навантаження на правий шлуночок серця і його гіпертрофія, яка в подальшому призводить до правобічної серцевої недостатності – формування хронічного легеневого серця. Наявність дихальної недостатності (вентиляційної, перфузійної), яка може поєднуватись з недостатністю кровообігу, обумовлює значне прискорення ступеня фібротичних змін легень.

Останніми роками поширеність легеневих захворювань, зокрема ІЗЛ, як у світі, так і в Україні зростає, це потребує покращення діагностики та лікування даної категорії пацієнтів. Враховуючи гетерогенність ІЗЛ, дані щодо розповсюдженості окремих форм захворювань

обмежені. Відомо, що в спектрі ІЗЛ біля 80 % становить ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт (ІФА). Захворюваність на ІФА варіює, з урахуванням статі, для жінок в межах 7,1 – 13,2 на 100 000 [10], для чоловіків – від 11,3 до 20,2, середні показники (без урахування статі) визначаються на рівні 4,6 – 14,0 [11, 12]. Захворюваність на ІФА також зростає з віком, так, в США, для осіб віком 18-34 рр. проти вікової групи старших за 75 років, цей показник становив, відповідно, 0,4 і 27,1 [12].

ІЗЛ суттєво різняться за клінічним перебігом, який може протікати гостро з високим рівнем смертності, може набувати хронічного перебігу з формуванням «стільникової легені» і прогресуванням легеневої недостатності, мають місце також відносно сприятливі варіанти захворювання [7, 9, 13, 14]. Первинною анатомічною структурою, яка пошкоджується при ІЗЛ, є інтерстицій – простір між базальними мембранами епітелію альвеол та ендотелію капілярів, розташованих у міжальвеолярних перетинках [13-16]. Однак, при ІЗЛ пошкоджується не лише інтерстицій, але і альвеолярні простори, бронхіоли, судини впродовж базальних мембран [13]. Внаслідок зменшення кількості функціонально повноцінних альвеолярно-капілярних комплексів порушується оксигенація крові. Одним з основних клінічних проявів ІЗЛ є задишка, що суттєво обмежує фізичну активність хворих.

Вважається, що патофізіологічною особливістю переважної більшості захворювань легень є структурне ремоделювання дистальних повітряних просторів [17]. Патологічний процес розпочинається із залучення альвеол і інтерстицію (параальвеолярних тканин), це зумовлює порушення газообміну і функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом, виникають дифузні інфільтративні зміни паренхіми легень, які підтверджуються рентгенологічно (рентгенографія, комп'ютерна томографія) [17]. Порушення альвеоляризації є одним з патогенетичних механізмів виникнення ІЗЛ.

Оскільки розвиток легень продовжується і в постнатальному періоді, серед чинників, які приймають участь в процесах диференціюван-

ня та проліферації мезенхіми легень на цьому етапі, важлива роль належить генам тромбоцитарного фактора росту – *PDGF*. Регуляторна функція *PDGF* забезпечує постнатальне формування міофібробластами альвеолярної перетинки. В експерименті [18] було показано, що сигнальний шлях із залученням *PDGF* забезпечує функціонування міофібробластів/фібробластів під час формування вторинної альвеолярної перетинки, і, в той же час, створює «молекулярне» підґрунтя для розвитку перинатальних захворювань легень, особливістю яких є порушення альвеоляризації.

Численними роботами показано, що легеневи фіброз певною мірою обумовлений генетичними чинниками [8]. Це підтверджують дослідження «сімейної» захворюваності на інтерстиціальну пневмонію [19-21], хоча, за даними різних авторів, має місце як аутосомно-рецесивний, так і аутосомно-домінантний тип успадкування цього захворювання. Легеневи фіброз має місце при ряді генетично обумовлених хворобах, таких як, наприклад, хвороба Гоше [22] та ряді інших. В експериментальних дослідженнях також показано, що деякі лікарські засоби (наприклад, блеоміцин) є чинниками формування фібротичних змін в легенях [23].

Про значення генетичного компоненту в патогенезі формування фібротичних змін легеневої тканини свідчать значні коливання ступеня цих специфічних змін у працівників, які контактують з органічними антигенами та різноманітним «фіброгенним» пилом (наприклад, азбестом) [24, 25], що було підтверджено і в експерименті [26-28]. Подальші дослідження *in vitro* виявили позитивну кореляцію між рівнем експресії профібротичних цитокінів (зокрема, *PDGF*) і інгаляційною інкорпорацією кремнезему, що призвело в перспективі до розвитку силікозу [28]. Отримані результати свідчать про можливість використання *PDGF* як біологічного маркера ранньої діагностики силікозу.

Відомо, що тромбоцитарні фактори росту є основними мітогенами для багатьох типів клітин мезенхімального походження, у тому числі – фібробластів і гладких м'язових клітин [29].

Родина *PDGF* складається з чотирьох різних поліпептидних ланцюгів, які кодуються чотирма різними генами. Встановлено, що гени *PDGF-A* і *PDGF-B* локалізовані на хромосомах 7 і 22, гени *PDGF-C* і *PDGF-D*, відповідно, на хромосомах 4 і 11 [29, 30].

Класичні ланцюги *PDGF*, такі як *PDGF-A* і *PDGF-B*, були відкриті в 1970-х роках, ланцюги *PDGF-C* і *PDGF-D* були відкриті пізніше, в 2000 і 2001 роках [31-36]. Шляхом гомо- або гетеродимеризації чотири ланцюги *PDGF* утворюють димери, які пов'язані дисульфідними «містками», і створюють п'ять різних димерних ізоформ: *PDGF-AA*, *PDGF-AB*, *PDGF-BB*, *PDGF-CC* і *PDGF-DD*.

Рецептор генів *PDGF* (*PDGFR*) відноситься до рецепторів тирозинкінази. Існує дві ізоформи ланцюга *PDGFR* – *PDGFR α* , *PDGFR β* , які розміщені, відповідно, на хромосомах 4 і 5. Після зв'язування, ліганди *PDGF*, *PDGFR α* , *PDGFR β* утворюють три можливі комбінації димерів: - $\alpha\alpha$ -, - $\beta\beta$ - та - $\alpha\beta$ - [37]. Ізоформи генів *PDGF* взаємодіють з відповідними їм тирозинкіназними рецепторами: з *PDGFR α* – *PDGF-AA*, *PDGF-AB*, *PDGF-BB*, *PDGF-CC*, з *PDGFR β* – *PDGF-BB* і *PDGF-DD* [29, 38-40]. Слід зазначити, що *PDGF-AB*, *PDGF-BB* і *PDGF-CC* притаманна можливість стимулювати гетеродимерні комплекси *PDGFR α/β* , хоча роль такої взаємодії потребує подальшого уточнення. Активація *PDGFR* призводить до ініціації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, включаючи Ras/Rac, MAPK, PI3K, STAT та інші, які сприяють проліферації та міграції клітин [37]. Попередніми дослідженнями показано, що *PDGF-B* і *PDGFR β* пов'язані з нормальним розвитком легень в постнатальному періоді [41].

PDGF синтезується в мегакаріocyтах кісткового мозку, зберігається в α -гранулах тромбоцитів і секретується останніми після їх активації, що ініціює активність фібробластів [30]. Протеїни *PDGF* також синтезуються і іншими структурними елементами, у тому числі – ендотеліальними і епітеліальними клітинами [39]. Синтез білків *PDGF* посилюється у відповідь на зовнішні подразники, зокрема гіпоксію [42], дію окремих цитокінів. Секреція

протеїнів *PDGF* тромбоцитами та їх вплив на фібробласти свідчать про їх участь у запальних захворюваннях, легеневому фіброзі [41]. Враховуючи важливу роль родини *PDGF* в патогенезі формування фіброзної тканини, проаналізовано роль та особливості різних ізоформ *PDGF* залежно від легеневої патології. В ряді досліджень їх було розглянуто як предикторів розвитку фібротичних ускладнень у пацієнтів з ІЗЛ.

Слід зазначити, що ІЗЛ можуть виникати після перенесеної SARS-CoV-2 (COVID-19) інфекції [3], оскільки стадія запалення при COVID-19 подібна до інтерстиціальної пневмонії. При гістологічному дослідженні легеневої тканини у *postmortem* пацієнтів з COVID-19 виявлялось дифузне пошкодження альвеол, десквамація епітелію, інтерстиціальний фіброз та утворення «мікрокістозних сот» – зміни, подібні до тих, що спостерігаються при ІЗЛ. Певні молекулярні маркери, які визначались у хворих на COVID-19, визначались і у пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом (ІЛФ). Таким чином, виникнення фібротичних змін легень після COVID-19 можуть бути підґрунтям для розвитку, в подальшому, у таких пацієнтів ІЗЛ. Внаслідок появи значної кількості профіброзних/прозапальних цитокінів (інтерлейкінів – IL-6, IL-11 та IL-13), що має місце як при COVID-19, так і при ІЗЛ, підвищується стимуляція окремих факторів росту, у тому числі – *PDGF*, трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактора росту фібробластів (FGF), активується молекулярний шлях JAK/STAT. Фосфорилування JAK/STAT індукує фібротичні процеси, зокрема проліферацію, старіння, аутофагію, стресорні зміни ендоплазматичного ретикулуму, перехід епітелію/фібробластів в мезенхіму [3].

У хворих на іншу вірусну інфекцію з ураженням легень – вірусну лихоманку з синдромом тромбоцитопенії (bunyavirus, SFTSV) також виявлено важливу роль генів *PDGF* як чинників перебігу захворювання. Вивчено асоціацію поліморфізму rs1800818 гена *PDGFB* (локалізація гена 22q13.1; Chr.22:39244698 on GRCh38) з перебігом захворювання [2]. Показано, що рівень *PDGF*-BB у крові і експресія

мРНК у цих пацієнтів були значно нижчими порівняно з генотипом rs1800818 AA. Достовірно вища сприйнятливість до SFTSV визначалась за наявності генотипів AG + GG. Виявлено, що рівні мРНК алеля G rs1800818 були нижчими порівняно з рівнем алеля A у хворих з гострою фазою SFTSV. На ранній стадії захворювання у пацієнтів з SFTSV алель rs1800818 G був асоційований зі зниженням *PDGF*-BB у сироватці крові ($p = 0,015$). У пацієнтів не виявлено асоціації *PDGF*-BB rs1800818 з негативним перебігом SFTSV. У експериментальних тварин (SFTSV-інфікованих мишей C57BL/6J) рівень *PDGF*-BB був стабільно нижчим ($p < 0,001$). Автори [2] дійшли висновку, що саме поліморфізм rs1800818 *PDGF*-BB може відігравати певну роль у опосередкуванні несприйнятливості до SFTSV.

Відомо, що одним з критичних ускладнень при захворюваннях легень є ЛГ, яка виникає в результаті ремоделювання легневих судин (артерій, вен) внаслідок надмірної проліферації міоцитів судинної стінки [43]. Важлива роль в регуляції функціонального стану судин належить саме *PDGF*-BB, рівень якого підвищується при ЛГ. Достатньо добре вивчені механізми реагування гладких м'язових клітин легневих артерій на дію *PDGF*-BB, однак особливості взаємодії *PDGF*-BB і гладких м'язових клітин легневих вен (pulmonary venous smooth muscle cells, PVSMC) потребують уточнення. В експериментальному дослідженні [43] вивчалась роль кальцієвого рецептора (CaSR) при індукованій *PDGF*-BB проліферації PVSMC, отриманих з легневих вен щурів за умов гіпоксії. Показано, що при гіпоксії збільшується кількість стимульованих *PDGF*-BB PVSMC і експресія їх CaSR порівняно з нормоксичними умовами. Оскільки накопичення Ca^{2+} в PVSMC призводить до вазоконстрикції, це обумовлює прогресування ЛГ за умов гіпоксії, що має місце при ІЗЛ. Дослідження [43] продемонструвало важливу роль *PDGF*-BB і експресії CaSR як чинників надмірної проліферації PVSMC при ЛГ.

В дослідженні [1] вивчено значення п'яти однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) промоторних ділянок гена *PDGFRa* у дітей з

алергічною та неалергічною астмою, оцінено рівень сироваткового *PDGF-AA*, ліганду *PDGFRα*. Показано, що розподіл генотипу SNP rs1800810 (-1171 G/C) при неалергічній астмі достовірно відрізнявся від показників групи контролю ($p=0,038$), також як і розподіл його алелів ($p=0,028$). Аналіз гаплотипів показав, що поєднана частота низької експресії гомозиготного H1 генотипу та гетерозиготного генотипу (H1/H1+H1/H2) у дітей з неалергічною астмою порівняно з контрольною групою була значно вищою (OR=1,94, CI=1,11-3,39, $p<0,02$). При персистуючій астмі частота гомозигот H2/H2 була вищою порівняно з переміжною формою астми ($p=0,008$, OR=2,625). За наявності гомозиготного гаплотипу H2/H2, рівень *PDGF-AA* у сироватці крові був суттєво нижчим у дітей з гомозиготним гаплотипом H2/H2 у співставленні як з дітьми з не-гомозиготним гаплотипом H2/H2 (138,1+/-62,9 проти 249,7+/-97,1 нг/мл, $p<0,05$), так і порівняно з дітьми з неалергічною формою астми (113,8+/-38,0 проти 256,6+/-58,3 нг/мл, $p<0,05$). Автори [1] показали, що низька експресія *PDGFRα* може бути одним з інформативних чинників розвитку захворювання для дітей з неалергічною формою астми. Аутокринний ефект нижчої експресії *PDGF-AA* та високої експресії *PDGFRα* може бути фактором ремоделювання дихальних шляхів, який обумовлює тяжкість перебігу астми.

Відомо, що в патогенезі формування фібротичних змін при ІЗЛ суттєва роль належить альвеолярним макрофагам. В експериментальному дослідженні [44] вивчено вплив *PDGF* і *TGF-β1* як незалежних чинників активації макрофагів. З цією метою проведено вимірювання мРНК В-ланцюга *PDGF* і *TGF-β1*, а також *HLA-DR-α* в альвеолярних макрофагах пацієнтів з ІЗЛ. У разі дослідження вмісту мРНК альвеолярних макрофагів відразу після проведення бронхо-альвеолярного лаважу, клітини пацієнтів з ІЗЛ мали підвищений вміст *PDGF-B*, в той час як рівень *TGF-β1* та *HLA-DR-α* визначався на рівні контрольних значень. У разі культивування альвеолярних макрофагів протягом 24 годин, у відтермінованому періоді, визначались різноспрямова-

ні зміни, зумовлені дисрегуляцією цих генів: мРНК *PDGF-B* збільшувалась на противагу зменшенню мРНК *TGF-β1* та *HLA-DR-α*.

В дослідженні [44] вивчалась швидкість транскрипції мРНК двох ізомерних форм генів родини *PDGF* – *PDGF-A* та *PDGF-B* в альвеолярних макрофагах пацієнтів з ІЗЛ. У пацієнтів з ІЗЛ виявлялось 10-кратне перевищення *PDGF-B* порівняно з *PDGF-A*, таке ж співвідношення мало місце і у здорових осіб. Встановлено [45], що у хворих на ІЗЛ рівні мРНК *PDGF-A* і *PDGF-B* були значно підвищені порівняно зі здоровими особами. Таким чином, саме ізомерна форма *PDGF-B* відіграє більш суттєву роль в патогенезі формування фібротичних змін при ІЗЛ.

Враховуючи, що для значної частини випадків ІЗЛ характерним є наявність лімфоцитарного альвеоліту, дослідниками [45] було вивчено вплив інтерферону-γ (Interferon-γ, IFN-γ), продуцентом якого є лімфоцити, як модифікуючого чинника активації генів *PDGF*, *TGF-β* і *HLA-DR-α*. Після інкубації альвеолярних макрофагів з IFN-γ, в клітинах зростав рівень м-РНК *PDGF-B* і *HLA-DR-α* на противагу *TGF-β*. Отримані результати підтверджують, що *PDGF*, *TGF-β* і *HLA-DR-α* є незалежно регульованими генами в альвеолярних макрофагах при ІЗЛ. Оскільки IFN-γ зумовлював зростання м-РНК *PDGF-B*, автори вважають, що активація IFN-γ гена *PDGF-B* є однією з важливих ланок формування фібротичних змін легеневої тканини із залученням лімфоцитів.

В подальшому, [8] було показано, що, хоча патогенез легеневого фіброзу продовжує вивчатись, визначено ряд конкретних генів, які можуть потенціювати цей процес. Активовані альвеолярні макрофаги та епітеліальні клітини можуть вивільняти поліпептидні фактори росту, такі як *PDGF-B*, *TGF-β* та ряд інших цитокінів (у тому числі інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), фібронектин), які шляхом моделювання росту мезенхімальних клітин і рівня ряду цитокінів (фактор некрозу пухлин-α (TNF)-α, IL-1, IFN-γ) сприяють посиленню місцевої запальної реакції в тканині легень як передумови формування фібротичних змін.

Оскільки родина генів *PDGF* відіграє значу-

щу роль в формуванні легеневого фіброзу, активно досліджуються шляхи корекції їх впливу як чинників виникнення захворювань легень.

In vitro було вивчено [46] вплив гепарину і споріднених глікозаміногліканів на індуковану PDGF проліферацію легених фібробластів і активність в них матриксних металопротеїнів, MMP (інтерстиціальної колагенази (MMP-1), желатинази А (MMP-2) і желатинази В (MMP-9)). MMP є цинк-залежними білками, які відіграють основну роль у розпаді позаклітинного матриксу [47]. Необхідно зазначити, що в біоптатах легень пацієнтів з фібротичними змінами виявляється значна кількість тучних клітин, в гранулах яких містяться гепарин, гістамін та протеази. In vitro було показано, що гепарин, але не гепарансульфат, інгібував проліферацію і хемотаксис легених фібробластів, індуковану PDGF, і, відповідно, MMP. При цьому, тканинні інгібітори металопротеїнази типу 1 і 2 (TIMP-1, TIMP-2) супресували хемотаксис легених фібробластів, стимульований PDGF. Отримані результати щодо впливу гепарину на легеневі фібробласти, індуковані PDGF, підтверджують значущість цього механізму ремоделювання позаклітинного матриксу при захворюваннях легень.

В нещодавно проведеному експериментальному дослідженні було вивчено роль перицитів (клітин Руже) в розвитку набряку легень і легеневій дисфункції [41]. Відомо, що перицити – це клітини сполучної тканини, які можуть скорочуватись, вони локалізовані зовні від ендотелію капілярів та посткапілярних венул. Ці клітини приймають участь у синтезі елементів базальної мембрани, позаклітинного матриксу, секретують вазоактивні сполуки. Їх важливою функцією є регуляція проходження рідини через міжендотеліальні з'єднання. Показано [41], що PDGF-B, взаємодіючи з перицитами, відіграє важливу роль у розвитку пошкоджень легень, зумовлених порушеннями експресії легеневого еластину, вмісту специфічних поверхнево-активних білків і обміну кисню.

На сьогодні значна увага приділяється лікуванню ІЛФ як різновиду ІЗЛ. ІЛФ характеризується незворотніми прогресуючими фібротичними змінами легеневої тканини, однак його

лікування обмежене побічними ефектами сучасних терапевтичних засобів [48]. Проліферація фібробластів в інтерстиціальній тканині легень у відповідь на дію факторів росту, зокрема PDGF, є характерною ознакою цього захворювання і зумовлена тривалою передачею сигналів ERK (extracellular signal-regulated kinase) – однієї з центральних мітоген-активованих протеїнкіназ (mitogen-activated protein kinase, MAP1), залучених до сигнальних внутрішньоклітинних шляхів у ядрі клітин. З метою інгібування каскаду ERK як ланки розвитку фібротичних процесів, що діє опосередковано, через цАМФ, було апробовано декілька препаратів. MRE-269 і трепростиніл активували передачу сигналів цАМФ у ядрі протягом тривалого проміжку часу, повністю інгібували PDGF-індуковану ядерну ERK і, відповідно, проліферацію фібробластів. На противагу, ілопрост зумовлював тимчасове підвищення цАМФ в ядрі, не впливав на PDGF-індуковану ядерну ERK і, відповідно, проявляв меншу ефективність стосовно проліферації фібробластів. Отримані результати підтверджують, що стійке підвищення цАМФ необхідне для ефективного інгібування PDGF-індукованої ядерної ERK і зниження інтенсивності проліферації фібробластів.

Оскільки PDGFR належить до рецепторів тирозинкінази, в експерименті вивчалась ефективність його супресії з використанням інгібітора тирозинкінази (ІТК) нінтеданібу як препарату, що послаблює прогресування ІЛФ. Проведене експериментальне дослідження [49-52] щодо ефективності іншого ІТК – іматинібу як препарату, що впливає на тонус дихальних шляхів (бронхоконстрикцію, бронходилатацію) при ІЛФ, опосередкований впливом PDGF-BB. Інгібування іматинібом PDGFR- β запобігало бронхоконстрикторному ефекту PDGF-BB, препарат також сприяв бронходилатації. Отримані результати свідчать про ефективність використання ІТК і узгоджуються з іншими дослідженнями, які підтверджують доцільність їх застосування при лікуванні хронічних захворювань дихальних шляхів, зокрема ІЛФ [50].

ВИСНОВКИ

Гени родини *PDGF* відіграють важливу роль як в процесах розвитку легень в неонатальному періоді, так і в розвитку фібротичних змін легеневої тканини при широкому спектрі захворювань (вірусних інфекціях, інтерстиціальних захворюваннях легень, бронхіальній астмі). Впровадження в лікування препаратів, які впливають на сигнальні шляхи із залученням генів родини *PDGF*, та застосування інгібіторів тирозинкінази для корекції функціонування рецепторів *PDGFR* обумовлює зменшення прогресування фібротичних змін легеневої тканини і є одним з сучасних стратегічних напрямків лікування цієї групи захворювань.

Конфлікт інтересів. Автори цього рукопису підтверджують, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Написання цього рукопису були здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Wu LSh-H, Tan Ch-Y, Wang L-M, Lin CG-J, Wang J-Y. Variant in promoter region of platelet-derived growth factor receptor- α (*PDGFR α*) gene is associated with the severity and allergic status of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(1):37-46. DOI:10.1159/000094180
2. Zhang X-A, Guo Ch-T, Lu Q-B, Hu J-G, Cui N, Yang Zh-D, Peng W, Liu R, Hu Ch-Y, Sh-L, Wang X-J, Ding Sh-J, Huang D-D, Liu W, Cao W-Ch. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals. *Oncotarget.* 2016;31;7(22):33340-9. DOI:10.18632/oncotarget.9043
3. Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6211. DOI:10.3390/ijms22126211
4. Yakovenko OK, Dziublyk YO, Khanin OG, Romaniv LYa, Dzhumaniuk LM, Khodosh EM. [Post-COVID-19 interstitial lung disease as a manifestation of the post-COVID-19 syndrome]. *Ukrainian pulmonology journal.* 2023; 2:39-43. [In Ukrainian]. DOI:10.31215/2306-4927-2023-31-2-39-43
5. Dualis H, Zefong ACh, Joo LK, Singh NKD, Rahim SSSA, Avoi R, Jeffree MS, Hassan MR, Ibrahim MY, Omar A. Factors and outcomes in severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS): a systematic review. *Ann Med Surg.* 2021; 67:102501. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102501
6. Wang M, Tan W, Li J, Fang L, Yue M. The endless wars: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, host immune and genetic factors. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:808098. DOI:10.3389/fcimb.2022.808098
7. Feshchenko YI, Havrysiuk VK, Monoharova NY, Leshchenko SI, Yachnyk AI, Liskina IV. [Idiopathic interstitial pneumonia: classification, diagnosis, treatment (raft National Agreement)]. *Ukr Pulm J.* 2008; 3:38-46. [In Ukrainian].
8. Schwartz DA. Genetic analysis of sporadic and familial interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(3):343-7. DOI:10.1513/pats.200710-158DR
9. Feshchenko YI, Havrysiuk VK, Dziublyk YO, Horovenko NH, Liskina IV [Evolution of the principles of diagnosis and therapy of idiopathic pulmonary fibrosis in the provisions of International Clinical Guidelines]. *Ukr Pulm J.* 2021;29(3):5-23. [In Ukrainian]. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-5-23
10. Coultas DB, Zumwalt RE, Blak WC. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am Resp Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471
11. Gribbin J, Hubbard RB, Jeune IL, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61(11):980-5. DOI: 10.1136/thx.2006.062836
12. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Amer J Resp Crit Care Med.* 2006;174(7):810-6. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC

13. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01
14. Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease - the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology.* 2006;49(4): 334-42.
15. Dempsey OJ. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis – past, present and future. *Respiratory medicine.* 2006;11:1871-85. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.017
16. Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonias. Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):81-95. DOI: 10.1513/pats.200511-123JH
17. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Noguee LM, Redding GJ. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376-94. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST
18. Yie T-A, Loomis CA, Nowatzky J, Khodadadi-Jamayran A, Lin Z, Cammer M, Barnett C, Mezzano V, Alu M, Novick JA, Munger JS, Kugler MC. Hedgehog and platelet-derived growth factor signaling intersect during postnatal lung development. *Am J Resp Cell Molr Biol.* 2023;68(5):523-36. DOI: 10.1165/rcmb.2022-0269OC
19. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected members. *N Engl J Med.* 1986;314(21):1343-47. DOI: 10.1056/NEJM198605223142103
20. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005;127(6):2034-41. DOI: 10.1378/chest.127.6.2034
21. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax.* 2002;57(4):338-42. DOI: 10.1136/thorax.57.4.338
22. Schneider E, Epstein C, Kaback M, Brandes D. Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: report of three cases and review of the literature. *Am J Med.* 1977;63(3):475-80. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90288-1
23. Ortiz LA, Lasky J, Hamilton RF Jr, Holian A, Hoyle GW, Banks W, Peschon JJ, Brody AR, Lungarella G, Friedman M. Expression of TNF and the necessity of TNF receptors in bleomycin-induced lung injury in mice. *Exp Lung Res.* 1998;24(6):721-43. DOI: 10.3109/01902149809099592
24. Polakoff PL, Horn BR, Scherer OR. Prevalence of radiographic abnormalities among Northern California shipyard workers. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:333-9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb18736.x
25. Selikoff IJ, Lilis R, Nicholson WJ. Asbestos disease in United States shipyards. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:295-311. DOI: 0.1111/j.1749-6632.1979.tb18732.x
26. Corsini E, Luster MI, Mahler J, Craig WA, Blazka ME, Rosenthal GJ. A protective role for T lymphocytes in asbestos-induced pulmonary inflammation and collagen deposition. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(5):531-9. DOI: 10.1165/ajrcmb.11.5.7946383
27. Warshamana GS, Pociask DA, Sime P, Schwartz DA, Brody AR. Susceptibility to asbestos-induced and transforming growth factor b1-induced fibroproliferative lung disease in two strains of mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(6):705-13. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0096OC
28. Jiao J, Li L, Yao W, Qin W, Hao C, Lu L. Influence of silica exposure for lung silicosis rat. *Dis Markers.* 2021; 13:6268091. DOI: 10.1155/2021/6268091
29. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):197-204. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.007
30. Kardas G, Daszyńska-Kardas A, Marynowski M, Brząkałska O, Kuna P, Panek M. Role

- of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Front Pharmacol.* 2020;11:47. DOI: 10.3389/fphar.2020.00047
31. Duchek P, Somogyi K, Jékely G, Beccari S, Rørth P. Guidance of cell migration by the *Drosophila* PDGF/VEGF receptor. *Cell.* 2001;107(1):17-26. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00502-5
 32. Heino TI, Kärpänen T, Wahlström G, Pulkkinen M, Eriksson U, Alitalo K, Roos C. The *Drosophila* VEGF receptor homolog is expressed in hemocytes. *Mech Dev.* 2001;109(1):69-77. DOI: 10.1016/s0925-4773(01)00510-x
 33. Cho NK, Keyes L, Johnson E, Heller J, Ryner L, Karim F, Krasnow MA. Developmental control of blood cell migration by the *Drosophila* VEGF pathway. *Cell.* 2002;108(6):865-76. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00676-1
 34. Li X, Pontén A, Aase K, Karlsson L, Abramsson A, Uutela M, Bäckström G, Hellström M, Boström H, Li H, Soriano P, Betsholtz C, Heldin CH, Alitalo K, Ostman A, Eriksson U. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF α -receptor. *Nat. Cell Biol.* 2000;2(5):302-9. DOI: 10.1038/35010579
 35. LaRoche WJ, Jeffers M, McDonald WF, Chillakuru RA, Giese NA, Lokker NA, Sullivan C, Boldog FL, Yang M, Vernet C, Burgess CE, Fernandes E, Deegler LL, Rittman B, Shimkets J, Shimkets RA, Rothberg JM, Lichenstein HS. PDGF-D, a new protease-activated growth factor. *Nat Cell Biol.* 2001;3(5):517-21. DOI:10.1038/35074593
 36. Bergsten E, Uutela M, Li X, Pietras K, Ostman A, Heldin CH, Alitalo K, Eriksson U. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF β -receptor. *Nat Cell Biol.* 2001;3(5):512-16. DOI: 10.1038/35074588
 37. Heldin C-H, Lennartsson J. Structural and functional properties of platelet-derived growth factor and stem cell factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(8):a009100. DOI: 10.1101/cshperspect
 38. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008;22(10):1276-1312. DOI: 10.1101/gad.1653708
 39. Demoulin J-B, Essaghiri A. PDGF receptor signaling networks in normal and cancer cell. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;2(3):273-83. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.03.003
 40. Chen P-H, Unger V, He X. Structure of full-length human PDGFR β bound to its activating ligand PDGF-B as determined by negative-stain electron microscopy. *J Mol Biol.* 2015;427(24):3921-34. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.10.003
 41. Pan P, Qu J, Li Q, Li R, Yang Y, Zuo Sh, Liu X, Feng H, Chen Y. Aggravated pulmonary injury after subarachnoid hemorrhage in PDGF-Bret/ret mice. *Chin Neurosurg J.* 2020; 6:13. DOI: 10.1186/s41016-020-00193-2
 42. Kourembanas S, Morita T, Liu Y, Christou H. Mechanisms by which oxygen regulates gene expression and cell-cell interaction in the vasculature. *Kidney Int.* 1997;51(2):438-43. DOI: 10.1038/ki.1997.58
 43. Liu R, Xu J, Jiang Y, Hong W, Li Sh, Fu Zh, Cao W, Li B, Ran P, Peng G. Platelet-derived growth factor-BB induces pulmonary venous smooth muscle cells proliferation by upregulating calcium sensing receptor under hypoxic conditions. *Cytotechnology.* 2021; 73:189–201. DOI: 10.1007/s10616-021-00456-5
 44. Nagaoka I, Trapnell BC, Crystal RG. Upregulation of platelet-derived growth factor-A and -B gene expression in alveolar macrophages of individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 1990;85:2023–27. DOI: 10.1172/JCI114669
 45. Shaw RJ, Benedict SH, Clark RAF, King TE Jr. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in interstitial lung disease: alveolar macrophage PDGF(B) gene activation and up-regulation by interferon gamma. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):167-73. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.167
 46. Sasaki M, Kashima M, Ito T, Watanabe A, Sano M, Kagaya M, Shioya T, Miura M. Effect of heparin and related glycosaminoglycan on PDGF-induced lung fibroblast proliferation, chemotactic response and matrix metalloproteinases activity. *Mediators of Inflammation.* 2000;47(8):634-9. DOI: 10.1136/thx.47.8.634
 47. Giebler N, Zigrino PA. Disintegrin and

- metalloprotease. Historical overview of their functions. *Toxins (Basel)*. 2016;8(4):122. DOI: 10.3390/toxins8040122
48. Roberts MJ, May LT, Keen AC, Liu B, Lam T, Charlton SJ, Rosethorne EM, Halls ML. Inhibition of the proliferation of human lung fibroblasts by prostacyclin receptor agonists is linked to a sustained cAMP signal in the nucleus. *Front Pharmacol*. 2021; 12:669227. DOI: 10.3389/fphar.2021.669227
49. Rieg AD, Suleiman S, Anker C, Bünting NA, Verjans E, Spillner J, Kalverkamp S, von Stillfried S, Braunschweig T, Uhlig S, Martin Ch. Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB regulates the airway tone via activation of MAP2K, thromboxane, actin polymerisation and Ca²⁺-sensitisation. *Respir Res*. 2022;23(1):189. DOI: 10.1186/s12931-022-02101-x
50. Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathicpulmonaryfibrosis. *EurRespirJ*. 2015; 45:1426–33. DOI: 10.1183/09031936.00149614
51. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathicpulmonaryfibrosis. *EurRespirJ*. 2015; 45:1434-45. DOI: 10.1183/09031936.00174914
52. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 349:209–20. DOI: 10.1124/jpet.113.208223

Article history:

Received: 25.07.2024

Revision requested: 01.08.2024

Revision received: 12.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

**THE ROLE OF PLATELET GROWTH FACTOR PDGF AS A PREDICTOR OF
FIBROTIC CHANGES IN LUNG PATHOLOGY
(literature review)**

Liubarets T. F., Sych O. G.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

tliubarets@yahoo.com

Background. Fibrotic changes as manifestations of a systemic process in the human body are found in a wide range of diseases of the bronchopulmonary system. The genetic component of the process of lung tissue fibrosis, which involves genes of the platelet-derived growth factor (PDGF) family, plays an important role in the clinical course of lung diseases and the formation of isolated consequences, in particular, the development of respiratory failure, which significantly complicates the quality of life of patients.

Aim: to determine the role of PDGF family genes in the formation of fibrotic changes in normal and lung pathology, to analyze the ways of correcting the detected disorders.

Materials and methods. The article uses the bibliographic method, summarizes scientific publications presented in PubMed and Google Scholar.

Results. The literature review presents structural features of PDGF family genes and their receptors (PDGFR). The role of PDGF genes in the processes of physiological development of the lungs, their participation in the mechanisms of the formation of pathological processes accompanied by fibrosis of lung tissue (viral infections, interstitial lung diseases, bronchial asthma) was analyzed. The effectiveness of the use of modern drugs that affect signaling pathways involving genes of the PDGF family and their receptors PDGFR as predictors of the formation of fibrotic changes in lung tissue was evaluated.

Conclusion. Genes of the PDGF family play an important role both in the processes of lung development in the neonatal period and in the development of fibrotic changes in lung tissue in a wide range of diseases (viral infections, interstitial lung diseases, bronchial asthma). The introduction into treatment of drugs that affect signaling pathways involving the genes of the PDGF family and the use of tyrosine kinase inhibitors to correct the functioning of PDGFR receptors leads to a reduction in the progression of fibrotic changes in the lung tissue and is one of the modern strategic directions in the treatment of this group of diseases.

Key words: fibrosis, gene, PDGF, PDGFR, lung disease.