

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: АКТУАЛЬНЫЙ ВЕКТОР НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М.А. Басаргина, А.П. Фисенко, И.В. Давыдова*, В.А. Бондарь
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

EARLY DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: AN ACTUAL VECTOR OF SCIENTIFIC RESEARCH

M.A. Basargina, A.P. Fisenko, I.V. Davydova, V.A. Bondar
National Medical Research Centre of Children Health, Moscow, Russia

*E-mail: davydova@nczd.ru

Аннотация

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) была описана как новое заболевание легких у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), подвергшихся искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с дополнительной оксигенацией в неонатальном периоде, что приводило к повреждению легких с определенными гистопатологическими особенностями в дыхательных путях. Этиологическая многофакторность заболевания в настоящее время не вызывает сомнений. Достаточно изучены патогенез, диагностика и лечение данной патологии. Проводятся многолетние исследования клинико-функциональных последствий перенесенной бронхолегочной дисплазии. Вместе с тем предикторы формирования БЛД изучены недостаточно. Актуальным направлением исследований в настоящее время является изучение нарушения ангиогенеза малого круга кровообращения при формировании данного заболевания, в том числе на молекулярно-генетическом уровне, с целью разработки диагностических программ и терапевтических стратегий профилактики развития данной патологии у недоношенных детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, факторы риска, ангиогенез, генетические предикторы.

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) has been described as a new lung disease in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) who had mechanical lung ventilation (MLV) with supplemental oxygenation in their neonatal period, resulting in lung injury with certain histopathological features in the airways. Currently, the multifactorial nature of disease etiology does not raise doubts. Pathogenesis, diagnostics and treatment of this pathology are well-studied. Long-term trials on clinical and functional consequences of postponed bronchopulmonary dysplasia are under way. However, predictors of BPD formation are not studied enough yet. Currently, an important research direction is to study the impaired angiogenesis of pulmonary circulation during the disease formation, including molecular and genetic levels, in order to develop diagnostic programs and therapeutic strategies for preventing the development of this pathology in premature infants.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, risk factors, angiogenesis, genetic predictors.

Ссылка для цитирования: Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 90-99.

Введение

Более пятидесяти лет, с момента описания бронхолегочной дисплазии W. Northway в 1967 г. [1], во всем мире идут научные изыскания по данной проблеме. За этот период накоплен огромный опыт в изучении патологии: определены клинико-анамнестические факторы риска формирования заболевания в перинатальном и неонатальном периодах, сформулированы критерии диагностики и разработаны алгоритмы лечения БЛД, описана «новая» форма заболевания, преобладающая у недоношенных детей в настоящее время. Патогенез данного заболевания и варианты его течения, тера-

певтические алгоритмы ведения пациентов с бронхолегочной дисплазией, а также реабилитационные программы и отдаленные последствия БЛД изучены достаточно подробно. Актуальными направлением научных исследований в настоящее время поиск выявления предикторов формирования бронхолегочной дисплазии, в том числе и генетически обусловленных факторов риска.

Общепринятого международного определения БЛД на сегодняшний день не существует. В Российской Федерации в настоящее время принята следующая формулировка: бронхолегочная дисплазия хроническое диффузное паренхиматозное (интер-

стициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 сут жизни и/или 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ), опасное развитием осложнений (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, легочная гипертензия, легочное сердце), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания [2].

Единых критериев диагностики также не существует. Принципиальным отличием в подходах к постановке диагноза является возраст сохранения кислородозависимости у пациента: 28 сут жизни, 36 нед постконцептуального возраста или 40 недель ПКВ [3–5]. Основными критериями диагностики БЛД являются следующие [5]:

- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенологических исследований органов грудной клетки (неравномерность пневматизации, эмфизема, транспульмональные фиброзные тяжи);

- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дотации кислорода через назальные канюли в 28 сут жизни и/или 36 нед ПКВ с концентрацией кислорода (FiO_2) более 21% в течение > 3 последовательных дней для поддержания уровня насыщения артериальной крови кислородом (сатурации) в диапазоне 90–95%.

Успехи перинатальной медицины на современном этапе, внедрение антенатальной стероидной профилактики РДС, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных, заместительная терапия препаратами сурфактанта позволили повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Именно у этой категории пациентов особенно остро стоит проблема формирования хронической бронхолегочной патологии, отличающейся от ранее описанного классического варианта БЛД. В настоящее время на первое место по частоте и клинической значимости выходит новая форма бронхолегочной дисплазии, которая обычно имеет изначально менее тяжелое клиническое течение по сравнению с классической формой БЛД, однако эти пациенты дольше зависят от вентиляции легких, у них наблюдается более тяжелые по-

следствия, в том числе длительные функциональные нарушения, вплоть до подросткового возраста [6, 7].

Основными пренатальными факторами риска, ведущими к развитию БЛД, являются материнские факторы: вредные привычки, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, возраст матери на момент рождения ребенка, осложнения беременности, воспалительные заболевания плаценты. Возможная роль фетоплацентарной недостаточности в развитии БЛД и связанной с БЛД легочной гипертензии (ЛГ) активно изучается в последние годы [8]. Доказано, что недостаточная перфузия плаценты при тяжелом течении беременности связана с повышенным риском развития БЛД, сопровождающейся вторичной легочной гипертензией [9]. Исследования, касающиеся хронической гипоксии плода, показали, что факторы стресса плода (гипоксия и ишемия матки) могут влиять на рост легочных сосудов, приводить к маточно-плацентарной недостаточности и, возможно, способствовать формированию БЛД, осложненной легочной гипертензией. Отсутствие антенатальной стероидной профилактики РДС плода, сроки и способы родоразрешения также могут приводить к развитию БЛД или утяжелять ее течение.

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) очевидно предрасполагает к нарушению развития легких. Механизм, лежащий в основе влияния ЗВУР на формирование БЛД, довольно сложен и до сих пор не полностью изучен. С. Vose и соавт. [10] предположили множественный патогенетический механизм, включающий замедление роста легких, нарушение ангиогенеза, хроническую гипоксию плода с активацией трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и снижение экспрессии мРНК сурфактанта. Эти исследования показывают, что нарушения, связанные с плацентой, играют важную роль в альвеоляризации легких плода и представляют новый важный аспект патофизиологии формирования легочной патологии. ЗВУР довольно часто встречается у недоношенных детей, и ее сочетание с гипероксией приводит к снижению экспрессии ключевых модуляторов ангиогенеза и тонуса сосудов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF 2, факторы, индуцируемые гипоксией 1-альфа (HIF1 α) и 2-альфа (HIF2 α), эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и NOS метаболиты [11], еще раз подтверждая важность сосудистой гипотезы в развитии БЛД [12].

При беременности, осложненной преэклампсией, заметное повышение уровня растворимого рецептора VEGF-1 (sFlt-1-растворимая fms-

подобная тирозинкиназа 1), а также эндогенного ингибитора VEGF в материнской крови и амниотической жидкости предшествует развитию признаков преэклампсии [13–20]. Кроме того, показано, что патология плаценты, указывающая на недостаточную перфузию тканей, коррелирует с низким уровнем проангиогенных факторов (таких, как VEGF) и повышенным уровнем sFlt-1 в материнской и пуповинной крови [21–23] и связана с задержкой внутриутробного развития плода и высоким риском последующего формирования у него БЛД, осложненной ЛГ [21, 23]. Снижение VEGF и увеличение sFlt-1 в образцах трахеальной жидкости недоношенных новорожденных с низким гестационным возрастом тесно связаны с риском развития БЛД [24, 25], подтверждая, что ранний дисбаланс про- и антиангиогенных факторов может способствовать формированию заболевания на фоне раннего нарушения роста сосудов легких.

Беременность, осложненная хориоамнионитом (ХА), связана с высоким риском преждевременных родов и высоким риском развития БЛД [26–31]. Предыдущие исследования ХА на моделях животных показали, что внутриутробное воздействие эндотоксина дает комплексные эффекты, в том числе стимулирует воспаление легких, изменяет структуру сосудов легких у плодов овцы [32] и может вызывать тяжелую ЛГ с устойчивыми аномалиями структуры легких у детенышей крыс [33–35]. Помимо повышенных уровней медиаторов воспаления, младенцы, рожденные от беременностей, осложненных ХА, имеют высокие уровни белка sFlt-1, что, вероятно, снижает передачу сигналов VEGF и нарушает ангиогенез [36].

Л.А. Morrow и соавт. [36] показали, что курение женщины во время беременности увеличивало риск формирования у недоношенного ребенка среднетяжелой или тяжелой БЛД в 2.02 раза в связи с увеличением выработки провоспалительных цитокинов, изменением плацентарной функции или на фоне прямого воздействия на развитие легких, нарушающего структуру легочной ткани [37, 38]. Курение беременной женщины также связано с более высоким риском респираторных заболеваний у недоношенных детей в раннем детском возрасте [36].

Дальнейшие исследования взаимосвязи между материнскими факторами риска, преждевременными родами и частотой формирования БЛД у недоношенных детей представляют большой интерес для неонатологов и педиатров.

Постнатальные факторы риска, включая РДС при рождении, ИВЛ с высокими концентрациями дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси, воспалительные изменения легочной ткани в

результате внутриутробного инфицирования, синдром утечки воздуха, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения, наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока и недостаточность питания, с высокой степенью достоверности увеличивают риск формирования БЛД и угрозу ее неблагоприятных исходов. Легкие недоношенного ребенка имеет несколько особенностей, которые предрасполагают к формированию БЛД, в дополнение к общеизвестному недостатку сурфактанта. Оно имеет менее развитые структуры скелетных дыхательных путей (внеклеточный матрикс, коллаген или эластин), менее развитые антиоксидантные механизмы, недостаточный клиренс жидкости. Все эти особенности делают легкие недоношенного ребенка более уязвимым, что в сочетании с другими факторами риска способствует возникновению БЛД [39].

За прошедшие 50 лет в мировой научной практике изучению данных факторов риска формирования БЛД уделялось много внимания, большая часть из них исследована достаточно подробно. Разработаны профилактические и терапевтические алгоритмы ведения пациентов с БЛД, основанные на достижениях последних десятилетий. Однако из-за невозможности неинвазивного наблюдения за развитием патологии легких в настоящее время БЛД чаще всего диагностируется, исходя из гестационного возраста ребенка, рентгенологических признаков, характерных для заболевания, и ответа на стандартное лечение. Конкретные клинически значимые биомаркеры повреждения ткани легких практически отсутствуют в клинической практике. Существующие на сегодня критерии диагностики не позволяют выявить всех пациентов с респираторными проблемами, обусловленными незрелостью легких и их патоморфозом [40, 41].

В последнее десятилетие новые медицинские технологии сделали возможным детальный анализ больших объемов полученных данных с помощью биоинформатики для уточнения патогенеза механизмов развития БЛД. С появлением этих медицинских технологий изменился вектор научных исследований по проблеме бронхолегочной дисплазии. Актуальные исследования в настоящее время сфокусированы на тонких механизмах патогенеза заболевания, доступных для изучения на современном этапе, а именно — на маркерах ангиогенеза и генетических предикторах формирования БЛД.

При изучении БЛД особое внимание уделяется нарушениям, выявляемым в ходе формирования альвеол, в том числе особенностям развития микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированию ткани легких у недоношенных детей на эта-

пе формирования заболевания. Анализ результатов зарубежных исследований последних лет показал, что баланс между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями, необходимый для контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, в настоящее время мало изучен, практически нет данных о состоянии этого баланса при формировании БЛД [42]. Очевидно, что изменения на клеточном уровне, которые невозможно выявить современными методами диагностики, происходят в легких до момента, когда может быть поставлен клинический диагноз. В связи с этим перспективным является изучение медиаторов и ингибиторов ангиогенеза, важных для развития легочной ткани, а также играющих определенную роль в патогенезе БЛД.

В ряде исследований показано, что нарушение регуляции фактора роста эндотелия сосуда (VEGF) играет важную роль в патогенезе БЛД [43–46]. Экспрессия VEGF снижена в раннем постнатальном периоде у детей, родившихся в поздней каналикулярной стадии или ранней альвеолярной фазе развития легких, когда дальнейшее развитие сосудов и дыхательных путей крайне важно для правильного формирования и функционирования альвеол и микрососудистой системы легких [47–52]. VEGF является одним из основных элементов, участвующих в ангиогенезе и, следовательно, в развитии легких. Снижение ангиогенной передачи сигналов за счет прямого ингибирования активности VEGF при преждевременном рождении является достаточным для нарушения ангиогенеза и роста дистального воздушного пространства, что приводит к развитию ЛГ у новорожденных и детенышей крыс [53, 54].

Экспрессия VEGF в легких снижена у младенцев, умерших от БЛД [55], а признаки ЛГ на эхокардиограмме на 7-й постнатальный день в значительной степени связаны с последующим развитием тяжелой БЛД, осложненной ЛГ [56, 57]. Эти данные подтверждают сосудистую гипотезу формирования БЛД, согласно которой раннее повреждение эндотелиальных клеток нарушает рост сосудов и альвеол легких, и снижение выработки ангиокринных факторов из развивающегося эндотелия дополнительно нарушает развитие эпителия и мезенхимы легочной ткани [54].

Предполагается, что эндогенные антагонисты VEGF, в том числе растворимая *fms* – подобная тирозинкиназа – 1 (sFlt-1), являются факторами, связанными с формированием БЛД. В ходе научного эксперимента T.D. Le Gras и соавт. (2002) в амниотическую жидкость крыс вводился эндотоксин с целью моделирования хорионамнионита, на

фоне которого были повышены уровни sFlt-1 у новорожденных крысят. Изменения, характерные для БЛД, устранялись введением в амниотическую жидкость антител к sFlt-1 [54].

Кроме того, S.E. Brooks и соавт. (2001) было доказано влияние VEGF на активацию рецептора к VEGF 2-го типа (VEGFR2), стимулирующего выработку эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), которая отвечает за выработку оксида азота (NO), что в дальнейшем опосредует регуляцию дифференцировки эндотелиальных клеток-предшественниц, процессы апоптоза и дифференцировку при формировании сосудов [58]. Регулируемые NO процессы включают в себя, в частности, расслабление гладких мышц стенок сосудов, что приводит к вазодилатации и увеличению кровотока. Введение NO при ингаляции может преодолеть эффекты длительного ингибирования VEGFR, предотвратив апоптоз эндотелиальных клеток легких, улучшив рост сосудов и стимулируя развитие альвеол [59–61, 62]. При этом многочисленные международные исследования не подтвердили положительный эффект применения NO у пациентов с БЛД, что определяет необходимость проведения новых исследований для изучения влияния NO на альвеологенез и ангиогенез недоношенных новорожденных с учетом возможного влияния таких факторов, как расовая принадлежность, тип респираторной поддержки, тяжесть течения РДС и время проведения терапевтических вмешательств [62–64].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) является важным регулятором ангиогенеза легких, эмбрионального роста и развития. Плод получает IGF-1 через плаценту и амниотическую жидкость, причем его концентрация значительно возрастает на протяжении третьего триместра беременности. Американскими учеными показано, что при преждевременных родах такого роста сывороточного IGF-1 не происходит и с повышением постконцептуального возраста его уровень снижается [65]. Низкий уровень IGF-1 связывают с развитием БЛД и ретинопатии у недоношенных детей. В противоположность этому, исследование образцов тканей, взятых при аутопсии у недоношенных детей с развившейся БЛД, показало, что уровни IGF-1 в ткани легких были значительно повышены [66, 67]. Можно предположить, что IGF-1 ведет себя как гормон в регуляции общего кровообращения, но как цитокин на местном уровне. Одна из гипотез связи IGF-1 с БЛД заключается в том, что он является стимулятором VEGF [68], с возможным участием в ангиогенезе малого круга кровообращения. Другой возможный механизм заключается в том, что низкие уровни этого гормона связаны со ЗВУР,

которая является фактором риска развития БЛД.

С другой стороны, IGF-1 локально участвует в процессе повреждения/ восстановления легких, усиливая локальную пролиферацию фибробластов легких плода человека и стимулируя выработку коллагена, которые являются частью процесса aberrантного восстановления легочной ткани. На уровне IGF-1 в сыворотке крови влияет ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы крови (PAPP-A) [69]. А. Harijith и соавт. (2011) было показано, что воспалительная реакция также может повышать уровень ИФН- γ и как следствие уровней ангиопоэтина 2 (Ang 2), матриксной металлопротеиназы 9 (ММР 9), индуцируемых ИФН- γ белков 9 и 10 (IP 9 и IP 10) – все они являются мишенями регуляции ИФН- γ и могут рассматриваться как потенциальные маркеры развития БЛД [70].

Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), является одним из основных регуляторов уровня свободного IGF-1. Подобно IGF-1, сывороточные уровни IGFBP-3 повышаются с увеличением гестационного возраста, но могут снижаться постнатально в случае преждевременных родов. W. A. Price и соавт. (2001) было показано, что IGFBP-3 стимулирует eNOS - опосредованное возрастание уровня NO в клетках эндотелия микрососудов легких и в гемапоэтических стволовых клетках [71]. Кроме того, IGFBP-3 снижает частоту гибели эндотелиальных клеток и ослабляет воспалительную реакцию, снижая выработку ИФН- γ и регулируемых им медиаторов воспаления [72].

Системное возрастание уровня IGFBP-3, потенциально достигаемое путем оптимизации питания новорожденных, могло бы предотвратить или замедлить прогрессирование БЛД за счет повышения eNOS - опосредованной выработки NO в эндотелиальных клетках микрососудов легких, путем уменьшения степени воспаления, снижения уровня ИФН- γ , с одновременной поддержкой благоприятных эффектов IGF-1 [72, 73].

В идущих в настоящее время исследованиях заметна тенденция к менее тяжелому течению БЛД в группе детей, получавших лечение с применением рекомбинантных IGF-1/IGFBP-3. Терапия стволовыми клетками и инсулиноподобным фактором роста (IGF) -1 в сочетании с IGF-связывающим белком 3 (IGFB3) представляет исследовательский интерес для предотвращения развития БЛД. В моделях легочной патологии у новорожденных грызунов, индуцированной гипероксией, введение IGF-1 уменьшало степень повреждения легких. В клинических испытаниях фазы II лечение рекомбинантным человеческим IGF вместе с его связыва-

ющим белком (rhIGF-1 / rhIGFBP-3) снизило частоту развития тяжелой БЛД [72, 74].

Ангиопоэтины (Ang1 и Ang2) являются важными модуляторами физиологической и патологической неоваскуляризации, их синтез тесно связан с синтезом VEGF. T. Sato и соавт. (2011) отметили, что введение VEGF и Ang1 в качестве комбинированной генной терапии новорожденным крысам стимулировало рост легких и созревание сосудов более эффективно, чем только терапия VEGF [75].

Ang2 также может взаимодействовать с VEGF, стимулируя ангиогенез в условиях гипоксии. Но в отсутствие достаточно сильных проангиогенных сигналов может вызывать гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов. Этот эффект Ang2, возможно, является одним из звеньев патогенеза БЛД [76, 77]. В исследованиях зарубежных ученых при внутриамниотической инфекции были обнаружены более высокие уровни Ang2 в амниотической жидкости, что позволяет считать снижение воспалительного процесса в период беременности фактором, предотвращающим высокую активность Ang2 у недоношенного ребенка [77–79].

Члены семейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) участвуют в эластогенезе, а нарушение данного процесса из-за воспалительного ответа оказывает антипролиферативное действие на альвеоляризацию, что крайне важно для формирования БЛД [79–83].

Еще одним важным биологическим агентом при формировании БЛД является витамин А, контролирующей пролиферацию эндотелиальных клеток, необходимую для ангиогенеза, а также обладающий многими другими функциями [84, 85]. На развитие сосудов легких отчасти влияет активный метаболит витамина А – ретиноевая кислота, которая подавляет экспрессию VEGF и TGF-, одновременно стимулируя передачу сигнала, опосредуемую VEGFR2 в эндотелиальных клетках [84, 86, 87]. Однако, в клинических исследованиях дефицита витамина А у недоношенных новорожденных в первые недели после рождения, в ходе которых использовалось его парентеральное введение в дозе 5000 МЕ три раза в неделю в первые 28 дней жизни, было выявлено лишь незначительное снижение частоты формирования БЛД и уровня смертности от этого заболевания [88]. Каким образом терапия витамином А может способствовать предотвращению развития БЛД, пока не ясно. Выдвинуто предположение, что витамин А и оксид азота синергично улучшают исходы в отношении развития респираторной и нервной систем у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [89].

Тромбоспондин-1 относится к семейству кальций-связывающих гликопротеинов внекле-

точного матрикса и оказывает антиангиогенное действие [90, 91]. Уровень тромбоспондина-1 измеряли в образцах ткани легких, полученных при аутопсии у недоношенных новорожденных, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и выявили, что его экспрессия была повышена в 5,5 раза по сравнению с экспрессией в легких детей с тем же гестационным возрастом, которым не проводилась ИВЛ [91]. Это служит обоснованием для будущих исследований тромбоспондина-1 как возможного медиатора при развитии БЛД.

Фактор дифференцировки пигментного эпителия (PEDF) – это нейропротекторный фактор роста, обладающий выраженными антиангиогенными свойствами [92]. В модели БЛД у мышей, включавшей постоянное воздействие гипероксии на этапе альвеоляризации, отмечалось снижение VEGF и заметное повышение уровня PEDF в легких. Индукции PEDF кислородом достаточно, чтобы получить структурные характеристики легких, соответствующие рассматриваемой модели БЛД [93–95]. Гипероксия индуцирует экспрессию матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 в клетках легких. PEDF является мишенью для обеих металлопротеиназ [96 – 98]. Дальнейшие исследования, посвященные тромбоспондину-1, PEDF и другим ангиогенным факторам, могут способствовать более глубокому пониманию патогенеза БЛД [99–101].

Наследственная предрасположенность к формированию БЛД у недоношенных детей является одним из недостаточно изученных факторов риска. Установлено, что значимыми предикторами БЛД среди генетических и наследственных факторов являются: семейная бронхолегочная патология, соединительнотканная дисплазия, ассоциации полиморфизмов генов системы сурфактантов, ферментов антиоксидантной защиты, матриксных металлопротеиназ, цитокинов, факторов роста и других биомаркеров развития БЛД.

Изначально известный близнецовый метод использовался как базовый для проведения генетических исследований у пациентов с бронхолегочной дисплазией. Так, в исследовании 2006 г. показано, что у 53% новорожденных высокий риск развития БЛД был связан с генетическими факторами [102]. По результатам исследования недоношенных близнецов менее 30 нед гестации при рождении определено, что вклад генетических предикторов в формирование БЛД легкого течения составил 78%, для БЛД среднетяжелого и тяжелого течения – 82% [103]. Близнецовый метод исследования до сих пор остается одним из ведущих, причем генетический компонент в формировании БЛД в этих исследованиях достигает 50-80%, однако конкрет-

ные гены-кандидаты в данных работах не определены [104].

Еще одно направление генетических исследований связано с изучением ассоциаций между фенотипическими и генетическими признаками, а именно однонуклеотидными полиморфизмами [105]. В исследовании 2011 г., включавшем 418 недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении выявлена ассоциация аллеля С варианта rs1245560 гена SPOCK2 с развитием бронхолегочной дисплазии, а сам ген SPOCK2 был определен как возможный ключевой регулятор процесса альвеоляризации [105].

Поскольку БЛД является многофакторным заболеванием, интерес исследователей направлен на выявление потенциально ответственных за формирование БЛД патофизиологических путей и соответствующих им генов-кандидатов в качестве предикторов развития данного заболевания. Нарушение нуклеотидной последовательности в значимых генах-кандидатах приводит к нарушению продукции белков, задействованных в таких биологических процессах, как антиоксидантная защита и апоптоз, альвеоляризация, ангиогенез, а также белков системы сурфактанта, протеолиза, цитокинового каскада и иммунного ответа [106, 107]. Так, в исследовании В.К. Пожарищенской и соавт. (2019) было доказано, что недоношенные дети, имеющие пре- и постнатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии, обладающие генотипами TC и CC варианта rs652438 гена MMP-12 и варианта rs694739 гена LOC102723878, находятся в группе высокого риска формирования БЛД [108]. Представляет интерес тот факт, что в исследовании 2017 года полиморфизм rs11265269 был идентифицирован как предиктор развития бронхолегочной дисплазии независимо от пренатальных факторов риска [109].

Более современным подходом к изучению генетических предикторов развития БЛД является исследование микро-РНК, представляющих собой короткие некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В 2015 г. было показано, что экспрессия кластера генов, включавшего 6 микро-РНК, существенно снижена в легочной ткани у детей, умерших от БЛД [110]. Syed M. и соавторами было доказано, что сверхэкспрессия miR-34a коррелирует с тяжелым течением БЛД, осложненным легочной гипертензией [111].

Самым современным комплексным молекулярно-генетическим методом является секвенирование «нового поколения», включающее в себя как полноэкзомные исследования генома, так и различные таргетные панели для прове-

дения NGS. Полноэкзомное секвенирование генома 50 пар близнецов, из которых у 51 ребенка сформировалась БЛД, позволило выявить 258 генов с редкими миссенс-мутациями у этих пациентов, что подтверждает многофакторность данного заболевания. При изучении 14 генов, отвечающих за организацию внеклеточного матрикса, доказано, что большинство кодируемых белков являются коллагенами (COL12A1, COL5A2 и COL6A3) или обеспечивают связывание коллагена, включая интегрины (ITGA1, ITGA2 и ITGA9) [112]. Детальный анализ 345 генов в исследовании А. Намвас и соавт. Определили и 30 главных «участников» формирования БЛД, в том числе протеинкиназу А; кортикотропин-рилизинг-гормон, протеинкиназу, активируемую АМФ, и др. [113].

Для достижения прогресса в расшифровке патогенеза заболевания и разработки эффективных методов профилактики и лечения во всем мире ведется активный поиск генетических факторов предрасположенности к формированию БЛД. В перспективе это приведет к снижению фармакоэкономических затрат за счет повышения точности прогнозирования постнатального развития заболевания и возможности таргетного лечения таких больных. Учитывая это, исследования, направленные на выявление молекулярно-генетических маркеров формирования БЛД и их сопоставление с клинико-anamnestическими факторами риска, являются особенно актуальными. Однако до настоящего времени конкретные генетические факторы формирования БЛД до конца не выяснены. Существует гипотеза, что полное секвенирование экзона с целью выявления генов, ответственных за формирование БЛД, позволит прогнозировать развитие данного заболевания и модифицировать тактику ведения пациентов, находящихся в группе риска развития заболевания.

Заключение

Таким образом, проблема выявления значимых предикторов формирования БЛД у недоношенных детей является чрезвычайно актуальной. Даже с учетом благоприятного в большинстве случаев прогноза заболевания на первом году жизни, до 50% детей с БЛД госпитализируются повторно и имеют высокий риск тяжелых респираторных осложнений, легочной гипертензии, белково-энергетической недостаточности, коморбидных заболеваний (детского церебрального паралича, дисфагии, остеопении, ретинопатии недоношенных, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др.). Данная патология остается значимой причиной инвалидизации и смертности среди недоношенных детей и самой частой причиной длитель-

ной домашней кислородотерапии у детей. Бронхолегочная дисплазия является многофакторной проблемой современной медицины. Исследования предикторов формирования данной патологии позволят пересмотреть протоколы ведения недоношенных детей на доклиническом этапе формирования БЛД, обосновать необходимость персонализированного подхода к пациенту с целью предотвращения развития заболевания или уменьшения тяжести его течения.

Литература

1. Northway Jr W. H., Rosan R. C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // *New England Journal of Medicine*. – 1967. – V. 276. – №. 7. – P. 357-368.
2. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г. Бронхолегочная дисплазия // *Пульмонология*. – 2020. – №. 4. – С. 176. [Ovsyannikov D.Y., Kuzmenko L. G. Malakhova A.B., Degtyareva D.N. Bronchopulmonary dysplasia // *Pulmonology*. – 2020. – №. 4. – P. 176. In Russian].
3. Abman S. H., Bancalari E., Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2017. – V. 195. – P. 421-424.
4. Abman S. H. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – V. 181. – P. 12-28.
5. Jensen E. A. et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – V. 200. – №. 6. – P. 751-759.
6. Crump C. et al. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2019. – V. 3. – №. 6. – P. 408-417.
7. Higgins R. D. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop // *The Journal of pediatrics*. – 2018. – V. 197. – P. 300-308.
8. Gortner L. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort // *Neonatology*. – 2011. – V. 99. – №. 2. – P. 112-117.
9. Gortner L., Reiss I., Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction // *The Lancet*. – 2006. – V. 368. – №. 9529. – P. 28.
10. Bose C. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation // *Pediatrics*. – 2009. – V. 124. – №. 3. – P. e450-e458.
11. Wedgwood S. et al. Postnatal growth restriction augments oxygen-induced pulmonary hypertension in a neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatric research*. – 2016. – V. 80. – №. 6. – P. 894-902.
12. Underwood M. A. et al. Somatic growth and the risks of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: connecting epidemiology and physiology // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2019. – V. 97. – №. 3. – P. 197-205.
13. Mol B. W. J. et al. Pre-eclampsia // *The Lancet*. – 2016. – V. 387. – №. 10022. – P. 999-1011.
14. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2015. – V. 24. – №. 2. – P. 131-8.
15. Schrey-Petersen S., Stepan H. Anti-angiogenesis and preeclampsia in 2016 // *Current hypertension reports*. – 2017. – V. 19. – №. 1. – P. 6.
16. Maynard S. E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction,

- hypertension, and proteinuria in preeclampsia // *The Journal of clinical investigation*. – 2003. – V. 111. – №. 5. – P. 649-658.
17. Levine R. J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *New England journal of medicine*. – 2004. – V. 350. – №. 7. – P. 672-683.
 18. Zeisler H. et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // *N Engl J Med*. – 2016. – V. 374. – P. 13-22.
 19. Allen R. E. et al. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – V. 182. – P. 194-201.
 20. Wu F. T. H. et al. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2010. – V. 14. – №. 3. – P. 528-552.
 21. Mestan K. K. et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension // *Placenta*. – 2014. – V. 35. – №. 8. – P. 570-574.
 22. Mestan K. K. et al. Cord blood biomarkers of placental maternal vascular underperfusion predict bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – V. 185. – P. 33-41.
 23. Korzeniewski S. J. et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – V. 214. – №. 5. – P. 629. e1-629. e17.
 24. Lassus P. et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – V. 164. – №. 10. – P. 1981-1987.
 25. Hasan J. et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in tracheal aspirate fluid of preterm neonates at birth may be predictive of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease // *Pediatrics*. – 2009. – V. 123. – №. 6. – P. 1541-1547.
 26. Kim C. J. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – V. 213. – №. 4. – P. S29-S52.
 27. Watterberg K. L. et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops // *Pediatrics*. – 1996. – V. 97. – №. 2. – P. 210-215.
 28. Van Marter L. J. et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants // *The Journal of pediatrics*. – 2002. – V. 140. – №. 2. – P. 171-176.
 29. Hansen A. R. et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia // *The Journal of pediatrics*. – 2010. – V. 156. – №. 4. – P. 532-536.
 30. Yoon B. H. et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2001. – V. 185. – №. 5. – P. 1130-1136.
 31. Tita A. T. N., Andrews W. W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis // *Clinics in perinatology*. – 2010. – V. 37. – №. 2. – P. 339-354.
 32. Kallapur S. G. et al. Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2004. – V. 287. – №. 6. – P. L1178-L1185.
 33. Mandell E. et al. Intrauterine endotoxin-induced impairs pulmonary vascular function and right ventricular performance in infant rats and improvement with early vitamin D therapy // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2015. – V. 309. – №. 12. – P. L1438-L1446.
 34. Been J. V. et al. Bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants with chorioamnionitis inhibits alveolar epithelial repair // *Respiratory Research*. – 2009. – V. 10. – №. 1. – P. 1-12.
 35. Mandell E. et al. Vitamin D treatment improves survival and infant lung structure after intra-amniotic endotoxin exposure in rats: potential role for the prevention of bronchopulmonary dysplasia // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2014. – V. 306. – №. 5. – P. L420-L428.
 36. Morrow L. A. et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2017. – V. 196. – №. 3. – P. 364-374.
 37. Sekhon H. S. et al. Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn rhesus monkeys // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – V. 164. – №. 6. – P. 989-994.
 38. Macaubas C. et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years // *The Lancet*. – 2003. – V. 362. – №. 9391. – P. 1192-1197.
 39. Coalson J. J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2006. – V. 30. – №. 4. – P. 179-184.
 40. Steinhorn R. et al. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity: developing optimal endpoints for drug development // *J Pediatr*. – 2017. – V. 191. – №. 15. – P. e1-21.
 41. Alvira C. M., Morty R. E. Can we understand the pathobiology of bronchopulmonary dysplasia? // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – V. 190. – P. 27-37.
 42. Stark A. et al. Apathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases // *Frontiers in pediatrics*. – 2018. – V. 6. – P. 1-14.
 43. Abman S. H. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease // *Membrane Receptors, Channels and Transporters in Pulmonary Circulation*. – 2010. – P. 323-335.
 44. Sehgal A. et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology // *The Journal of physiology*. – 2019. – V. 597. – №. 4. – P. 1209-1220.
 45. Askie L. M. et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials // *Pediatrics*. – 2011. – V. 128. – №. 4. – P. 729-739.
 46. Levesque B. M. et al. Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity // *Neonatology*. – 2013. – V. 104. – №. 1. – P. 56-64.
 47. Been J. V. et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia // *Pediatric research*. – 2010. – V. 67. – №. 1. – P. 83-89.
 48. Meller S., Bhandari V. VEGF levels in humans and animal models with RDS and BPD: temporal relationships // *Experimental lung research*. – 2012. – V. 38. – №. 4. – P. 192-203.
 49. Wallace B. et al. Anti-sFlt-1 therapy preserves lung alveolar and vascular growth in antenatal models of bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – V. 197. – №. 6. – P. 776-787.
 50. McEvoy C. T., Durand M. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: A Potential Primary Prevention for Bronchopulmonary Dysplasia? – 2018.
 51. Fujioka K. et al. Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns // *Scientific reports*. – 2014. – V. 4. – №. 1. – P. 1-5.
 52. Ali A. A. et al. Polymorphisms of vascular endothelial

- growth factor and retinopathy of prematurity // *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. – 2015. – V. 52. – №. 4. – P. 245-253.
53. Jakkula M. et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2000. – V. 279. – №. 3. – P. L600-L607.
54. Le Cras T. D. et al. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2002. – V. 283. – №. 3. – P. L555-L562.
55. Bhatt A. J. et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – V. 164. – №. 10. – P. 1971-1980.
56. Mourani P. M. et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – V. 191. – №. 1. – P. 87-95.
57. Mirza H. et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia // *The Journal of pediatrics*. – 2014. – V. 165. – №. 5. – P. 909-914. e1.
58. Brooks S. E. et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2001. – V. 42. – №. 1. – P. 222-228.
59. Fujinaga H. et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2009. – V. 297. – №. 6. – P. L1160-L1169.
60. Yanamandra K. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotypes in the etiology of retinopathy of prematurity in premature infants // *Ophthalmic genetics*. – 2010. – V. 31. – №. 4. – P. 173-177.
61. Luty G. A., McLeod D. S. Retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy: a role for adenosine // *Progress in retinal and eye research*. – 2003. – V. 22. – №. 1. – P. 95-111.
62. Hasan S. U. et al. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized clinical trial // *JAMA pediatrics*. – 2017. – V. 171. – №. 11. – P. 1081-1089.
63. Bhat R. et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. – 2012. – V. 129. – №. 3. – P. e682-e689.
64. Berkelhamer S. K., Mestan K. K., Steinhorn R. H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2013. – V. 37. – №. 2. – P. 124-131.
65. Chetty A., Cao G. J., Nielsen H. C. Insulin-like Growth Factor-I signaling mechanisms, type I collagen and alpha smooth muscle actin in human fetal lung fibroblasts // *Pediatric research*. – 2006. – V. 60. – №. 4. – P. 389-394.
66. Chetty A. et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD // *Pediatric pulmonology*. – 2004. – V. 37. – №. 2. – P. 128-136.
67. Hellstrom A. et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth // *Pediatrics*. – 2003. – V. 112. – №. 5. – P. 1016-1020.
68. Stahl A. et al. The mouse retina as an angiogenesis model // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2010. – V. 51. – №. 6. – P. 2813-2826.
69. Capoluongo E. et al. Epithelial lining fluid free IGF-I-to-PAPP-A ratio is associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – V. 292. – №. 1. – P. E308-E313.
70. Harijith A. et al. A role for matrix metalloproteinase 9 in IFN-mediated injury in developing lungs: relevance to bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2011. – V. 44. – №. 5. – P. 621-630.
71. Price W. A. et al. Relation between serum insulinlike growth factor-1, insulinlike growth factor binding protein-2, and insulinlike growth factor binding protein-3 and nutritional intake in premature infants with bronchopulmonary dysplasia // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2001. – V. 32. – №. 5. – P. 542-549.
72. Kielczewski J. L. et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates vascular repair by enhancing nitric oxide generation // *Circulation research*. – 2009. – V. 105. – №. 9. – P. 897-905.
73. Lofqvist C. et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – V. 104. – №. 25. – P. 10589-10594.
74. Stahl A., Hellstrom A., Smith L. E. H. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come // *Neonatology*. – 2014. – V. 106. – №. 3. – P. 254-260.
75. Sato T., Shima C., Kusaka S. Vitreous levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in eyes with retinopathy of prematurity // *American journal of ophthalmology*. – 2011. – V. 151. – №. 2. – P. 353-357. e1.
76. Aghai Z. H. et al. Angiopoietin 2 concentrations in infants developing bronchopulmonary dysplasia: attenuation by dexamethasone // *Journal of Perinatology*. – 2008. – V. 28. – №. 2. – P. 149-155.
77. Bhandari V. et al. Hyperoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death // *Nature medicine*. – 2006. – V. 12. – №. 11. – P. 1286-1293.
78. Thomas W. et al. Airway angiopoietin 2 in ventilated very preterm infants: Association with prenatal factors and neonatal outcome // *Pediatric pulmonology*. – 2011. – V. 46. – №. 8. – P. 777-784.
79. De Paepe M. E. et al. Intussusceptive-like angiogenesis in human fetal lung xenografts: Link with bronchopulmonary dysplasia-associated microvascular dysangiogenesis? // *Experimental lung research*. – 2015. – V. 41. – №. 9. – P. 477-488.
80. Alejandre-Alc zar M. A. et al. Hyperoxia modulates TGF- β /BMP signaling in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – V. 292. – №. 2. – P. L537-L549.
81. Nakanishi H. et al. TGF- β -neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – V. 293. – №. 1. – P. L151-L161.
82. Pereira S. et al. Transforming growth factor beta 1 binding and receptor kinetics in fetal mouse lung fibroblasts // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1998. – V. 218. – №. 1. – P. 51-61.
83. Torday J. S., Kourebanas S. Fetal rat lung fibroblasts produce a TGF homolog that blocks alveolar type II cell maturation // *Developmental biology*. – 1990. – V. 139. – №. 1. – P. 35-41.
84. Thomas W., Speer C. P. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia—what is the evidence? // *Neonatology*. – 2008. – V. 94. – №. 3. – P. 150-159.
85. Darlow B. A., Graham P. J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2002. – №. 4.
86. Ambalavanan N. et al. National institute of child health and human development neonatal research network vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: Outcome at 18 to 22 months // *Pediatrics*. – 2005. – V. 115. – P. e249-e254.
87. Ozkan H. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization by retinoic acid in experimental retinopathy of prematurity // *Physiological research*. – 2006. – V. 55. – №. 3.
88. Babu T. A., Sharmila V. Vitamin A supplementation in late pregnancy can decrease the incidence of bronchopulmonary dysplasia in newborns // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2010. – V. 23. – №. 12. – P. 1468-1469.

89. Gadhia M. M. et al. Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure // *The Journal of pediatrics*. — 2014. — V. 164. — №. 4. — P. 744-748.
90. De Paepe M. E., Greco D., Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs // *Experimental lung research*. — 2010. — V. 36. — №. 7. — P. 399-410.
91. Shafiee A. et al. Inhibition of retinal angiogenesis by peptides derived from thrombospondin-1 // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2000. — V. 41. — №. 8. — P. 2378-2388.
92. Becerra S. P., Notario V. The effects of PEDF on cancer biology: mechanisms of action and therapeutic potential // *Nature Reviews Cancer*. — 2013. — V. 13. — №. 4. — P. 258-271.
93. Chetty A. et al. Pigment Epithelium-Derived Factor Mediates Impaired Lung Vascular Development in Neonatal Hyperoxia // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. — 2015. — V. 52. — №. 3. — P. 295-303.
94. McColm J. R., Geisen P., Hartnett M. E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP // *Molecular vision*. — 2004. — V. 10. — P. 512.
95. Hartmann J. S. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor in a rat model of retinopathy of prematurity // *Molecular vision*. — 2011. — V. 17. — P. 1577.
96. Chetty A. et al. Role of matrix metalloproteinase-9 in hyperoxic injury in developing lung // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. — 2008. — V. 295. — №. 4. — P. L584-L592.
97. Ohno-Matsui K. et al. Reduced retinal angiogenesis in MMP-2-deficient mice // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2003. — V. 44. — №. 12. — P. 5370-5375.
98. Notari L. et al. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2005. — V. 46. — №. 8. — P. 2736-2747.
99. Wang W. et al. A novel function for fibroblast growth factor 21: stimulation of NADPH oxidase-dependent ROS generation // *Endocrine*. — 2015. — V. 49. — №. 2. — P. 385-395.
100. Bai YJ, Huang LZ, Zhou AY, Zhao M, Yu WZ, Li XX. Antiangiogenesis effects of endostatin in retinal neovascularization. // *J Ocul Pharmacol Ther*. -2013 -V.29.- P.619-26. doi: 10.1089/jop.2012.0225
101. Hong Y. R. et al. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection // *Retina*. — 2015. — V. 35. — №. 9. — P. 1772-1777.
102. Bhandari V. et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins // *Pediatrics*. — 2006. — V. 117. — №. 6. — P. 1901-1906.
103. Lavoie P. M., Pham C., Jang K. L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health // *Pediatrics*. — 2008. — V. 122. — №. 3. — P. 479-485.
104. Leong M. Genetic approaches to bronchopulmonary dysplasia // *Neoreviews*. — 2019. — V. 20. — №. 5. — P. 272-279.
105. Hadchouel A. et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2011. — V. 184. — №. 10. — P. 1164-1170.
106. Mahlman M. et al. Genes encoding vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and VEGF receptor 2 (VEGFR-2) and risk for bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. — 2015. — V. 108. — №. 1. — P. 53-59.
107. Беляшова М.А. и др. Молекулярно-генетические механизмы развития БЛД // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2015. — V. 7. — №1 — P. 43-49.
108. Пожарищенская В. К. и др. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 6. — С. 78-85. [Pozharishchenckaya V.K., Davydova I.V., Savostyanov K.V. et al. Clinical anamnestic and molecular genetic risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.// *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. — 2019. - V.- 98.- №. 6.- P 78-85. In Russian]J. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-78-85.
109. Mahlman M. et al. Genome-wide association study of bronchopulmonary dysplasia: a potential role for variants near the CRP gene // *Scientific reports*. — 2017. — V. 7. — №. 1. — P. 1-10.
110. Rogers L. K. et al. Attenuation of miR-17 92 cluster in bronchopulmonary dysplasia // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2015. — V. 12. — №. 10. — P. 1506-1513.
111. Syed M. et al. Hyperoxia causes miR-34a-mediated injury via angiopoietin-1 in neonatal lungs // *Nature communications*. — 2017. — V. 8. — №. 1. — P. 1-17
112. Li J. et al. Exome sequencing of neonatal blood spots and the identification of genes implicated in bronchopulmonary dysplasia // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2015. — V. 192. — №. 5. — P. 589-596
113. Hamvas A. et al. Exome sequencing identifies gene variants and networks associated with extreme respiratory outcomes following preterm birth // *BMC genetics*. — 2018. — V. 19. — №. 1. — P. 1-10.