

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc321765>

Лёгочный фиброз: факторы риска, патогенез и моделирование в эксперименте *in vivo* и *in vitro*

И.В. Чистякова, А.Б. Малашичева

Институт цитологии Российской Академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Лёгочный фиброз (ЛФ) — группа заболеваний лёгких, характеризующихся процессом рубцевания ткани с признаками интерстициальной пневмонии. Средняя продолжительность жизни — 3–5 лет с момента постановки диагноза. Среди факторов риска развития ЛФ выделяют внешние (средовые) и внутренние (генетические). Центральную роль в развитии фиброза играют массивные скопления миофибробластов и чрезмерное отложение внеклеточного матрикса, включая коллаген I типа.

В качестве основных подходов к лечению ЛФ используют хирургический (трансплантация лёгких) и терапевтический (лечение антифиброзными препаратами). Однако для обоих подходов существует ряд ограничений: для хирургического — дефицит донорских органов и опасность иммунного отторжения пересаженных тканей; для терапевтического — неудовлетворительные результаты клинических испытаний лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью при лечении фиброза у доклинических животных — *in vivo* моделей. Таким образом, имеется необходимость в разработке адаптированных для человека моделей *in vitro* для увеличения эффективности применения тестируемых препаратов в клинических испытаниях.

Использование различных тканевых (двух-, трёхмерных) моделей позволило разработать системы, способные имитировать структуру лёгких человека *in vivo*, её функцию, а также клеточные и матричные взаимодействия, которые обладают высоким потенциалом для тестирования антифиброзных лекарственных препаратов. В обзоре показаны факторы риска развития ЛФ, механизмы патогенеза и основные модели *in vitro* и *in vivo* для изучения данной группы заболеваний лёгких.

Ключевые слова: лёгочный фиброз; факторы риска; клеточные модели *in vivo*, *in vitro*.

Как цитировать:

Чистякова И.В., Малашичева А.Б. Лёгочный фиброз: факторы риска, патогенез и моделирование в эксперименте *in vivo* и *in vitro* // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 2. С. 109–121. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc321765>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc321765>

Pulmonary fibrosis: risk factors, pathogenesis and *in vivo/in vitro* experimental modeling

Irena V. Chistyakova, Anna B. Malashicheva

Institute of Cytology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Pulmonary fibrosis (PF) is a group of lung diseases characterized by scar formation and interstitial pneumonia with a mean life expectancy of 3–5 years' post diagnosis. Risk factors for developing PF include external (environment) and internal (genetic risk factors). The central role in the formation of fibrosis is played by the massive myofibroblasts and the excessive deposition of extracellular matrix, including collagen I type.

The main approaches for PF treatment is either lung transplantation or therapeutic treatment by antifibrotic drugs. However, for both approaches there are a number of limitations: for surgical — the lack of donor organs and immune rejection of transplanted tissues, for therapeutic — the drugs that are identified in animal studies fail in human clinical trials. Thus, there is a necessity for advancing of humanized *in vitro* models to improve treatments prior to human clinical trials.

The development of different tissue (two-, three-dimensional) models has created systems capable of emulating human lung structure, function, and cell and matrix interactions, which have shown potential for *in vitro* drug testing. In this review, we focused on PF risk factors, development mechanisms, and a review of the main *in vitro* and *in vivo* models for studying PF.

Keywords: pulmonary fibrosis; risk factors; cellular models *in vivo*, *in vitro*.

To cite this article:

Chistyakova IV, Malashicheva AB. Pulmonary fibrosis: risk factors, pathogenesis and *in vivo/in vitro* experimental modeling. *Genes & cells*. 2023;18(2):109–121. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc321765>

Received: 03.11.2022

Accepted: 30.03.2023

Published: 19.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Лёгочный фиброз (ЛФ) представляет собой гетерогенную группу патологических состояний, характеризующихся необратимым ремоделированием фиброзной (рубцовой) лёгочной интерстициальной ткани, что сопровождается нарушением дыхательной функции [1]. Фиброз лёгких является признаком многих болезней лёгких различной этиологии, в том числе хронической обструктивной болезни, астмы, кистозного фиброза и бронхолёгочной дисплазии. Фиброзные изменения также могут сопровождать заболевания интерстициальной ткани: гранулематозные заболевания (саркоидоз), а также пневмокозиозы (асбестоз, силикоз, бериллиоз).

Лёгочный фиброз характеризуется низкой степенью выживаемости — 3–5 лет с момента постановки диагноза. Согласно предварительным расчётным данным, полученным на основе результатов опроса в крупных пульмонологических центрах Российской Федерации, распространённость ЛФ составляет около 9–11 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость ЛФ в других странах — 4–6 случаев на 100 000 населения [2]. Помимо этого, текущая пандемия COVID-19 также, согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, приведёт к резкому росту заболеваемости ЛФ.

На сегодняшний момент единственным методом лечения фиброза является операция по пересадке лёгких, однако её применение в значительной степени ограничено из-за крайней нехватки донорских органов, а также серьёзных побочных эффектов, связанных с иммунным отторжением пересаженных тканей. В качестве потенциальной замены трансплантации можно рассматривать методы регенеративной терапии, основанные на использовании стволовых клеток (локальные стволовые клетки и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки — ИПСК) [3]. В настоящем обзоре показаны факторы риска возникновения ЛФ, клеточные механизмы его развития, а также основные модели *in vitro* и *in vivo* для изучения данной группы заболеваний лёгких.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА

Роль курения в развитии фиброза лёгких

Среди факторов риска ЛФ курение сигарет, по видимому, является наиболее важной причиной для развития как спорадической, так и семейной формы ЛФ [4]. Сигаретный дым содержит твёрдые частицы, а также многочисленные химические вещества, в том числе высокотоксичные реактивные формы O_2^- и N [5]. Механизм действия частиц включает нарушение работы антиоксидантной системы, баланса протеаз/антипротеаз в лёгочной ткани, а также способствует клеточному апоптозу и некрозу, что усугубляет воспаление

[6]. У мышей, подвергнутых воздействию сигаретного дыма при пассивном вдыхании, наблюдается лёгочная нейтрофилия после острого (менее 5 дней) или хронического (несколько недель) воздействия [7]. Патология, наблюдаемая на модели с острым течением болезни, разрешается спонтанно, напротив, у хронической модели, как правило, наблюдаются признаки разрушения лёгких, альвеолярного коллапса и нарушения протеазного баланса.

Генетические мутации

Большая роль в развитии ЛФ отводится генетическим мутациям. Наиболее часто встречающаяся мутация, обуславливающая развитие данного патологического состояния, — полиморфизм промотора гена *MUC5B* (35% пациентов с ЛФ) [8]. Более того, мутации данного участка являются специфичными для ЛФ [8]. Возможный механизм заключается в том, что чрезмерная экспрессия *MUC5B* обуславливает хроническое усиление секреции слизи и её накопление в периферийном воздушном пространстве, что в свою очередь нарушает мукоцилиарный клиренс, приводит к слипанию слизи в бронхоальвеолярной области и создаёт условия для развития микроорганизмов, вызывая хроническое воспаление [9].

Лёгочный сурфактант (surfactant protein C, SP-C) — липопротеиновый комплекс, поддерживающий альвеолярный гомеостаз, который необходим для нормального функционирования лёгких. В альвеолах SP-C усиливает поверхностную активность и врождённый иммунитет лёгочной ткани. Разнообразие мутаций в гене SP-C (*SFTPC*) было идентифицировано у лиц с различными формами интерстициальных пневмонии и фиброза (более 40 мутаций) [10]. Фенотип болезни, обусловленной мутациями *SFTPC*, в 45% случаях наследуется как болезнь ауто-сомно-доминантного типа с неполной пенетрантностью или возникает как спонтанное заболевание, опосредованное мутацией *de novo* на p.Ile73Thr (в 55% случаях). У 10–15% больных респираторные симптомы развиваются в первый месяц жизни, у 40% — в период от 1 до 6 мес [11].

Развитие ЛФ также может быть опосредовано множественными мутациями в генах теломер: *TERT* (telomerase reverse transcriptase), кодирующий каталитический компонент теломеразы, и *TERC* (telomerase RNA component) — основной РНК-компонент теломеразы. Обе гетерозиготные мутации свидетельствуют об укорочении теломер, а также о повышенной предрасположенности к развитию ЛФ. В отличие от мутаций в гене *SFTPC*, в случае мутаций генов *TERC* и *TERT* респираторные симптомы развиваются в возрасте 58–68 лет [12].

Среди прочих модификаций генов, оказывающих влияние на возникновение спорадических случаев ЛФ, отмечают полиморфизмы генов, кодирующих цитокины, такие как интерлейкин (IL)-1 α , фактор некроза опухоли- α , лимфотоксин α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 [13].

Роль вирусных инфекций в развитии лёгочного фиброза

Вирусная инфекция способствует повреждению эпителия лёгких, приводя к развитию ЛФ. Вирус Эпштейна–Барр обнаруживается в лёгочной ткани почти половины пациентов с этой патологией [14]. Предполагается, что при инфицировании данным вирусом происходит эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) клеток, вызванный экспрессией трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и активацией сигнальных путей CUX1/Wnt [14]. Отмечается участие в развитии ЛФ цитомегаловируса, герпесвируса человека 7- и 8-го типов (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой), бокавируса [15]. Так, по данным исследования [1], герпесвирусная инфекция обнаружена в лёгких у 15 из 23 человек, страдающих ЛФ.

Основной путь проникновения вируса SARS-CoV-2 предполагает связывание с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, присутствующими в большом количестве в лёгочной ткани. Это связывание приводит к активации экспрессии факторов роста, таких как TGF- β 1, фактора роста соединительной ткани (CTGF), фибронектина 1 [16]. В результате взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с пневмоцитами повышаются уровень ангиотензина 2, выработка провоспалительных цитокинов (IL-6, -8), активных форм кислорода (АФК) и активированного TGF- β 1, способствующих пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты [17].

Радиационно-индуцированный фиброз лёгких

Лучевая терапия является одним из методов лечения множественных злокачественных новообразований грудной клетки. Это также стандартный метод лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого. Однако эффективность лучевой терапии весьма ограничена из-за побочных эффектов, в частности радиационно-зависимых поражений лёгких (пневмонит, ателектазы и фиброз лёгких). Передача сигналов TGF- β /Smad способствует многим процессам радиационно-ассоциированного ЛФ, таким как образование АФК, активация миофибробластов, фиброцитов и синтез компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Поток частиц ионизирующего излучения взаимодействует с молекулами воды в биологических системах с образованием различных АФК, которые способствуют повреждению и гибели клеток [18]. После облучения повышенная продукция АФК связана с запуском молекулярного каскада, приводящего к перекисному окислению липидов, активации провоспалительных факторов и сигнального пути MEK/ERK [19]. В работе [20] показано, что важную роль в развитии радиационного фиброза играет формирование ателектазов при разрушении пневмоцитов.

ПАТОГЕНЕЗ ФИБРОЗА

Репаративная регенерация лёгкого происходит за счёт гипертрофии оставшихся частей и вовлечения структурных компонентов (альвеол, бронхиального дерева) [21]. Процесс восстановления лёгочной ткани состоит из четырёх различных, но связанных между собой этапов: свёртывания/коагуляции, фазы воспаления, рекрутирования/пролиферации фибробластов и ремоделирования ткани [22]. Первая стадия регенерации наступает сразу после повреждения лёгочной ткани и характеризуется продукцией цитокинов клетками, что приводит к формированию временного матрикса, состоящего из фибрина и фибронектина [23]. Следующая фаза воспаления характеризуется рекрутированием иммунных клеток [24]. На третьей стадии фибробласты дифференцируются в миофибробласты, которые продуцируют ВКМ, в частности коллаген I типа [25]. На последнем этапе миофибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки повреждаются меньше [26]. Остальные миофибробласты подвергаются апоптозу.

Лёгочный фиброз является следствием фиброзирующего альвеолита, развивающегося по пневмонитогенному механизму [26]. Фиброзный альвеолит — основной морфологический признак интерстициальных заболеваний, он характеризуется очаговым (гранулём) или диффузным, острым или негнойным воспалением с исходом в фиброз. Центральную роль в формировании фиброза играют массовые скопления миофибробластов в паренхиме, а также избыточное отложение ВКМ [27]. Происхождение фибробластов при фиброзе лёгких — предмет многочисленных исследований [28–31]. Потенциальными источниками миофибробластов служат пролиферирующие резидентные стромальные клетки, дифференцированные производные мезенхимальных стромальных клеток костного мозга или ЭМП [32]. Фиброциты — это циркулирующие предшественники мезенхимальных клеток костного мозга, которые способны дифференцироваться в фибробласты и миофибробласты при попадании в ткань [28]. Фиброциты экспрессируют множество мезенхимальных маркёров, включая коллаген I типа, виментин, а также маркёр лейкоцитов CD45 и маркёр гемопоэтических стволовых клеток CD34 [33]. Кроме перечисленных молекул фиброциты экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR2, CCR7 и CXCR4, которые регулируют их вход в очаги повреждения [34]. Показано, что с помощью трансформирующего профибротического цитокина TGF- β в фиброцитах можно индуцировать экспрессию α -гладкомышечного актина (α -SMA) [35]. Результаты исследований по трансплантации трансгенного костного мозга, меченного флуоресцирующим белком GFP, показали, что наибольший процент клеток, синтезирующих коллаген I типа при фиброзе лёгкого, приходится на популяцию фиброцитов трансплантированного костного мозга [30]. Однако часть исследователей

отмечают минимальный вклад фиброцитов в продукцию α -SMA при трансплантации костного мозга в некоторых моделях [33].

Другой возможный патологический источник фибробластов — это ЭМП, физиологический и часто обратимый процесс, необходимый для нормального эмбрионального развития (но в некоторых случаях он возникает в процессе ответной реакции на повреждение) [36]. ЭМП определяется утратой клетками белков, способствующих формированию клеточного контакта (E-кадгерин), цитоскелетных (цитокератины) и люминальных белков, секретируемых клетками (поверхностно-активный белок C) [31]. ЭМП регулируется множеством внеклеточных лигандов, таких как TGF- β , эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), IL-1, CTGF, ядерный фактор- κ B (NF- κ B), и белками Wnt, которые инициируют внутриклеточные сигнальные каскады после связывания с поверхностными рецепторами [37].

Таким образом, дифференцировка фиброцитов, ЭМП и активация резидентных фибробластов лёгких могут способствовать развитию фиброза лёгких, но точная роль каждого из данных процессов в развитии патологии остаётся неясной. Понимание этих процессов и их вклада в развитие конкретных форм фиброза играет важную роль в рамках разработки потенциальной терапии.

МОДЕЛИ ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА IN VIVO

Блеомициновая модель

Модель фиброза лёгких, опосредованная воздействием блеомицина, наиболее часто применяется в качестве экспериментальной для изучения фибротических процессов. Блеомицин представляет собой антибиотик, выделенный из *Streptomyces verticillatus*, который был идентифицирован как профиброзный агент [38]. Для воспроизведения экспериментальной модели фиброза блеомицин вводят несколькими способами, включая интратрахеальный, внутрибрюшинный, подкожный, внутривенный и ингаляционный. Интратрахеальный путь введения наиболее распространён [39, 40]. При интратрахеальном введении блеомицин вызывает воспалительные и фиброзные реакции в течение короткого периода времени (~1–2 нед). Гиперпродукция АФК за счёт хелатирования ионов металлов и реакции образовавшегося псевдофермента приводит к гибели эпителиальных клеток на 1–3-е сутки. Воспалительная реакция характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1, фактора некроза опухоли (TNF- α), IL-6 и интерферона- γ , а также образованием избыточных воспалительных инфильтратов (3–9-й день). Содержание профибротических маркеров, таких как TGF- β 1, фибронектин и проколлаген-1, которые обеспечивают активацию фибробластов, отложение

ВКМ и развитие фиброза, повышается к 9–10-му дню [40]. Фиброз можно визуализировать гистологически к 14-му дню, при этом максимальный ответ на введение БЛМ отмечается на 21–28-й день [40].

В работе [40] для моделирования фиброза блеомицин вводили интратрахеально (0,04 ЕД) раз в две недели в течение 4 мес молодым мышам. Авторы показали, что в ответ на повторное введение блеомицина у мышей наблюдались гиперплазия клеток Клара и клеток кубовидного альвеолярного эпителия, инфильтрация периальвеолярных протоков воспалительными клетками, увеличение альвеол и обширный фиброз [41]. В случае ЛФ было показано, что ранние молекулярные изменения в лёгких мышей при введении блеомицина наиболее сходны с таковыми при ускоренной острой фазе ЛФ у человека [42]. Однако фиброзные изменения, вызванные блеомицином, часто начинают разрешаться через 21–28 дней, и для воспроизведения хронических фиброзных изменений необходимо введение повторных доз [40].

Одной из наиболее широко используемых экспериментальных моделей изучения ЛФ, вызванного блеомицином, служат молодые мыши-самцы в возрасте 8–12 нед [42]. Однако было показано, что у молодых мышей происходит спонтанное разрешение фиброзных изменений, вызванных блеомицином, — явление, которое не наблюдается у старых мышей [43], что имеет клиническое значение при исследовании ЛФ у пожилых людей.

Воздействие кремнезёма и силикатов (асбестоз)

Непрофессиональное воздействие кристаллического кремнезёма возникает в результате использования многих коммерческих продуктов, таких как чистящие средства, наполнитель для туалета домашних животных, герметики, косметика, глина и краски [44]. Введение диоксида кремния в лёгкие грызунов приводит к развитию фиброзных узелков, которые напоминают поражения, развивающиеся у человека при воздействии минеральной пыли и аэрозолей. При моделировании силикоза используется кристаллический кремнезём, и развитие фиброза в этой модели происходит в течение 2 мес. Введение частиц кремнезёма может осуществляться разными путями, включая аэрозольный, интратрахеальный или оротрахеальный [38]. В работе [45] показано, что запуск фиброзного ответа происходит за счёт стимуляции эпителиальных клеток и макрофагов после воздействия кремнезёма, что приводит к повышению содержания воспалительных цитокинов и других медиаторов, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF), TGF- β , TNF- α и IL-10. Чрезмерный окислительный стресс, вызванный вдыхаемыми частицами, перегружает механизмы антиоксидантной защиты, что может привести к развитию ЛФ [45].

Основным преимуществом силикатной интратрахеальной модели является замедленный клиренс частиц

кремнезёма, что приводит к стойкой фиброзной реакции. ЛФ, вызванный частицами кремнезёма, может осложняться мутацией промотора гена *MUC5B*, связанной со снижением клиренса [46]. У некоторых больных, предрасположенных к развитию ЛФ, отмечается изменение длины теломер в генах [47].

Асбест-индуцированная модель фиброза может быть чётко идентифицирована по нескольким гистологическим признакам, включая асбестовые тельца, несколько очагов миофибробластов и фиброз бронхиолярной стенки [48].

Изотиоцианат флуоресцеина

Лёгочный фиброз, индуцированный изотиоцианатом флуоресцеина (fluorescein isothiocyanate, FITC) схож с блеомицин-опосредованным фиброзом в том смысле, что в обеих моделях воспаление предшествует образованию фиброза [39]. Центральную роль в рекрутировании фиброцитов при прогрессировании FITC-индуцированного фиброза играет взаимосвязь между IL-13, CCR2 и лигандом CCL12 [49]. Недостатки FITC-модели включают отсутствие характерных признаков интерстициальной пневмонии и преобладание инфильтратов мононуклеарных клеток до фиброза [50].

Трансгенные модели

Для доставки плазмидной ДНК в ядра клеток при исследовании фиброза широко используют наночастицы, клеточные органеллы (липосомы), вирусные векторы (аденовирусные или лентивирусные) [51]. Основная масса таких подходов сводится к активации/подавлению экспрессии различных факторов, таких как TGF- β , TNF- α , IL-1 β , IL-13, SMAD7 [51, 52]. Чрезмерная экспрессия TGF- β может быть индуцирована введением аденовирусного вектора или доксициклином в эпителиальные клетки (клетки Клара). При добавлении доксициклина в воду для питья экспериментальным животным происходят стимуляция экспрессии TGF- β после 12 ч обработки доксициклином и запуск фиброзного ответа в эпителиальных клетках [53]. Фибротические изменения в течение периода воздействия доксициклина сохраняются до 2 мес [53]. Такая кинетика наблюдается и при интраназальной аденовирусной доставке TGF- β , приводящей к апоптозу эпителиальных клеток, мононуклеарной инфильтрации и фиброзу рубцеванию [52].

Аденовирусный перенос также применяется для экспрессии IL-1 β , TNF- α , IL-13, приводящей к ранней воспалительной реакции и отложению коллагена за счёт активации сигнального пути TGF- β [54]. В исследовании [55] показано, что блеомицин-индуцированный фиброз может быть частично подавлен усилением экспрессии SMAD7, который блокирует образование комплексов SMAD2/SMAD4 и таким образом подавляет передачу сигналов TGF- β . Интересно, что ремоделирование сосудов также влияет на развитие фиброза. Было показано, что увеличение экспрессии фактора роста эндотелия

сосудов (VEGF), стимулирующего ангиогенез, усугубляет фиброз у грызунов, трансгенных по TGF- β 1 [56]. Однако при внутривенном введении аденовирусных частиц, кодирующих антиангиогенный белок вазогинин 1 (VASH1), наблюдается угнетение фиброгенеза [57].

Важно отметить, что не все описанные экспериментальные модели хорошо отработаны и изучены и поэтому они могут использоваться только для анализа определённых патологических путей, без экстраполяции на весь клеточный патогенез ЛФ человека.

МОДЕЛИ ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА IN VITRO

2D-модели культуры

Существует множество *in vitro* моделей изучения ЛФ, начиная от 2D-монокультур/ко-культур и заканчивая самоорганизующимися 3D-сфероидными и органоидами. Наиболее распространённая экспериментальная модель *in vitro* основана на двухмерном (2D) культивировании клеток на различных подложках (пластик, стекло). Двухмерная клеточная культура является одной из самых простых и надёжных моделей, используемых для изучения основных механизмов фиброза, а также тестирования про- и антифиброзных лекарственных соединений. 2D-платформы обладают рядом преимуществ, таких как простота использования, высокая продуктивность, клеточная визуализация и профилирование в различных условиях [58].

Основное преимущество использования 2D-культур — лёгкость выращивания клеток для последующей оценки экспрессии профибротических генов после обработки различными веществами. Показано [59], что первичные фибробласты после обработки TGF- β при последующем культивировании трансформируются в высокопролиферативные, ВКМ-синтезирующие миофибробласты, напоминающие их соответствующие клеточные аналоги *in vivo*.

Основной недостаток 2D-культуральных платформ — невозможность воспроизведения патофизиологического фиброза тканей. Продемонстрировано, что повышение жёсткости ВКМ увеличивает активацию TGF- β 1 за счёт контракции миофибробластов [60]. Другим серьёзным ограничением 2D-моделей является их неспособность имитировать фиброзную микросреду, что приводит к физиологически неадекватному поведению клеток. Фиброзные области характеризуются чрезмерным отложением коллагена и имеют более высокую жёсткость (20–100 кПа) по сравнению с нормальной паренхимой легких (1–15 кПа).

2.5D-модели культуры

Наиболее распространёнными 2.5D-моделями являются системы, включающие использование ВКМ,

Transwell-системы и «сэндвич»-модели [61–64], которые обеспечивают клеточную адгезию, подобно 3D-моделям, и формирование трёхмерных эпителиальных ацинарных структур. Transwell-системы представляют собой многослойные культуры, способствующие адгезии клеток на мембрану, которая обеспечивает моделирование сложных процессов на уровне органов/тканей, включая трансмиграцию лейкоцитов. Transwell-системы в основном используют для со-культивирования клеток лёгких, где эпителиальные культуры часто взаимодействуют с эндотелиоцитами лёгочных капилляров и/или фибробластами. Совместное культивирование клеток аденокарциномы (линия A549) с нормальными или патологическими ЛФ-фибробластами в Transwell-системе при моделировании процесса заживления ран показало снижение миграции фибробластов, связанных с ЛФ, по сравнению с нормальными фибробластами. Такое снижение было обусловлено патологической активацией сигнального пути в ЛФ-фибробластах, связанного с PDGF [64].

В норме эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки поляризованы и прикреплены к базальной мембране. Matrigel — это растворимая основа базальной мембраны, извлечённая из саркомы грызунов, богатая ламинином, коллагеном IV, протеогликанами и рядом факторов роста [65]. В работе показано [65], что альвеолярные эпителиальные клетки II типа, культивируемые на Matrigel, способны к формированию кист, высланных поляризованным монослоем клеток, которые продуцируют сурфактант.

Метод «сэндвич»-культуры *in vitro* основан на культивировании фибробластов, эпителиальных, эндотелиальных клеток, расположенных между двумя слоями различных механически перестраиваемых подложек (например, полиакриламида) [61, 63]. Данная экспериментальная модель применяется при исследовании клеточной механобиологии, в основном фибробластов, обеспечивая клеточную адгезию во всех трёх плоскостях (X, Y, Z) [66]. Также «сэндвич»-культура позволяет имитировать условия, которые наблюдаются в фиброзных очагах, где фибробласты растут между субстратами различной жёсткости (нормальная и фиброзная лёгочная ткань).

3D-модели культуры

Трёхмерные (3D) модели обеспечивают миграцию, хемотаксис и межклеточное взаимодействие во всех трёх плоскостях, аналогично условиям *in vivo*. При 3D-моделировании ЛФ используют эпителиальные, эндотелиальные, иммунные клетки, ИПСК и фибробласты.

Гидрогелевые системы. Гидрогели, изготовленные из природных субстратов, таких как коллаген I типа, фибрин и гиалуроновая кислота, являются наиболее изученными 3D-системами для моделирования ЛФ, поскольку коллаген I типа и гиалуроновая кислота — основные компоненты фиброзных очагов и рубцов [61].

P.D. Arora и соавт. [67] изучили фибробласт-опосредованную контракцию коллагена при действии TGF- β 1 и показали, что степень податливости коллагенового геля напрямую связана с уровнем экспрессии α -SMA и α 1- β 1-интегринов фибробластами. Податливые коллагеновые гели по сравнению с гелями, имеющими среднюю и высокую степень жёсткости, демонстрировали сниженную экспрессию α -SMA и интегринов культивируемыми фибробластами. Существенным ограничением широкого использования природных гидрогелей является неспособность настроить механические свойства для моделирования жёсткости, типичной для фиброзной ткани, и обеспечить пролонгированное культивирование *in vitro* из-за деградации гидрогелей. Наиболее часто используемые синтетические гидрогели для изучения биологии фибробластов изготавливаются из полиакриламида (ПА) и полиэтиленгликоля (ПЭГ). ПА в основном используются в качестве механически перестраиваемых 2D-субстратов. Гидрогель ПЭГ обеспечивает формирование 3D-культуры клеток и может быть использован для моделирования заболеваний, сопровождающихся фиброзом [61].

Бесклеточные матрицы. Бесклеточные матрицы, полученные из ткани или органа при обработке веществами-детергентами, такими как 3-[[3-холамидопропил]-диметиламмоний]-1-пропансульфонат, в основном используют для исследований матрикс-ассоциированных клеточных взаимодействий при фиброзе, так как они сохраняют трёхмерную структуру и белковую композицию ВКМ. Практическая цель удаления клеток из органов/тканей — это имплантация донорской ткани, засеянной клетками реципиента. Бесклеточная лёгочная ткань служит многообещающей моделью для исследования ЛФ в условиях *in vitro*, поскольку она имитирует состав, структуру и жёсткость ВКМ лёгких в норме [68]. Интересно, что фибробласты, посеянные в матрицах ЛФ-производных, дифференцируются в миофибробласты. Экспрессия профибротических генов в фибробластах является результатом индукции со стороны ВКМ [69].

Срезы ткани лёгких. Срезы ткани лёгких (СТЛ) изготавливают путём разрезания свежей ткани, полученной в результате хирургических резекций, на кусочки толщиной 200–250 мкм [69]. Наиболее важные преимущества СТЛ — высокая пропускная способность и степень сходства с микросредой лёгких *in vivo*, что предполагает их использование в качестве доклинических моделей для тестирования лекарственных препаратов. При обработке СТЛ лёгких человека и мыши различными концентрациями пирфенидона и нинтеданиба (1,0 мкм и 2,5 ммоль) в присутствии/отсутствии TGF- β происходило ингибирование профибротического действия цитокина (усиление экспрессии α -SMA) в обеих системах [70]. Основным недостатком СТЛ является то, что подготовка кусочка приводит к формированию двух поверхностей, которые вызывают регенеративную реакцию [71]. Кроме

того, жизнеспособность кусочков сохраняется в течение лишь 7 дней, что также служит одним из ограничивающих факторов использования СТЛ.

Лёгочные сфероиды и органоиды. Сфероиды — это клеточные агрегаты, состоящие из дифференцированных (зрелых) клеток или стволовых клеток, которые культивируются на планшетах с низкой адгезией, в системах «висячая капля», в суспензии или микротитрационных планшетах [72–74]. Лёгочные органоиды — это более сложные самоорганизующиеся структуры, состоящие из специфичных для лёгких клеток (созданных на основе ИПСК), которые следуют последовательным этапам развития тканей, схожим с таковыми *in vivo* [75]. В отличие от сфероидов, органоиды, как правило, лучше воспроизводят тканевую организацию с физиологически нормальным распределением различных типов клеток. Однако *in vitro* культивируемые органоиды лёгких не способны к формированию альвеолярной структуры и микроваскулярному созреванию, что служит значительным ограничивающим фактором. При инкубации с TGF- β 1 самосборные органоиды, населённые эмбриональными фибробластами лёгких, демонстрируют признаки тканевого рубцевания (усиление продукции α -SMA и коллагена I типа), сходного с ЛФ [76]. Кроме того, показано [77], что лёгочные сфероиды, содержащие базальные клетки и культивируемые на Matrigel, могут образовывать аквапорин-положительные альвеолярные структуры, что указывает на дифференцировку стволовых клеток в составе сфероида. Органоиды, созданные на основе ИПСК, также обеспечивают уникальную платформу для скрининга лекарств, токсикологических исследований и генной терапии [74]. Однако использование ИПСК-органоеидов весьма ограничено вследствие трудоёмких процессов, связанных с получением и культивированием клеток. Преимущество сфероид- и органоид-систем по сравнению с двумерными моделями прежде всего обусловлено возможностью моделирования клеточного и ВКМ-опосредованного взаимодействия, что наблюдается в условиях *in vivo*.

Основное ограничение использования 3D-моделей ЛФ — сложность и изменчивость размера/формы экспериментальных систем, что затрудняет получение статистически значимых результатов.

Фиброз-на-чипе. Хотя органоиды или сфероиды обладают большим потенциалом, значительными недостатками этих систем можно назвать невозможность воспроизведения «текучести» микросреды и активной механической стимуляции. «Лёгкие-на-чипе» представляют собой 3D-системы, содержащие монослои эпителиальных/эндотелиальных клеток и воспроизводящие уникальные особенности альвеолярной микросреды, включая дыхательные движения, аэрогематический барьер, газообмен [78]. Система «фиброз-на-чипе» создана путём интеграции фибробластов в коллагеновый гидрогель внутри устройства искусственного кровообращения.

3D-биоинженерная лёгочная фиброзная ткань была разработана с использованием коллагеновых гидрогелей, засеянных эпителиальными и эндотелиальными клетками дыхательных путей, в сочетании с биореакторной системой Flexcell [58]. Несмотря на эти ограничения, технология «фиброз-на-чипе» предоставляет исследователям платформу для моделирования реакций и тестирования лекарственных препаратов на уровне органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития лёгочного фиброза. Животные модели до сих пор остаются основными доклиническими *in vivo* системами для тестирования лекарственных антифибротических препаратов. Однако ввиду того, что многие исследования, проводимые на этих моделях, зачастую терпят неудачу при клинических исследованиях на людях, существует определённая потребность в усовершенствовании адаптированных для человека моделей *in vitro*, используемых для тестирования лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Научное исследование выполнено при поддержке гранта НШ-4664.2022.1.4.

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

Вклад авторов. И.В. Чистякова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.Б. Малашичева — курация, обзор литературы, редактирование статьи. Оба автора подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the grant НШ-4664.2022.1.4.

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

Authors' contribution. I.V. Chistyakova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.B. Malashicheva — curation, literature review, editing the article. Both authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (both authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hardie W.D., Hagood J.S., Dave V., et al. Signaling pathways in the epithelial origins of pulmonary fibrosis // *Cell Cycle*. 2010. Vol. 9, N 14. P. 2841–2848. doi: 10.4161/cc.9.14.12268
2. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз // *Пульмонология*. 2015. Т. 25, № 5. С. 600–612. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
3. Huang S.X.L., Islam M.N., O'Neill J., et al. Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells // *Nat Biotechnol*. 2014. Vol. 32, N 1. P. 84–91. doi: 10.1038/nbt.2754
4. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? // *Proc A Thorac Soc*. 2006. Vol. 3, N 4. P. 293–298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK
5. Soleimani F., Dobaradaran S., De-la-Torre G.E., et al. Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: a comprehensive systematic review // *Sci Total Environ*. 2022. Vol. 813. P. 152667. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152667
6. Hikichi M., Mizumura K., Maruoka S., Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke // *J Thorac Dis*. 2019. Vol. 11, Suppl 17. P. S2129–S2140. doi: 10.21037/jtd.2019.10.43
7. Stevenson C.S., Belvisi M.G. Preclinical animal models of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev Respir Med*. 2008. Vol. 2, N 5. P. 631–643. doi: 10.1586/17476348.2.5.631
8. Yang I.V., Fingerlin T.E., Evans C.M., et al. MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis // *Ann Am Thorac Soc*. 2015. Vol. 12, Suppl. 2. P. S193–S199. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-110AW
9. Roy M.G., Livraghi-Butrico A., Fletcher A.A., et al. Muc5b is required for airway defence // *Nature*. 2014. Vol. 505, N 7483. P. 412–416. doi: 10.1038/nature12807
10. Hardie W.D., Glasser S.W., Hagood J.S. Emerging concepts in the pathogenesis of lung fibrosis // *Am J Pathol*. 2009. Vol. 175, N 1. P. 3–16. doi: 10.2353/ajpath.2009.081170
11. Gupta A., Zheng S.L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate // *Arch Dis Child*. 2017. Vol. 102, N 1. P. 84–90. doi: 10.1136/archdischild-2012-303143
12. Tsakiri K.D., Cronkhite J.T., Kuan P.J., et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104, N 18. P. 7552–7557. doi: 10.1073/pnas.0701009104
13. Zhang H.-P., Zou J., Xie P., et al. Association of HLA and cytokine gene polymorphisms with idiopathic pulmonary fibrosis // *Kaohsiung J Med Sci*. 2015. Vol. 31, N 12. P. 613–620. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.007
14. Sheng G., Chen P., Wei Y., et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis // *Chest*. 2020. Vol. 157, N 5. P. 1175–1187. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.032
15. Tang Y.-W., Johnson J.E., Browning P.J., et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *J Clin Microbiol*. 2003. Vol. 41, N 6. P. 2633–2640. doi: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003
16. Udawadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: the tsunami that will follow the earthquake // *Lung India*. 2021. Vol. 38, Suppl. 1. P. S41–S47. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20
17. Sahin M., Akkus E. Fibroblast function in COVID-19 // *Pathol Res Pract*. 2021. Vol. 219. P. 153353. doi: 10.1016/j.prp.2021.153353
18. Liu Y., Wang W., Shiue K., et al. Risk factors for symptomatic radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with non-small cell lung cancer // *Radiother Oncol*. 2021. Vol. 156. P. 231–238. doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.015
19. Ding N.H., Li J.J., Sun L.Q. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis // *Curr Drug Targets*. 2013. Vol. 14, N 11. P. 1347–1356. doi: 10.2174/13894501113149990198
20. Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., и др. Морфогенез ателектазов легких при экспериментальном радиоиндуцированном воздействии // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020. Т. 9, № 1. С. 30–39. doi: 10.31088/CEM2020.9.1.30-39
21. Давыдовский И.В. Общая патология человека. Москва : Издательство «Медицина», 2-е издание, переработанное и дополненное, 1969. С. 466.
22. Wynn T.A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis // *J Exp Med*. 2011. Vol. 208, N 7. P. 1339–1350. doi: 10.1084/jem.20110551
23. Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure // *Adv Drug Deliv Rev*. 2016. Vol. 97. P. 4–27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001
24. Lech M., Anders H.-J. Macrophages and fibrosis: how resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair // *Biochim Biophys Acta (BBA) — Mol Basis Disease*. 2013. Vol. 1832, N 7. P. 989–997. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.001
25. Kendall R.T., Feghali-Bostwick C.A. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators // *Front Pharmacol*. 2014. Vol. 5. P. 123. doi: 10.3389/fphar.2014.00123
26. Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. Москва : Издательство «Медицина», 2002. С. 555–556.
27. Humphrey J.D., Dufresne E.R., Schwartz M.A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014. Vol. 15, N 12. P. 802–812. doi: 10.1038/nrm3896
28. Maharaj S., Shimbori C., Kolb M. Fibrocytes in pulmonary fibrosis: a brief synopsis // *Euro Resp Rev*. 2013. Vol. 22, N 130. P. 552–557. doi: 10.1183/09059180.00007713
29. Luppi F., Kalluri M., Faverio P., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management // *Respir Res*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 109. doi: 10.1186/s12931-021-01711-1
30. Herzog E.L., Bucala R. Fibrocytes in health and disease // *Exp Hematol*. 2010. Vol. 38, N 7. P. 548–556. doi: 10.1016/j.exphem.2010.03.004
31. Pain M., Bermudez O., Lacoste P., et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype // *Eur Respir Rev*. 2014. Vol. 23, N 131. P. 118–130. doi: 10.1183/09059180.00004413
32. Ortiz-Zapater E., Signes-Costa J., Montero P., Roger I. Lung fibrosis and fibrosis in the lungs: is it all about myofibroblasts? // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 6. P. 1423. doi: 10.3390/biomedicines10061423
33. Stewart I.D., Nanji H., Figueredo G., et al. Circulating fibrocytes are not disease-specific prognosticators in idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 58, N 1. P. 2100172. doi: 10.1183/13993003.00172-2021
34. Moore B.B., Kolodnick J.E., Thannickal V.J., et al. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fi-

- brotic injury // *Am J Pathol.* 2005. Vol. 166, N 3. P. 675–684. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62289-4
- 35.** Jolly M.K., Ward C., Eapen M.S., et al. Epithelial-mesenchymal transition, a spectrum of states: Role in lung development, homeostasis, and disease // *Dev Dyn.* 2018. Vol. 247, N 3. P. 346–358. doi: 10.1002/dvdy.24541
- 36.** Salton F., Volpe M.C., Confalonieri M. Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, N 4. P. 83. doi: 10.3390/medicina55040083
- 37.** Kim K.K., Wei Y., Szekeres C., et al. Epithelial cell α 3 β 1 integrin links β -catenin and Smad signaling to promote myofibroblast formation and pulmonary fibrosis // *J Clin Invest.* 2009. Vol. 119, N 1. P. 213–224. doi: 10.1172/jci36940
- 38.** Tashiro J., Rubio G.A., Limper A.H., et al. Exploring animal models that resemble idiopathic pulmonary fibrosis // *Front Med (Lausanne).* 2017. Vol. 4. P. 118. doi: 10.3389/fmed.2017.00118
- 39.** Moore B.B., Hogaboam C.M. Murine models of pulmonary fibrosis // *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2008. Vol. 294, N 2. P. L152–L160. doi: 10.1152/ajplung.00313.2007
- 40.** Moeller A., Ask K., Warburton D., et al. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? // *Int J Biochem Cell Biol.* 2008. Vol. 40, N 3. P. 362–382. doi: 10.1016/j.biocel.2007.08.011
- 41.** Lee S.H., Lee E.J., Lee S.Y., et al. The effect of adipose stem cell therapy on pulmonary fibrosis induced by repetitive intratracheal bleomycin in mice // *Exp Lung Res.* 2014. Vol. 40, N 3. P. 117–125. doi: 10.3109/01902148.2014.881930
- 42.** Peng R., Sridhar S., Tyagi G., et al. Bleomycin induces molecular changes directly relevant to idiopathic pulmonary fibrosis: a model for “active” disease // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 4. P. e59348. doi: 10.1371/journal.pone.0059348
- 43.** Redente E.F., Jacobsen K.M., Solomon J.J., et al. Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis // *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2011. Vol. 301, N 4. P. L510–L518. doi: 10.1152/ajplung.00122.2011
- 44.** Koga Y., Satoh T., Kaira K., et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis is associated with silica/silicate inhalation // *Environ Sci Technol Lett.* 2021. Vol. 8, N 10. P. 903–910. doi: 10.1021/acs.estlett.1c00659
- 45.** Garcia D.D., Sultan N.M., Yerba O.R. Sílica e tabagismo: associação na produção de dano pulmonar // *Rev Bras Med Trab.* 2018. Vol. 16, N 3. P. 378–386. doi: 10.5327/z1679443520180262
- 46.** Hunninghake G.M., Hatabu H., Okajima Y., et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities // *N Engl J Med.* 2013. Vol. 368, N 23. P. 2192–2200. doi: 10.1056/nejmoa1216076
- 47.** Ley B., Newton C.A., Arnould I., et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study // *Lancet Respir Med.* 2017. Vol. 5, N 8. P. 639–647. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30216-3
- 48.** Baur X., Weitowitz H.-J., Budnik L.T., et al. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Critical need for revision of the 2014 update // *Am J Ind Med.* 2017. Vol. 60, N 5. P. 411–421. doi: 10.1002/ajim.22709
- 49.** Moore B.B., Paine III R., Christensen P.J., et al. Protection from pulmonary fibrosis in the absence of CCR2 signaling // *J Immunol.* 2001. Vol. 167, N 8. P. 4368–4377. doi: 10.4049/jimmunol.167.8.4368
- 50.** Christensen P.J., Goodman R.E., Pastoriza L., et al. Induction of lung fibrosis in the mouse by intratracheal instillation of fluorescein isothiocyanate is not T-cell-dependent // *Am J Pathol.* 1999. Vol. 155, N 5. P. 1773–1779. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65493-4
- 51.** Ruigrok M.J.R., Frijlink H.W., Melgert B.N., et al. Gene therapy strategies for idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances, current challenges, and future directions // *Mol Ther-Methods Clin Dev.* 2021. Vol. 20. P. 483–496. doi: 10.1016/j.omtm.2021.01.003
- 52.** Sime P.J., Xing Z., Graham F.L., et al. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor- β 1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 100, N 4. P. 768–776. doi: 10.1172/jci119590
- 53.** Lee C.G., Cho S.J., Kang M.J., et al. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor β 1-induced pulmonary fibrosis // *J Exp Med.* 2004. Vol. 200, N 3. P. 377–389. doi: 10.1084/jem.20040104
- 54.** Sime P.J., Marr R.A., Gauldie D., et al. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- β 1 and myofibroblasts // *Am J Pathol.* 1998. Vol. 153, N 3. P. 825–832. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65624-6
- 55.** Nakao A., Fujii M., Matsumura R., et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice // *J Clin Invest.* 1999. Vol. 104, N 1. P. 5–11. doi: 10.1172/jci6094
- 56.** Farkas L., Farkas D., Ask K., et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats // *J Clin Invest.* 2009. Vol. 119, N 5. P. 1298–1311. doi: 10.1172/jci36136
- 57.** Wang X., Zhu H., Yang X., et al. Vasohibin attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis via inhibition of angiogenesis in mice // *Pathology.* 2010. Vol. 42, N 5. P. 457–462. doi: 10.3109/0013025.2010.493864
- 58.** Sundarakrishnan A., Chen Y., Black L.D., et al. Engineered cell and tissue models of pulmonary fibrosis // *Adv Drug Delivery Rev.* 2018. Vol. 129. P. 78–94. doi: 10.1016/j.addr.2017.12.013
- 59.** Seki E., De Minicis S., Österreicher C.H., et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis // *Nat Med.* 2007. Vol. 13, N 11. P. 1324–1332. doi: 10.1038/nm1663
- 60.** Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- β 1: tale of a strained relationship // *Matrix Biol.* 2015. Vol. 47. P. 54–65. doi: 10.1016/j.matbio.2015.05.006
- 61.** Smithmyer M.E., Sawicki L.A., Kloxin A.M. Hydrogel scaffolds as in vitro models to study fibroblast activation in wound healing and disease // *Biomater Sci.* 2014. Vol. 2, N 5. P. 634–650. doi: 10.1039/c3bm60319a
- 62.** Shamir E.R., Ewald A.J. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. Vol. 15, N 10. P. 647–664. doi: 10.1038/nrm3873
- 63.** Wu X., Peters-Hall J.R., Bose S., et al. Human bronchial epithelial cells differentiate to 3D glandular acini on basement membrane matrix // *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011. Vol. 44, N 6. P. 914–921. doi: 10.1165/rcmb.2009-0329oc
- 64.** Prasad S., Hogaboam C.M., Jarai G. Deficient repair response of PF fibroblasts in a co-culture model of epithelial injury and repair // *Fibrog Tissue Repair.* 2014. Vol. 7, N 7. P. 1–14. doi: 10.1186/1755-1536-7-7

65. Yu W., Fang X., Ewald A., et al. Formation of cysts by alveolar type II cells in three-dimensional culture reveals a novel mechanism for epithelial morphogenesis // *Mol Bio Cell*. 2007. Vol. 18, N 5. P. 1693–1700. doi: 10.1091/mbc.e06-11-1052
66. Beningo K.A., Wang Y.-L. Double-hydrogel substrate as a model system for three-dimensional cell culture // *Methods Mol Biol*. 2007. Vol. 370. P. 203–212. doi: 10.1007/978-1-59745-353-0_14
67. Arora P.D., Narani N., McCulloch C.A.G. The compliance of collagen gels regulates transforming growth factor- β induction of α -smooth muscle actin in fibroblasts // *Am J Pathol*. 1999. Vol. 154, N 3. P. 871–882. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65334-5
68. Uhl F.E., Wagner D.E., Weiss D.J. Preparation of decellularized lung matrices for cell culture and protein analysis // *Methods Mol Biol*. 2017. Vol. 1627. P. 253–283. doi: 10.1007/978-1-4939-7113-8_18
69. Parker M.W., Rossi D., Peterson M., et al. Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop // *J Clin Invest*. 2014. Vol. 124, N 4. P. 1622–1635. doi: 10.1172/jci71386
70. Lehmann M., Buhl L., Wagner D., et al. Late breaking abstract: anti-fibrotic effects of nintedanib and pirfenidone in 2D versus 3D lung cultures // *Eur Respiratory Soc*. 2016. Vol. 48, Suppl. 60. P. OA478. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.oa478
71. Vickers A.E.M., Saulnier M., Cruz E., et al. Organ slice viability extended for pathway characterization: an in vitro model to investigate fibrosis // *Toxicol Sci*. 2004. Vol. 82, N 2. P. 534–544. doi: 10.1093/toxsci/kfh285
72. Surovia R., Li F.J., Wang Z., et al. 3D pulmospheres serve as a personalized and predictive multicellular model for assessment of antifibrotic drugs // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, N 2. P. e91377. doi: 10.1172/jci.insight.91377
73. Fang Y., Eglen R.M. Three-dimensional cell cultures in drug discovery and development // *SLAS Discov*. 2017. Vol. 22, N 5. P. 456–472. doi: 10.1177/1087057117696795
74. Strikoudis A., Cieślak A., Loffredo L., et al. Modeling of fibrotic lung disease using 3D organoids derived from human pluripotent stem cells // *Cell Rep*. 2019. Vol. 27, N 12. P. 3709–3723.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.077
75. Clevers H. Modeling development and disease with organoids // *Cell*. 2016. Vol. 165, N 7. P. 1586–1597. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.082
76. Wilkinson D.C., Alva-Ornelas J.A., Sucre J.M.S., et al. Development of a three-dimensional bioengineering technology to generate lung tissue for personalized disease modeling // *Stem Cells Transl Med*. 2017. Vol. 6, N 2. P. 622–633. doi: 10.5966/sctm.2016-0192
77. Henry E., Cores J., Hensley M.T., et al. Adult lung spheroid cells contain progenitor cells and mediate regeneration in rodents with bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *Stem Cells Transl Med*. 2015. Vol. 4, N 11. P. 1265–1274. doi: 10.5966/sctm.2015-0062
78. Stucki J.D., Hobi N., Galimov A., et al. Medium throughput breathing human primary cell alveolus-on-chip model // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 14359. doi: 10.1038/s41598-018-32523-x

REFERENCES

1. Hardie WD, Hagood JS, Dave V, et al. Signaling pathways in the epithelial origins of pulmonary fibrosis. *Cell Cycle*. 2010;9(14):2841–2848. doi: 10.4161/cc.9.14.12268
2. Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2015;25(5):600–612. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
3. Huang SXL, Islam MN, O'Neill J, et al. Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. *Nat biotech*. 2014;32(1):84–91. doi: 10.1038/nbt.2754
4. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc A Thorac Soc*. 2006;3(4):293–298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK
5. Soleimani F, Dobaradaran S, De-la-Torre GE, et al. Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: a comprehensive systematic review. *Sci Total Environ*. 2022;813:152667. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152667
6. Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl. 17):S2129–S2140. doi: 10.21037/jtd.2019.10.43
7. Stevenson CS, Belvisi MG. Preclinical animal models of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2008;2(5):631–643. doi: 10.1586/17476348.2.5.631
8. Yang IV, Fingerlin TE, Evans CM, et al. MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(Suppl. 2):S193–S199. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-110AW
9. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature*. 2014;505(7483):412–416. doi: 10.1038/nature12807
10. Hardie WD, Glasser SW, Hagood JS. Emerging concepts in the pathogenesis of lung fibrosis. *Am J Pathol*. 2009;175(1):3–16. doi: 10.2353/ajpath.2009.081170
11. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):84–90. doi: 10.1136/archdischild-2012-303143
12. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(18):7552–7557. doi: 10.1073/pnas.0701009104
13. Zhang H-P, Zou J, Xie P, et al. Association of HLA and cytokine gene polymorphisms with idiopathic pulmonary fibrosis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(12):613–620. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.007
14. Sheng G, Chen P, Wei Y, et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chest*. 2020;157(5):1175–1187. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.032
15. Tang Y-W, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2633–2640. doi: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003
16. Udwardia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: the tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl. 1):S41–S47. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20
17. Sahin M, Akkus E. Fibroblast function in COVID-19. *Pathol Res Pract*. 2021;219:153353. doi: 10.1016/j.prp.2021.153353
18. Liu Y, Wang W, Shiue K, et al. Risk factors for symptomatic radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2021;156:231–238. doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.015

19. Ding NH, Li JJ, Sun LQ. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. *Current Drug Targets*. 2013;14(11):1347–1356. doi: 10.2174/13894501113149990198
20. Kirillov YuA, Chernov IA, Malysheva EM, et al. Development of pulmonary atelectasis after experimental radiation exposure. *Clinical and Experimental Morphology*. 2020;9(1):30–39. (In Russ). doi: 10.31088/CEM2020.9.1.30-39
21. Davidovsky IV. General human pathology. Moscow: Izdatel'stvo «Medicine», 2nd revised and enlarged edition; 1969. P. 466. (In Russ).
22. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med*. 2011;208(7):1339–1350. doi: 10.1084/jem.20110551
23. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;97:4–27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001
24. Lech M, Anders H-J. Macrophages and fibrosis: how resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair. *Biochim Biophys Acta (BBA) — Mol Basis Disease*. 2013;1832(7):989–997. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.001
25. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol*. 2014;5:123. doi: 10.3389/fphar.2014.00123
26. Paltsev MA, Anichkov NM, Rybakova MG. Guide to practical exercises in pathological anatomy. Moscow: Izdatel'stvo «Medicine»; 2002. P. 555–556. (In Russ).
27. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):802–812. doi: 10.1038/nrm3896
28. Maharaj S, Shimbori C, Kolb M. Fibrocytes in pulmonary fibrosis: a brief synopsis. *Euro Resp Rev*. 2013;22(130):552–557. doi: 10.1183/09059180.00007713
29. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res*. 2021;22(1):109. doi: 10.1186/s12931-021-01711-1
30. Herzog EL, Bucala R. Fibrocytes in health and disease. *Exp Hematol*. 2010;38(7):548–556. doi: 10.1016/j.exphem.2010.03.004
31. Pain M, Bermudez O, Lacoste P, et al. Tissue remodeling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):118–130. doi: 10.1183/09059180.00004413
32. Ortiz-Zapater E, Signes-Costa J, Montero P, Roger I. Lung fibrosis and fibrosis in the lungs: is it all about myofibroblasts? *Biomedicines*. 2022;10(6):1423. doi: 10.3390/biomedicines10061423
33. Stewart ID, Nanji H, Figueredo G, et al. Circulating fibrocytes are not disease-specific prognosticators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2100172. doi: 10.1183/13993003.00172-2021
34. Moore BB, Kolodnick JE, Thannickal VJ, et al. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. *Am J Pathol*. 2005;166(3):675–684. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62289-4
35. Jolly MK, Ward C, Eapen MS, et al. Epithelial-mesenchymal transition, a spectrum of states: Role in lung development, homeostasis, and disease. *Dev Dyn*. 2018;247(3):346–358. doi: 10.1002/dvdy.24541
36. Salton F, Volpe MC, Confalonieri M. Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):83. doi: 10.3390/medicina55040083
37. Kim KK, Wei Y, Szekeres C, et al. Epithelial cell $\alpha\beta 1$ integrin links β -catenin and Smad signaling to promote myofibroblast formation and pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2009;119(1):213–224. doi: 10.1172/jci36940
38. Tashiro J, Rubio GA, Limper AH, et al. Exploring animal models that resemble idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:118. doi: 10.3389/fmed.2017.00118
39. Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(2):L152–L160. doi: 10.1152/ajplung.00313.2007
40. Moeller A, Ask K, Warburton D, et al. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(3):362–382. doi: 10.1016/j.biocel.2007.08.011
41. Lee SH, Lee EJ, Lee SY, et al. The effect of adipose stem cell therapy on pulmonary fibrosis induced by repetitive intratracheal bleomycin in mice. *Exp Lung Res*. 2014;40(3):117–125. doi: 10.3109/01902148.2014.881930
42. Peng R, Sridhar S, Tyagi G, et al. Bleomycin induces molecular changes directly relevant to idiopathic pulmonary fibrosis: a model for “active” disease. *PLoS One*. 2013;8(4):e59348. doi: 10.1371/journal.pone.0059348
43. Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, et al. Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(4):L510–L518. doi: 10.1152/ajplung.00122.2011
44. Koga Y, Satoh T, Kaira K, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis is associated with silica/silicate inhalation. *Environ Sci Technol Lett*. 2021;8(10):903–910. doi: 10.1021/acs.estlett.1c00659
45. Garcia DD, Sultan NM, Yerba OR. Silica dust and tobacco smoking: association in lung damage. *Rev Bras Med Trab*. 2018;16(3):378–386. (In Portug). doi: 10.5327/z1679443520180262
46. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2192–2200. doi: 10.1056/nejmoa1216076
47. Ley B, Newton CA, Aronold I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):639–647. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30216-3
48. Baur X, Weitowitz H-J, Budnik LT, et al. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Critical need for revision of the 2014 update. *Am J Ind Med*. 2017;60(5):411–421. doi: 10.1002/ajim.22709
49. Moore BB, Paine III R, Christensen PJ, et al. Protection from pulmonary fibrosis in the absence of CCR2 signaling. *J Immunol*. 2001;167(8):4368–4377. doi: 10.4049/jimmunol.167.8.4368
50. Christensen PJ, Goodman RE, Pastoriza L, et al. Induction of lung fibrosis in the mouse by intratracheal instillation of fluorescein isothiocyanate is not T-cell-dependent. *Am J Pathol*. 1999;155(5):1773–1779. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65493-4
51. Ruigrok MJR, Frijlink HW, Melgert BN, et al. Gene therapy strategies for idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances, current challenges, and future directions. *Mol Ther-Methods Clin Dev*. 2021;20:483–496. doi: 10.1016/j.omtm.2021.01.003
52. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, et al. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor- $\beta 1$ induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest*. 1997;100(4):768–776. doi: 10.1172/jci119590
53. Lee CG, Cho SJ, Kang MJ, et al. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor

beta1-induced pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2004;200(3):377–389. doi: 10.1084/jem.20040104

54. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, et al. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol.* 1998;153(3):825–832. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65624-6

55. Nakao A, Fujii M, Matsumura R, et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J Clin Invest.* 1999;104(1):5–11. doi: 10.1172/jci6094

56. Farkas L, Farkas D, Ask K, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1298–1311. doi: 10.1172/jci36136

57. Wang X, Zhu H, Yang X, et al. Vasohibin attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis via inhibition of angiogenesis in mice. *Pathology.* 2010;42(5):457–462. doi: 10.3109/00313025.2010.493864

58. Sundarakrishnan A, Chen Y, Black LD, et al. Engineered cell and tissue models of pulmonary fibrosis. *Adv Drug Delivery Rev.* 2018;129:78–94. doi: 10.1016/j.addr.2017.12.013

59. Seki E, De Minicis S, Österreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med.* 2007;13(11):1324–1332. doi: 10.1038/nm1663

60. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- β 1: tale of a strained relationship. *Matrix Biol.* 2015;47:54–65. doi: 10.1016/j.matbio.2015.05.006

61. Smithmyer ME, Sawicki LA, Kloxin AM. Hydrogel scaffolds as in vitro models to study fibroblast activation in wound healing and disease. *Biomater Sci.* 2014;2(5):634–650. doi: 10.1039/c3bm60319a

62. Shamir ER, Ewald AJ. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(10):647–664. doi: 10.1038/nrm3873

63. Wu X, Peters-Hall JR, Bose S, et al. Human bronchial epithelial cells differentiate to 3D glandular acini on basement membrane matrix. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(6):914–921. doi: 10.1165/rcmb.2009-0329oc

64. Prasad S, Hogaboam CM, Jarai G. Deficient repair response of PF fibroblasts in a co-culture model of epithelial injury and repair. *Fibrog Tissue Repair.* 2014;7(7):1–14. doi: 10.1186/1755-1536-7-7

65. Yu W, Fang X, Ewald A, et al. Formation of cysts by alveolar type II cells in three-dimensional culture reveals a novel mechanism for epithelial morphogenesis. *Mol Bio Cell.* 2007;18(5):1693–1700. doi: 10.1091/mbc.e06-11-1052

66. Beningo KA, Wang Y-L. Double-hydrogel substrate as a model system for three-dimensional cell culture. *Methods Mol Biol.* 2007;370:203–212. doi: 10.1007/978-1-59745-353-0_14

67. Arora PD, Narani N, McCulloch CAG. The compliance of collagen gels regulates transforming growth factor- β induction of α -smooth muscle actin in fibroblasts. *Am J Pathol.* 1999;154(3):871–882. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65334-5

68. Uhl FE, Wagner DE, Weiss DJ. Preparation of decellularized lung matrices for cell culture and protein analysis. *Methods Mol Biol.* 2017;1627:253–283. doi: 10.1007/978-1-4939-7113-8_18

69. Parker MW, Rossi D, Peterson M, et al. Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1622–1635. doi: 10.1172/jci71386

70. Lehmann M, Buhl L, Wagner D, et al. Late breaking abstract: anti-fibrotic effects of nintedanib and pirfenidone in 2D versus 3D lung cultures. *Eur Respiratory Soc.* 2016;48(Suppl. 60):0A478. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.0a478

71. Vickers AEM, Saulnier M, Cruz E, et al. Organ slice viability extended for pathway characterization: an in vitro model to investigate fibrosis. *Toxicol Sci.* 2004;82(2):534–544. doi: 10.1093/toxsci/kfh285

72. Surolija R, Li FJ, Wang Z, et al. 3D pulmospheres serve as a personalized and predictive multicellular model for assessment of antifibrotic drugs. *JCI Insight.* 2017;2(2):e91377. doi: 10.1172/jci.insight.91377

73. Fang Y, Eglen RM. Three-dimensional cell cultures in drug discovery and development. *SLAS Discov.* 2017;22(5):456–472. doi: 10.1177/1087057117696795

74. Strikoudis A, Cieślak A, Loffredo L, et al. Modeling of fibrotic lung disease using 3D organoids derived from human pluripotent stem cells. *Cell Rep.* 2019;27(12):3709–3723.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.077

75. Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell.* 2016;165(7):1586–1597. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.082

76. Wilkinson DC, Alva-Ornelas JA, Sucre JMS, et al. Development of a three-dimensional bioengineering technology to generate lung tissue for personalized disease modeling. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(2):622–633. doi: 10.5966/sctm.2016-0192

77. Henry E, Cores J, Hensley MT, et al. Adult lung spheroid cells contain progenitor cells and mediate regeneration in rodents with bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(11):1265–1274. doi: 10.5966/sctm.2015-0062

78. Stucki JD, Hobi N, Galimov A, et al. Medium throughput breathing human primary cell alveolus-on-chip model. *Sci Rep.* 2018;8(1):14359. doi: 10.1038/s41598-018-32523-x

ОБ АВТОРАХ

* **Чистякова Ирэна Валерьевна**, к.б.н.;
адрес: Российская Федерация, 194064, Санкт-Петербург,
Тихорецкий пр-т, д. 4;
ORCID: 0000-0001-7229-5766;
eLibrary SPIN: 3804-6426;
e-mail: i.chistyakova@incras.ru

Малашичева Анна Борисовна, д.б.н., доцент;
ORCID: 0000-0002-0820-2913;
eLibrary SPIN: 6053-2075;
e-mail: malashicheva@incras.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Irena V. Chistyakova**, Cand. Sci. (Biol.);
address: 4 Tikhoretsky avenue, 194064 Saint Petersburg,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-7229-5766;
eLibrary SPIN: 3804-6426;
e-mail: i.chistyakova@incras.ru

Anna B. Malashicheva, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-0820-2913;
eLibrary SPIN: 6053-2075;
e-mail: malashicheva@incras.ru