

Бронхолегочная дисплазия у детей: клиничко-анамнестические аспекты полиморфизмов генов цитокинов

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

УДК 616.24-007.17:577.212:612.017.1

Дата поступления: 01.11.2024

Дата принятия: 05.12.2024

Дата публикации: 14.12.2024

**Супрун С. В.¹, Абдулина Н. О.¹, Супрун Е. Н.^{1,2}, Наговицына Е. Б.¹, Пичугина С. В.¹, Сорвина Т. А.^{1,3}**

¹ Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина 85, Россия

Супрун Стефания Викторовна — д. м. н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Абдулина Наталья Олеговна — очный аспирант Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, врач-педиатр, ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: nataha03.96@gmail.ru.

Супрун Евгений Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Наговицына Елена Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетических методов исследования лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Пичугина Сабина Вениаминовна — к. м. н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, врач-пульмонолог, e-mail: sabina41@mail.ru.

Сорвина Татьяна Афанасьевна — врач-педиатр, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края, e-mail: iomid@yandex.ru.

Аннотация

Актуальность. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое диффузное паренхиматозное заболевание легких преимущественно у недоношенных детей с широким спектром факторов риска. В тканях незрелого легкого запускаются воспалительные реакции с повышенной продукцией цитокинов, которые контролируются генами-кандидатами и способствуют формированию БЛД.

Цель исследования: изучить клиничко-анамнестические аспекты полиморфизмов генов цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , регулирующих воспаление, как фактор предрасположенности развития БЛД у детей на примере Приамурского региона.

Для корреспонденции:

Супрун Стефания Викторовна, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства.

Адрес: 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия.

E-mail: evg-suprun@yandex.ru.

For correspondence:

Stefaniya V. Suprun, Dr. Sci., Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection.

Address: Voronezhskaya Str., 49/1, Khabarovsk, 680022, Russia.

E-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Материалы и методы. Обследовано 80 детей, из них с БЛД — 58 (основная группа), без данного заболевания — 22 (группа сравнения). Проведен сбор клинико-анамнестических данных, определены однонуклеотидные полиморфизмы генов IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) методом ПЦР в режиме real-time.

Результаты исследования. Показатели гестационного возраста, массы тела, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте у детей с БЛД были ниже, чем в группе сравнения. У пациентов с БЛД в 89,66 % случаев выявлено наличие перенесенного респираторного дистресс-синдрома (РДС) в неонатальном периоде. При оценке частоты встречаемости полиморфных вариантов генов цитокинов выявлены различия: в основной группе генотип GA гена IL-10 (G1082A) определен статистически значимо реже, чем у в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмечены тенденции у детей с БЛД при носительстве полиморфных вариантов следующих генов: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — уменьшение массы тела при рождении; IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T) — увеличение частоты РДС; IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — повышение длительности ИВЛ; IL-6 (C174G), IL-10 (C819T), (C592A) — возрастание продолжительности СРАР.

Выводы. В проведенном исследовании у детей с БЛД региона выявлены полиморфизмы генов цитокинов чаще IL-4 (C589T) — CC; IL-10 (G1082A) — GG, AA; IL-10 (C592A) — CC и реже встречающиеся IL-4 (C589T) — CT; IL-10 (G1082A) — GA; IL-10 (C592A) — CA. Отмеченные тенденции клинико-анамнестических данных и сведений о носительстве полиморфных вариантов генов цитокинов у детей с БЛД дают возможность разработать прогностические сценарии развития БЛД в неонатальном и постнатальном периодах.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, генетические полиморфизмы, цитокины, интерлейкины, дети

Конфликт интересов.

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

Для цитирования: Супрун С.В., Абдулина Н.О., Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Пичугина С.В., Сорвина Т.А. Бронхолегочная дисплазия у детей: клинико-анамнестические аспекты полиморфизмов генов цитокинов. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 50–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

Bronchopulmonary dysplasia in children: clinical and anamnestic aspects of cytokine gene polymorphisms

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

Date of receipt: 01.11.2024

Date of acceptance: 05.12.2024

Date of publication: 14.12.2024

Stefaniya V. Suprun¹, **Natalia O. Abdulina**¹, **Evgeniy N. Suprun**^{1,2}, **Elena B. Nagovitsina**¹, **Sabina V. Pichugina**¹, **Tatiana A. Sorvina**^{1,3}

¹ Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russia

² The Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky Str, Khabarovsk, 680000, Russia

³ Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russia

Stefaniya V. Suprun — Dr. Sci., Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Natalia O. Abdulina — Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection; Pediatrician, ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: nataha03.96@gmail.com.

Evgeniy N. Suprun — Cand. Sci., Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection; allergist-immunologist; associate Professor of the Department of hospital and faculty Pediatrics with a course of propaedeutic of children's diseases, The Far Eastern State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Elena B. Nagovitsina — Cand. Sci., Main staff scientist Research of the group of Molecular Genetic Diagnosis Group of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: iomid@yandex.ru.

Sabina V. Pichugina — Cand. Sci., Pulmonologist, Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, e-mail: sabina41@mail.ru.

Tatiana A. Sorvina — Pediatrician, Perinatal Center of Khabarovsk Krai, e-mail: iomid@yandex.ru.

Abstract

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic diffuse parenchymal lung disease mainly in premature infants with a wide range of risk factors. In the tissues of the immature lung, inflammatory reactions are triggered with increased production of cytokines, which are controlled by candidate genes and contribute to the formation of BPD.

The aim of the study was to study the clinical and anamnestic aspects of polymorphisms of cytokine genes IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , regulating inflammation, as a predisposition factor for the development of BPD in children on the example of the Amur region.

Material and methods. 80 children were examined, 58 of them with BPD (the main group), 22 without this disease (the comparison group). Clinical and anamnestic data were collected, single nucleotide polymorphisms of IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) genes were determined by Real-time PCR.

Results. Indicators of gestational age, body weight, and Apgar scores at the 1st and 5th minutes in children with BPD were lower than in the comparison group. In patients with BPD, 89.66% of cases revealed the presence of respiratory distress syndrome (RDS) in the neonatal period. When assessing the frequency of occurrence of polymorphic variants of cytokine genes, differences were revealed: in the main group, the GA genotype of the IL-10 gene (G1082A) was determined statistically significantly less frequently than in the comparison group ($p < 0.05$). Trends were noted in children with BPD with polymorphic variants of the following genes: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — decrease in birth weight; IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T) — increase RDS frequencies; IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — increased duration of ventilation; IL-6 (C174G), IL-10 (C819T), (C592A) — increased duration of CPAP.

Conclusions. In the conducted study, cytokine gene polymorphisms were detected in children with BPD in the region more often IL-4 (C589T) — CC; IL-10 (G1082A) — GG, AA; IL-10 (C592A) — CC and less frequently IL-4 (C589T) — CT; IL-10 (G1082A) — GA; IL-10 (C592A) — CA. The noted trends in clinical and anamnestic data and information on the carriage of polymorphic variants of cytokine genes in children with BPD make it possible to develop prognostic scenarios for the development of BPD in the neonatal and postnatal periods.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, genetic polymorphisms, cytokines, interleukins, children

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Suprun S.V., Abdulina N.O., Suprun E.N., Nagovitchina E.B., Pichugina S.V., Sorvina T.A. Bronchopulmonary dysplasia in children: clinical and anamnestic aspects of cytokine gene polymorphisms. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 50–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является хроническим диффузным паренхиматозным заболеванием легких, развивается преимущественно у недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) или недоразвития легких [1]. В настоящее время БЛД встречается, как правило, у детей, родившихся раньше 30–32 недель гестации и с массой тела при рождении менее 1200 г [2]. Среди детей с диагностированной БЛД 75% приходится на младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [3]. БЛД — наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких у детей на первом году жизни и второе по частоте хроническое заболевание легких после бронхиальной астмы у детей старше года [4].

БЛД — полиэтиологическое и мультифакторное заболевание. Течение патологического процесса в респираторном тракте у недоношенных детей может быть стимулировано или усилено множеством пре- и постнатальных факторов риска, и определяется степенью воспалительной реакции в легком. К значимым факторам относят низкий гестационный возраст, очень низкую массу тела (ОНМТ) и ЭНМТ при рождении, незре-

лость системы сурфактанта у недоношенных детей [5, 6]. Большая роль отводится генетической предрасположенности к развитию БЛД [7, 8, 9]. Среди других важных перинатальных факторов выделяют задержку внутриутробного роста (ЗВУР) плода [10], курение [11], внутриутробные и перинатальные инфекции [12, 13], а также использование агрессивных факторов респираторной поддержки (масочная и эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в комплексе с неинвазивной вентиляцией и оксигенотерапией, высокие максимальные значения параметров ИВЛ и длительное их воздействие, использование несинхронизированных алгоритмов) [14].

Исследователи отводят значительную роль воспалению как ключевому фактору, инициирующему многообразие нарушений в легких и формирование БЛД [15, 16]. Полученные в различных экспериментальных моделях результаты описывают, что инфекционное повреждение, токсичность кислорода и искусственная вентиляция легких вызывают характерные патологические особенности БЛД с искажением альвеолярного и сосудистого роста [17, 18]. Развивается воспа-

лительная реакция в ткани незрелого легкого, которое усугубляется повышенной выработкой активных форм кислорода. Запускаются провоспалительные реакции с избыточной продукцией цитокинов, в том числе интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли- α (TNF α), в то время как снижается количество противовоспалительных цитокинов, например интерлейкина-10 (IL-10) [19]. По данным Старевской С. В., продемонстрировано, что в течение 2–7 лет у больных БЛД сохраняются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия [20].

Большое количество исследований направлено на поиск патогенетической связи и возможной роли в формировании БЛД генов-кандидатов, влияющих на развитие и созревание легких, воспаление, фиброз, ангиогенез, окислительный стресс или репарацию легочной ткани [21–26]. Результаты противоречивы и требуют уточнения возможных механизмов генетической предрасположенности.

С учетом большого многообразия факторов, влияющих на незрелые легкие и увеличивающих риск развития БЛД, остаются не полностью уточненными механизмы формирования заболевания и влияние цитокиновой дисрегуляции, в том числе генетических маркеров.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — изучить клинико-анамнестические аспекты полиморфизмов генов цитокинов IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A), регулирующих воспаление, как фактор предрасположенности развития БЛД у детей на примере Приамурского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Хабаровского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД НИИ ОМиД в клинико-диагностическом отделении и лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии проведено когортное ретро- и проспективное исследование 97 детей с БЛД в 2 этапа в период с января 2022 года по сентябрь 2024 года.

1 этап — сбор анамнестических данных и клиническое обследование детей с БЛД при первичном обращении методом сплошной выборки,

формирование группы для дальнейшего более углубленного обследования. Критерии включения в основную группу: установленный диагноз БЛД по данным выписки из родильного дома или осмотра пульмонолога, возраст детей на момент проведения исследования до 3 лет жизни, подписанное информированное согласие родителя / законного представителя на обследование. В группу сравнения вошли дети, не имеющие БЛД и других заболеваний бронхолегочной системы. Критериями исключения из исследования являлось наличие у ребенка декомпенсированной, тяжелой сопутствующей патологии, в том числе пороков развития, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца, тяжелого поражения центральной нервной системы.

2 этап — в обследование включено 58 детей с БЛД из 97 наблюдавшихся и 22 ребенка группы сравнения. Для анализа частоты встречаемости полиморфизмов генов цитокинов проведено определение IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) с использованием «Набора реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (Москва). Для экстракции ДНК использовали набор реагентов для экспресс-выделения из Buccal swab соскоба «ДНК-БС-экспресс» (Москва), для амплификации нуклеиновых кислот — наборы ООО «НПФ «Литех» (Москва). Результаты учитывались в режиме real-time на приборе CFX Bio-Rad (США). Математическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные признаки в случае нормального распределения представляли в виде $M \pm SD$ (M — среднее значение количественного признака, SD — стандартное отклонение среднего); качественные — в виде абсолютного значения и относительного числа; при отклонении распределения от нормального — в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($LQ1$ — $UQ3$). Различия между группами устанавливали при помощи критерия χ^2 (качественные), критерия Стьюдента (T -критерия) и Манна — Уитни

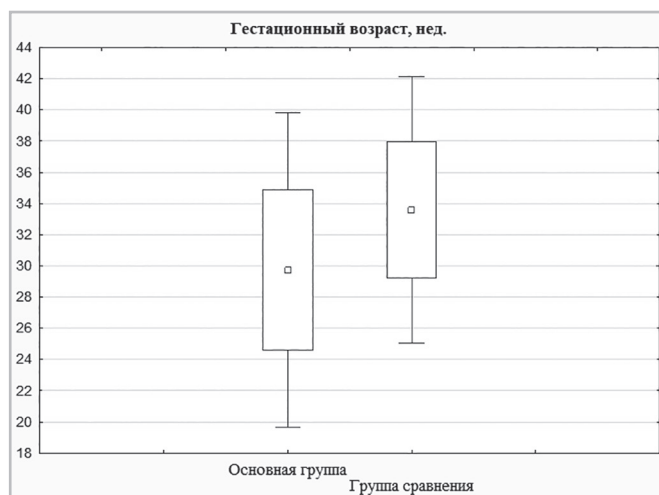


Рис. 1. Показатели гестационного возраста у детей с БЛД (иллюстрация автора)

Fig. 1. Gestation age indicators in children with BPD (illustration by the author)

ПРИМЕЧАНИЕ: P — РАЗЛИЧИЯ В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ БЕЗ БЛД (КРИТЕРИЙ МАННА — УИТНИ)

NOTE: P — DIFFERENCES COMPARED TO CHILDREN WITHOUT BPD (MANN — WHITNEY TEST)

(U-test) (количественные). Уровень значимости межгрупповых различий принимали менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соответственно дизайну исследования оценены ретроспективные клинические данные неонатального периода и получены следующие результаты. Включенные в исследование дети отличались по гестационному возрасту (основная группа — 28,0 (26–31) недели; группа сравнения — 37,0 (33–38) недели, $p = 0,00000008$) (рис. 1). Среди детей с БЛД родились преждевременно 80,8%, в срок 19,2%. В группу сравнения было взято недоношенных детей 68,2%, доношенных — 31,8%.

Значение массы тела при рождении у детей в основной группе были статистически значимо меньше $1337,55 \pm 738,38$ г по сравнению с детьми группы сравнения $2457,55 \pm 852,3$ г ($p = 0,000001$) (рис. 2), что соответствовало гестационному возрасту.

По гендерному признаку группы не имели различий (основная группа — 60,34 % мальчики, 39,66 % девочки; группа сравнения — 62,5 % мальчики, 37,5 % девочки, $p > 0,05$). Отмечено, что у детей основной группы новая (постсурфактантная) форма БЛД встречалась значительно чаще (84,48 %) по сравнению с классической (15,52 %). Показатели оценки по шкале Апгар на 1-й минуте

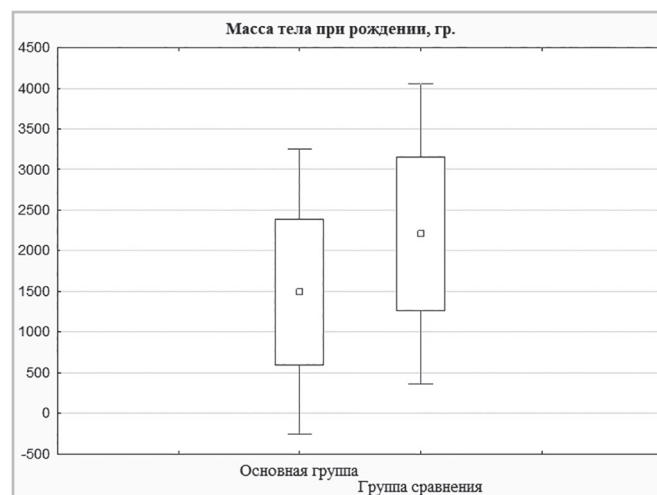


Рис. 2. Показатели массы тела при рождении у детей с БЛД (иллюстрация автора)

Fig. 2. Birth weight indicators in children with BPD (illustration by the author)

ПРИМЕЧАНИЕ: P — РАЗЛИЧИЯ В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ БЕЗ БЛД (КРИТЕРИЙ МАННА — УИТНИ)

NOTE: P — DIFFERENCES COMPARED TO CHILDREN WITHOUT BPD (MANN — WHITNEY TEST)

жизни у детей с БЛД ниже — 4,0 балла (3,0–6,0), чем у детей без развившейся в дальнейшем БЛД — 8,0 балла (7,0–8,0) ($p < 0,01$). На 5-й минуте жизни так же имеются статистически значимые различия между группами 6,0 (5,0–7,0) против 9,0 (8,0–9,0) соответственно ($p < 0,01$).

Среди неонатальных предикторов формирования и развития БЛД выделяют внутриутробную пневмонию, тяжелый РДС, варианты респираторной поддержки (с положительным давлением в дыхательных путях методом СРАР (Continuous Positive Airway Pressure), длительную ИВЛ) и (или) потребность в дотации кислорода [27].

По нашим данным, РДС у новорожденных в анамнезе выявлено у 89,66 % в группе детей с БЛД и 25,0 % у детей группы сравнения ($p < 0,005$). В основной группе 58,62 % детей перенесли воспалительный инфекционный процесс в легких, из них 38,24 % в сочетании с инфекционными очагами другой локализации (некротический энтероколит — 72,73 %, инфекция мочевыводящих путей — 18,18 %, острый миокардит — 9,09 %). Манифестная форма врожденной цитомегаловирусной инфекции диагностирована у 3,45 % детей, которая клинически проявлялась желтухой, спленомегалией, подтверждалась лабораторными изменениями (повышение трансаминаз,

Таблица 1. Частота встречаемости (%) различных вариантов полиморфизмов генов у детей с БЛД (таблица автора)
Table 1. Frequency of occurrence (%) of different variants of gene polymorphisms in children with BPD (author's table)

Ген	Генотип	Основная группа, n = 58	Группа сравнения, n = 22	p
IL-4 (C589T) rs2243250	CC	60,0	42,9	0,09
	CT	30,0	47,6	0,075
	TT	10,0	9,5	0,474
IL-6 (C174G) rs1800795	CC	52,0	47,6	0,364
	CG	28,0	33,3	0,324
	GG	22,0	19,0	0,386
IL-10 (G1082A) rs1800896	GG	24,0	13,6	0,157
	GA	32,0	54,5	0,035
	AA	44,0	31,8	0,164
IL-10 (C592A) rs1800872	CC	64,0	50,0	0,130
	CA	26,0	36,4	0,183
	AA	10,0	13,6	0,325
IL-10 (C819T) rs1800871	CC	59,1	64,7	0,326
	CT	36,4	29,4	0,281
	TT	4,5	5,9	0,399
TNFα (G308A) rs1800629	GG	82,0	77,3	0,321
	GA	16,0	13,6	0,397
	AA	2,0	9,1	0,830

гипербилирубинемия) и выделением ДНК вируса в крови и моче в первые три недели жизни ребенка. Отдельно стоит выделить 10,34% детей, перенесших септический процесс с поражением легких и кишечника, с проявлениями полиорганной недостаточности или септического шока, и сформировавших в дальнейшем БЛД. В группе сравнения структура инфекционного процесса распределилась следующим образом: 16,67% — врожденная пневмония; 8,33% — энтероколит; 4,17% — неонатальная инфекция мочевыводящих путей; 4,17% — воспаление без явного клинического очага.

Респираторная поддержка в объеме ИВЛ проводилась у 75,86% детей, сформировавших БЛД, из них 65,9% в дальнейшем были переведены на СРАР. Среди группы сравнения статистически значимо меньшее количество детей находилось на ИВЛ — 12,5% или СРАР — 12,5% ($p < 0,00005$). Продолжительность ИВЛ составляла в основной группе 7,5 (0,71–24,0) суток, в группе сравнения — 0,21 (0–2,0) суток ($p = 0,000003$).

Незрелые легкие у недоношенных детей подвергаются воздействию респираторной поддержки и дотации высоких концентраций кислорода для стабилизации газообмена, что провоцирует гипероксическое повреждение эпителия альвеол на фоне незрелости антиок-

сидантных систем и усугубляет воспалительный процесс [28]. При окислительном и клеточном повреждении, которое развивается в еще несформированном легком, происходит продукция провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов. В недавнем отечественном исследовании продемонстрировано снижение концентрации IL-4 у детей с БЛД в период от 1 суток жизни до 37–40 недель постконцептуального возраста и повышение IL-8 в этот же период времени относительно детей без БЛД [29]. В опубликованных данных описано повышение концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8 и снижение уровня IL-10 в сыворотке и аспирате трахеи у недоношенных детей с респираторными нарушениями и с установленным в дальнейшем диагнозом БЛД [30, 31].

С учетом этих данных большой интерес представляет влияние генетических полиморфизмов сигнальных молекул иммунной системы как фактор, влияющий на регуляцию цитокинов с последующей склонностью развития БЛД. Нами проведено определение однонуклеотидных полиморфизмов генов IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) (табл. 1).

Выявлены различия в частоте встречаемости полиморфных вариантов G1082A гена IL-

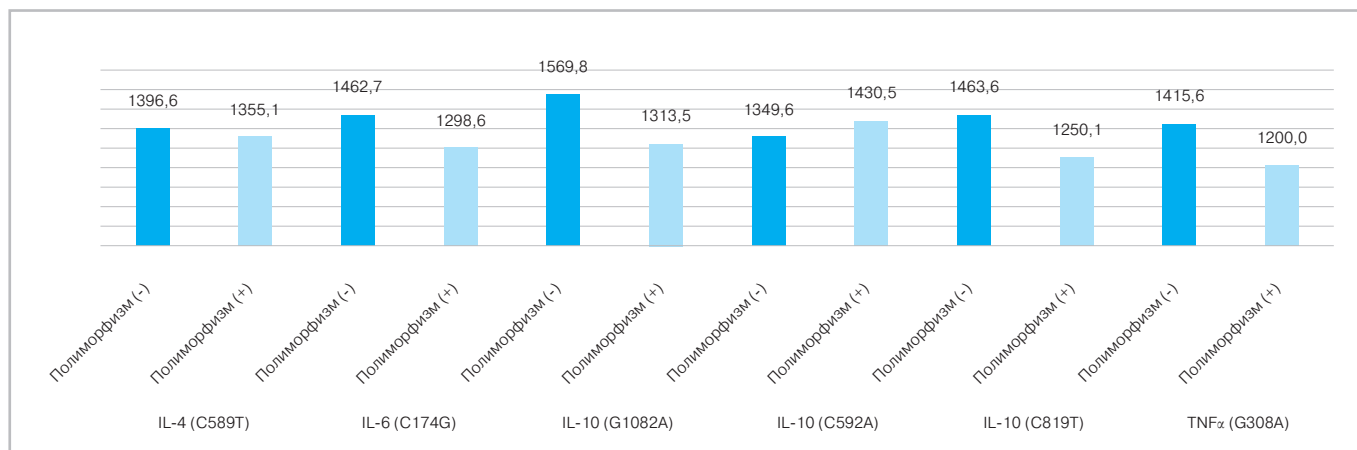


Рис. 3. Масса тела (г) при рождении у детей с БЛД при наличии и отсутствии полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 3. Birth weight (g) in children with BPD in the presence and absence of cytokine gene polymorphisms (illustration by the author)

10. В основной группе генотип GA выявлен статистически значимо реже, чем у в группе сравнения ($p < 0,05$). При сравнении полиморфизмов C589T гена IL-4, C174G гена IL-6, C592A и C819T гена IL-10, G308A гена TNF α не выявлено различий между группами. Однако можно отметить, что при БЛД функциональный генотип CC гена IL-4 встречается в 1,4 раза чаще, а гетерозиготный генотип СТ гена IL-4 в 1,6 раза реже. При наличии практически одинаковой встречаемости при БЛД функционального генотипа CC гена IL-6 есть некоторые различия в частоте мутантных генотипов: гетерозиготный вариант CG в 1,2 раза меньше, гомозиготный вариант GG в 1,2 раза

чаще. При БЛД функциональный генотип GG гена IL-10 встречается в 1,7 раза чаще, а мутантный гомозиготный, считающийся наиболее функционально низким, вариант AA гена IL-10 — в 1,4 раза больше. Мутантный генотип AA гена TNF α в 4,5 раза больше у детей без БЛД.

При рассмотрении клинко-анамнестических данных в соответствии с генетическими полиморфизмами генов цитокинов выявлена тенденция к уменьшению массы тела при рождении у детей с БЛД при носительстве полиморфных вариантов аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) (рис. 3).

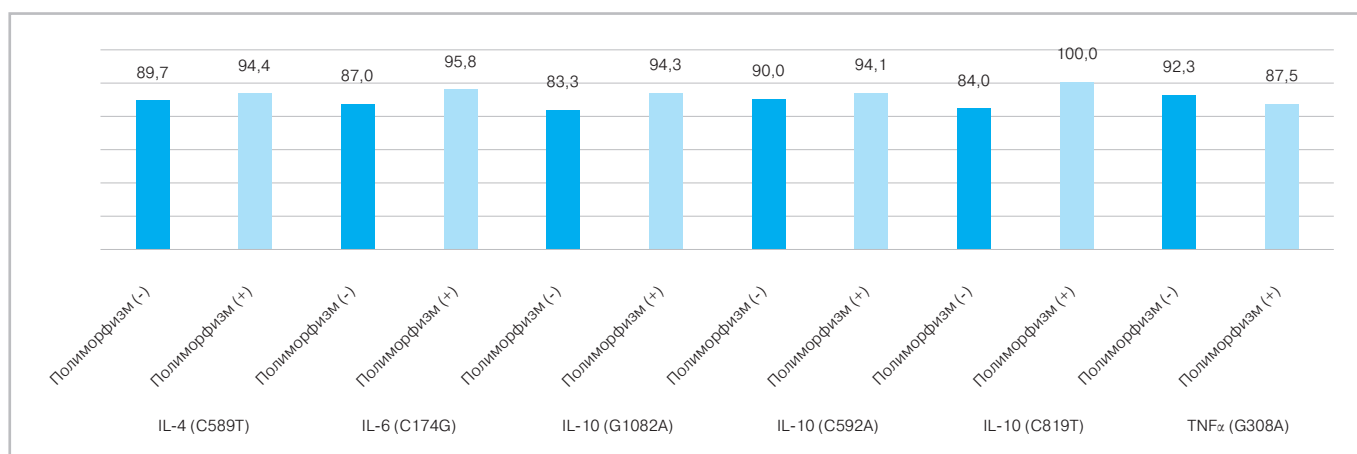


Рис. 4. Частота встречаемости РДС (%) у детей с БЛД в зависимости от полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 4. The incidence of RDS (%) in children with BPD depends on the polymorphisms of cytokine genes (illustration by the author)

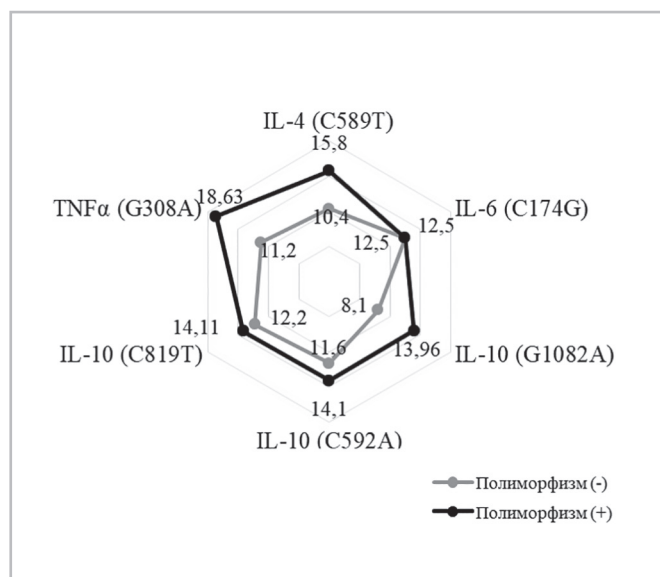


Рис. 5. Продолжительность ИВЛ (сутки) у детей с БЛД при наличии и отсутствии полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 5. Duration of ventilation (day) in children with BPD in the presence and absence of cytokine gene polymorphisms (illustration by the author)

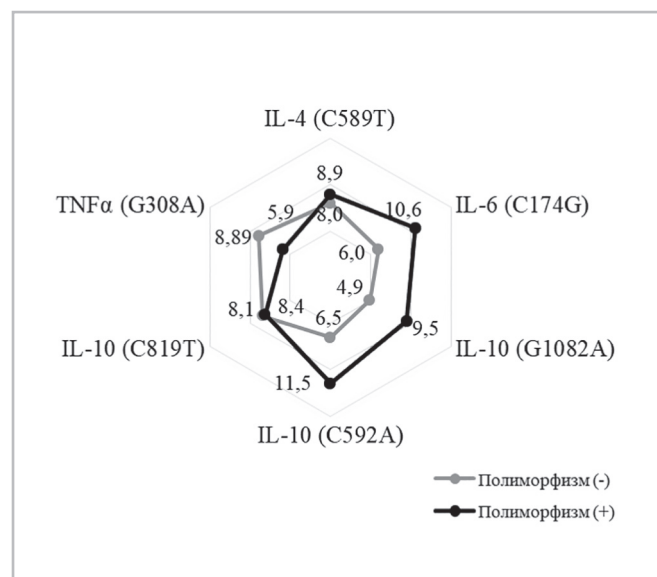


Рис. 6. Продолжительность СРАР (сутки) у детей с БЛД при наличии и отсутствии полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 6. Duration of CPAP (day) in children with BPD in the presence and absence of cytokine gene polymorphisms (illustration by the author)

Важным предиктором развития БЛД следует считать респираторный дистресс-синдром — тяжелое расстройство бронхолегочной системы у недоношенных новорожденных, детерминированное незрелостью и несостоятельностью легочной ткани, а также первичным дефицитом сурфактанта, проявляющееся острой дыхательной недостаточностью и угнетением жизненно важных функций организма в разной степени [32]. Проведена оценка частоты перенесенного РДС у наблюдаемых нами детей в зависимости от наличия полиморфизмов генов, определяемых в данной работе (рис. 4). Отмечена тенденция к увеличению частоты РДС у детей с БЛД при носительстве полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T).

При анализе продолжительности респираторной поддержки детям с БЛД и генетических полиморфизмах изучаемых цитокинов (рис. 5, 6) выявлено увеличение длительности ИВЛ у детей при носительстве полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNFα (G308A) и продолжительности СРАР при носительстве функционально сниженных генотипов IL-6 (C174G), IL-10 (C819T), (C592A).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЛД — это заболевание, возникающее в результате сочетания множества эндогенных и экзогенных факторов в ante- и постнатальный период. Оно тесно связано с воспалением дыхательных путей. К факторам риска формирования и развития БЛД относятся генетические полиморфизмы, контролирующие экспрессию цитокинов — регуляторов воспалительного процесса в легочной ткани.

Нами получены определенные клинико-анамнестические данные у детей, проживающих в Приамурье, с БЛД и без данной патологии, подтверждающие результаты исследования ряда авторов. Но впервые у детей с БЛД региона выявлены полиморфизмы чаще IL-4 (C589T) — CC; IL-10 (G1082A) — GG, AA; IL-10 (C592A) — CC и реже встречающиеся IL-4 (C589T) — CT; IL-10 (G1082A) — GA; IL-10 (C592A) — CA, что позволяет рассматривать эти гены как гены-кандидаты формирования и развития БЛД. Отмечена тенденция к уменьшению массы тела при рождении у детей с БЛД, имеющих полиморфные варианты аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNFα (G308A). У пациентов-носителей полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов:

IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), страдающих БЛД, обнаружена тенденция к увеличению частоты РДС. При анализе продолжительности респираторной поддержки детям с БЛД и генетических полиморфизмах изучаемых цитокинов выявлено увеличение длительности ИВЛ у детей при наличии полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) ге-

нов: IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — и продолжительности СРАР при носительстве функционально сниженных генотипов IL-6 (C174G), IL-10 (C819T, C592A).

Полученные нами данные дают возможность разработать прогностические сценарии развития БЛД в неонатальный и постнатальный периоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2024.
2. Овсянников Д.Ю., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дегтярев Д.Н. Бронхолегочная дисплазия. Монография. Москва, 2020. 176 с.
3. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Кршеминская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е., Межинский С.С. Неонатальная пульмонология. Монография. Москва, 2022. 168 с.
4. Савва Н.Н., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Петрова Н.А., Горев В.В., Халед М., Нгуен Б.В., Савва Ю.В., Карпова А.Л. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: медицинское сопровождение на дому. Монография. Москва, 2020. 122 с.
5. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2016; 36 (2): 76–77. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000482610.95044.1b>.
6. Bersani I., Speer C.P., Kunzmann S. Surfactant proteins A and D in pulmonary diseases of preterm infants. Expert review of anti-infective therapy. 2012; 10 (5): 573–584. <https://doi.org/10.1586/eri.12.34>.
7. Bhandari V., Bizzarro M.J., Shetty A., Zhong X., Page G.P., Zhang H., Ment L.R., Gruen J.R. Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): 1901–1906. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1414>.
8. 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; 122 (3): 479–485. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2313>.
9. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Павлинова Е.Б., Пушков А.В. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698.
10. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Boggess K., Leviton A.; Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 450–458. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3249>.
11. González-Luis G.E., van Westering-Kroon E., Villamor-Martinez E., Huizing M.J., Kilani M.A., Kramer B.W., Villamor E. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 28 (8): 160. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00160>.
12. Lall A., Prendergast M., Greenough A. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: the role of antenatal infection and inflammation. Expert review of respiratory medicine. 2007; 1 (2): 247–254. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.2.247>.
13. Guo X., Ma D., Li R., Zhang R., Guo Y., Yu Z., Chen C. Association between viral infection and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*. 2024; 183 (7): 2965–2981. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05565-9>.
14. Межинский С.С., Шилова Н.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Андреев А.В. Роль агрессивных факторов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубококондоношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (1): 12–20. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>.
15. Leroy S., Caumette E., Waddington C., Hébert A., Brant R., Lavoie P.M. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2018; 192 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.011>.
16. Oak P., Pritzke T., Thiel I., Koschlig M., Mous D.S., Windhorst A., Jain N., Eickelberg O., Foerster K., Schulze A., Goepel W., Reicherzer T., Ehrhardt H., Rottier R.J., Ahnert P., Gortner L., Desai T.J., Hilgendorff A. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2017; 9 (11): 1504–1520. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607308>.

17. Choi Y., Rekers L., Dong Y., Holzfurtner L., Goetz M.J., Shahzad T., Zimmer K.P., Behnke J., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. Oxygen toxicity to the immature lung-part I: pathomechanistic understanding and preclinical perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (20): 11006. <https://doi.org/10.3390/ijms222011006>.
18. Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O., Alvira C.M. Chronic lung disease in the preterm infant. Lessons learned from animal models. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014; 50 (2): 233–245. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0014TR>.
19. Holzfurtner L., Shahzad T., Dong Y., Rekers L., Selting A., Staude B., Lauer T., Schmidt A., Rivetti S., Zimmer K.P., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2022; 9 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00137-z>.
20. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клиничко-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2001.
21. Ambalavanan N., Cotten C.M., Page G.P., Carlo W.A., Murray J.C., Bhattacharya S., Mariani T.J., Cuna A.C., Faye-Petersen O.M., Kelly D., Higgins R.D.; Genomics and cytokine subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2015; 166 (3): 531–537.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.052>.
22. Wang H., St. Julien K.R., Stevenson D.K., Hoffmann T.J., Witte J.S., Lazzaroni L.C., Krasnow M.A., Quaintance C.C., Oehlert J.W., Jelliffe-Pawloski L.L., Gould J.B., Shaw G.M., O'Brodovich H.M. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): 290–297. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0533>.
23. Winters A.H., Levan T.D., Vogel S.N., Chesko K.L., Pollin T.I., Viscardi R.M. Single nucleotide polymorphism in toll-like receptor 6 is associated with a decreased risk for ureaplasma respiratory tract colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug; 32 (8): 898–904. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828fc693>.
24. Huusko J.M., Karjalainen M.K., Mahlman M., Haataja R., Kari M.A., Andersson S., Toldi G., Tammela O., Rämetsä M., Lavoie P.M., Hallman M. Gen-BPD Study Group. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC medical genetics*. 2014; 15:120. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0120-7>.
25. Пожарищенская В.К. Генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22 (5): 297.
26. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 658–660. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>.
27. Мурсалова З.Ш. Предикторы бронхолегочной дисплазии у детей грудного возраста, родившихся с низкой массой тела. *European journal of biomedical and life sciences*. 2020; 4: 9–14. <https://doi.org/10.29013/ELBLS-20-4-9-14>.
28. Kumar V.H.S., Wang H., Nielsen L. Short-term perinatal oxygen exposure may impair lung development in adult mice. *Biol Res*. 2020 Nov 10; 53 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00318-y>. PMID: 33168088; PMCID: PMC7654066.
29. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Рюмин В.Е. Клиничко-иммунологические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей с экстремально низкой массой тела. *Проблемы репродукции*. 2022; 28 (1): 106–114. <https://doi.org/10.17116/repro202228011106>.
30. Köksal N., Kayik B., Çetinkaya M., Özkan H., Budak F., Kiliç Ş., Canitez Y., Oral B. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *European Cytokine Network*. 2012; 23 (2): 29–35. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0304>.
31. Aghai Z.H., Saslow J.G., Mody K., Eydelman R., Bhat V., Stahl G., Pyon K., Bhandari V. IFN-γ and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2013; 48 (1): 8–13. <https://doi.org/10.1002/ppul.22540>.
32. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Ашерова И.К., Беяшова М.А., Болибок А.М., Кравчук Д.А., Дегтярева Е.А. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 4 (14): 39–54.

REFERENCES

1. Bronchopulmonary dysplasia. Clinical recommendations. The Union of Pediatricians of Russia. 2024. (In Russ.)
2. Ovsyannikov D.Y., Geppe N.A., Malahova A.B., Degtyarev D.N. Bronchopulmonary dysplasia Monograph. Moscow, 2020. 168 p. (In Russ.)

3. Ovsyannikov D.Y., Boitsova E.V., Zhestkova M.A., Krsheinskaya I.V., Asherova I.K., Ukrantsev S.E., Mezinskii S.S. Neonatal pulmonology. Monograph. Moscow, 2020. 168 p. (In Russ.)
4. Savva N.N., Ovsyannikov D.Yu., Zhestkova M.A., Petrova N.A., Gorev V.V., Khaled M., Nguen B.V., Savva Yu.V., Karpova A.L. Severe bronchopulmonary dysplasia: medical support at home. Monograph. Moscow, 2020. 176 p. (In Russ.)
5. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2016; 36 (2): 76–77. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000482610.95044.1b>.
6. Bersani I., Speer C.P., Kunzmann S. Surfactant proteins A and D in pulmonary diseases of preterm infants. Expert review of anti-infective therapy. 2012; 10 (5): 573–584. <https://doi.org/10.1586/eri.12.34>.
7. Bhandari V., Bizzarro M.J., Shetty A., Zhong X., Page G.P., Zhang H., Ment L.R., Gruen J.R. Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): 1901–1906. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1414>.
8. 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; 122 (3): 479–485. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2313>.
9. Pozharishchenskaya V.K., Davydova I.V., Savostianov K.V., Namazova-Baranova L.S., Pavlinova E.B., Pushkov A.V. Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons. *Pediatriceskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]*. 2017; 14 (1): 24–32. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i1.1698>. (In Russ.)
10. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Boggess K., Leviton A. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 450–458. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3249>.
11. González-Luis G.E., van Westering-Kroon E., Villamor-Martinez E., Huizing M.J., Kilani M.A., Kramer B.W., Villamor E. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 28 (8): 160. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00160>.
12. Lall A., Prendergast M., Greenough A. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: the role of antenatal infection and inflammation. Expert review of respiratory medicine. 2007; 1 (2): 247–254. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.2.247>.
13. Guo X., Ma D., Li R., Zhang R., Guo Y., Yu Z., Chen C. Association between viral infection and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*. 2024; 183 (7): 2965–2981. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05565-9>.
14. Mezinsky S.S., Shilova N.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V., Andreev A.V. The role of aggressive factors of respiratory support in the formation of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: News, Opinions, Training]*. 2019; 7 (1): 12–20. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>. (In Russ.)
15. Leroy S., Caumette E., Waddington C., Hébert A., Brant R., Lavoie P.M. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2018; 192 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.011>.
16. Oak P., Pritzke T., Thiel I., Koschlig M., Mous D.S., Windhorst A., Jain N., Eickelberg O., Foerster K., Schulze A., Goepel W., Reicherzer T., Ehrhardt H., Rottier R.J., Ahnert P., Gortner L., Desai T.J., Hilgendorff A. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2017; 9 (11): 1504–1520. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607308>.
17. Choi Y., Rekers L., Dong Y., Holzfurtnner L., Goetz M.J., Shahzad T., Zimmer K.P., Behnke J., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. Oxygen toxicity to the immature lung-part I: pathomechanistic understanding and preclinical perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (20): 11006. <https://doi.org/10.3390/ijms222011006>.
18. Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O., Alvira C.M. Chronic lung disease in the preterm infant. Lessons learned from animal models. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014; 50(2): 233–245. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0014TR>.
19. Holzfurtnner L., Shahzad T., Dong Y., Rekers L., Selting A., Staude B., Lauer T., Schmidt A., Rivetti S., Zimmer K.P., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2022; 9 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00137-z>.
20. Starevskaya S.V. Bronchopulmonary dysplasia in children (risk factors for the formation, clinical and radiological features of various degrees of severity of the disease): abstract of PhD thesis. Sankt-Peterburg. 2001. (In Russ.)
21. Ambalavanan N., Cotten C.M., Page G.P., Carlo W.A., Murray J.C., Bhattacharya S., Mariani T.J., Cuna A.C., Faye-Petersen O.M., Kelly D., Higgins R.D. Genomics and cytokine subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health

- and human development neonatal research network. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2015; 166 (3): 531–537e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.052>.
22. Wang H., St. Julien K.R., Stevenson D.K., Hoffmann T.J., Witte J.S., Lazzeroni L.C., Krasnow M.A., Quaintance C.C., Oehlert J.W., Jelliffe-Pawlowski L.L., Gould J.B., Shaw G.M., O'Brodovich H.M. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): 290–297. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0533>.
23. Winters AH, Levan TD, Vogel SN, Chesko KL, Pollin TI, Viscardi RM. Single nucleotide polymorphism in toll-like receptor 6 is associated with a decreased risk for ureaplasma respiratory tract colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug; 32 (8): 898–904. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828fc693>.
24. Huusko J.M., Karjalainen M.K., Mahlman M., Haataja R., Kari M.A., Andersson S., Toldi G., Tammela O., Rämetsä M., Lavoie P.M., Hallman M. Gen-BPD Study Group. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC medical genetics*. 2014; 15: 120. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0120-7>.
25. Pozharishchenskaya V.K. Genetic predictors of the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Russian Pediatric Journal*. 2019; 22 (5): 297. (In Russ.)
26. Mezinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Harlamova N.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. The polymorphism of detoxification genes system genes in very preterm infants. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2018; 63 (10): 658–660. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>. (In Russ.)
27. Mursalova Z.Sh. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in infants with low birth weight *European journal of biomedical and life sciences*. 2020; 4: 9–14. <https://doi.org/10.29013/elbls-20-4-9-14>. (In Russ.)
28. Kumar V.H.S., Wang H., Nielsen L. Short-term perinatal oxygen exposure may impair lung development in adult mice. *Biological Research*. 2020; 53 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00318-y>.
29. Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S., Remizova I.I., Ryumin V.E. Clinical and immunological risk factors for the formation of severe bronchopulmonary dysplasia in children with extremely low body weight. *Problemy Reproduktsii [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2022; 28 (1): 106–114. <https://doi.org/10.17116/repro202228011106>. (In Russ.)
30. Köksal N., Kayik B., Çetinkaya M., Özkan H., Budak F., Kiliç Ş., Canitez Y., Oral B. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *European Cytokine Network*. 2012; 23 (2): 29–35. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0304>.
31. Aghai Z.H., Saslow J.G., Mody K., Eydelman R., Bhat V., Stahl G., Pyon K., Bhandari V. IFN- γ and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2013; 48 (1): 8–13. <https://doi.org/10.1002/ppul.22540>.
32. Ovsyannikov D.Y., Boytsova E.V., Asherova I.K., Belyashova M.A., Bolibok A.M., Kravchuk D.A., Degtyareva E.A. Neonatal pulmonology: problems and solutions. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]*. 2016; 4 (14): 39–54. (In Russ.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования и публикации статьи.

FUNDING SOURCES

The authors declare the lack of sponsorship during the research and publication of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Супрун С. В. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Абдулина Н. О. — проведение исследования, работа с данными, подготовка текста.

Супрун Е. Н. — формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Наговицына Е. Б. — проведение исследования, работа с данными.

Пичугина С. В. — проведение исследования, работа с данными.

Сорвина Т. А. — формальный анализ, работа с данными.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Stefania V. Suprun — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Natalia O. Abdulina — investigation, visualization, writing.

Evgeniy N. Suprun — formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Elena B. Nagovitsina — investigation, visualization.

Sabina V. Pichugina — investigation, visualization.

Tatiana A. Sorvina — investigation, formal analysis.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Хабаровского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was approved by the local ethics committee of Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection.