DOI: 10.15690/pf.v14i1.1698

В.К. Пожарищенская¹, И.В. Давыдова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.Б. Павлинова⁴, А.В. Пушков¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, Сургут, Российская Федерация

Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 13.01.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В настоящее время активно ведутся научно-исследовательские работы по выявлению генетических факторов риска развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей, включающих полиморфизм генов, кодирующих сурфактанты, матриксные металлопротеиназы, цитокины, факторы роста, компоненты антиоксидантной защиты организма. В обзоре представлены результаты зарубежных и отечественных генетических исследований в этой области, проводимых с целью прогнозирования возможного формирования БЛД у недоношенных детей и обеспечения персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, антиоксиданты, сурфактанты, цитокины, металлопротеиназы, полиморфизм генов, факторы риска.

(Для цитирования): 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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Прошедшее десятилетие ознаменовалось существенными достижениями в изучении проблемы бронхолегочной дисплазии (БЛД). На наших глазах происходит патоморфоз заболевания с формированием более

легких вариантов его течения и благоприятным исходом у подавляющего большинства больных [1]. Главной причиной такого патоморфоза является повышение эффективности реанимационных протоколов для недоношенных новорожденных, нацеленных на профилак-

Valeriya K. Pozharishchenskaya¹, Irina V. Davydova^{1, 2}, Kirill V. Savostianov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena B. Pavlinova⁴, Alexandr V. Pushkov¹¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation⁴ Surgut State University of KhMAO-Ugra, Surgut, Russian Federation

Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons

Currently, researches are being actively carried out to identify genetic risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants, including genetic polymorphism encoding surfactants, matrix metalloproteinases, cytokines, growth factors, and components of the body's antioxidant defence. The review presents the results of foreign and domestic genetic trials in this field aimed at predicting the possible formation of BLD in premature infants and providing a personalized approach to the management of such patients.

Key words: Premature infants, bronchopulmonary dysplasia, antioxidants, surfactants, cytokines, metalloproteinases, genetic polymorphism, risk factors.

(For citation): Pozharishchenskaya Valeriya K., Davydova Irina V., Savostianov Kirill V., Namazova-Baranova Leyla S., Pavlinova Elena B., Pushkov Alexandr V. Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698

тику гипотермии, ведение больных в рамках концепции «защиты легких» с профилактическим и терапевтическим применением препаратов сурфактанта, ранним проведением респираторной поддержки постоянным положительным давлением в дыхательных путях (англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP), ранним медикаментозным или хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока, кофеинотерапией, применением витамина А и других эффективных стратегий [2].

За последнее десятилетие доля недоношенных детей, сформировавших БЛД, имеет тенденцию к уменьшению, причем классические формы заболевания при применении современных методов респираторной поддержки у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) встречаются все реже [3]. Однако, в поле зрения неонатологов и пульмонологов остается большая когорта недоношенных детей, формирующих БЛД в исходе РДС даже при условии адекватной респираторной поддержки в неонатальном периоде. Идея существования определенной генетической предрасположенности детей к тяжелому течению РДС с последующим формированием бронхолегочной дисплазии в последнее время занимает умы исследователей во всем мире [4]. С другой стороны, не все недоношенные дети, имеющие факторы риска развития БЛД, формируют данное заболевание [4].

Современная концепция этиопатогенеза БЛД включает в себя общие положения о многофакторности этой патологии, а также о сложном характере взаимодействия как генетических, так и средовых факторов в процессе развития заболевания [4]. Наследственная предрасположенность является одним из факторов риска наряду с незрелостью анатомических структур легкого, неполным функционированием системы сурфактанта и антиоксидантной системы у недоношенных детей, токсическим воздействием кислорода на легочную ткань, баротравмой легких в связи с применением искусственной вентиляции легких, дыхательными расстройствами, внутриутробными инфекциями, отеком легких, легочной гипертензией [2].

Многофакторность этиопатогенеза БЛД предопределяет широкий круг поиска генетически детерминированных механизмов, лежащих в основе повреждения легочной ткани при данном заболевании. Внимание ученых сосредоточено на изучении ассоциации полиморфизмов генетических маркеров в генах системы сурфактантов, ферментов антиоксидантной защиты, металлопротеиназ, факторов роста, цитокинового каскада и других с развитием БЛД [4–6]. Предполагается, что с изучением роли генетических факторов предрасположенности к формированию БЛД будет связан прогресс в раскрытии патогенеза заболевания, а также в разработке эффективных методов профилактики и снижения затрат за счет повышения точности прогнозирования постнатального развития и лечения таких больных [7]. Учитывая это, работы, направленные на выявление генетических маркеров формирования БЛД и их сопоставление с клинико-anamнестическими факторами риска, являются особенно актуальными, тем более что на сегодняшний день клинически значимых результатов ассоциативных исследований получено очень мало.

СУРФАКТАНТЫ

Одним из самых важных звеньев в патогенезе БЛД является несовершенство системы сурфактантов новорожденного ребенка, связанная с недоношенностью, морфофункциональной незрелостью или внутриутроб-

ным инфицированием [8]. Особая роль в реализации РДС у недоношенных новорожденных принадлежит сурфактантам, основной функцией которых является снижение поверхностного натяжения альвеолярной стенки и препятствие спадению альвеол на выдохе, что обеспечивает нормальный газообмен [8, 9]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению генетических аспектов синтеза различных типов сурфактантов (А, В, С, D), а также их транспортных белков.

Согласно современным представлениям, число генов может аддитивно либо синергически способствовать повреждению ткани или, наоборот, обеспечивать защиту от этого повреждения [8]. В дополнение к этому конституциональные и генетические факторы могут тесно взаимодействовать с внешнесредовыми факторами. Генетический полиморфизм в популяции может проявляться увеличением риска развития БЛД, как, например, повышенный риск РДС у недоношенных детей в финской популяции [8, 9].

Установление связи аллелей с формированием тяжелой БЛД свидетельствует о вовлеченности генов в патогенез заболевания [10–12]. Гены, кодирующие сурфактантные белки или белки, участвующие в регуляции, дифференциации, росте и альвеоляризации легочной ткани, могут оказывать влияние на развитие этой патологии. Наиболее вероятными кандидатами формирования тяжелой БЛД являются гены с многофакторными функциями. Так, в ряде исследований была установлена тесная взаимосвязь аллельных вариантов генов, кодирующих мультифункциональные протеины сурфактанта А, В, С, D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D), с неонатальной патологией легких, в том числе с БЛД [3–15].

Основываясь на предполагаемой роли SP-D в процессе альвеоляризации, было предположено, что редкие полиморфные варианты гена, кодирующего сурфактант D-ассоциированный белок SFTPD, могут вызвать диффузные заболевания легких у детей [16]. Для проверки этой гипотезы было проведено исследование последовательности гена *SFTPD* в группе пациентов с идиопатическими диффузными заболеваниями легких. В том числе был проведен скрининг лиц с идиопатическими диффузными заболеваниями легких с генетической дисфункцией сурфактантной системы, при этом не было выявлено каких-либо значимых полиморфных вариантов последовательности гена *SFTPD*, которые могли бы участвовать в развитии заболеваний легких. Был сделан вывод, что полиморфные варианты гена *SFTPD* не являются частой причиной диффузных заболеваний легких у детей. Эти данные не исключают того, что мутации *SFTPD* могут вызывать интерстициальные заболевания легких [17].

В исследовании, проведенном в 2013 г. в Китае, у 12 пациентов было обнаружено гомозиготное носительство генотипа C/C полиморфного маркера *c.1580C>T* гена *SFTPB*, тогда как 8 пациентов оказались гетерозиготными носителями этого полиморфизма: в 7 случаях было обнаружено носительство гетерозиготных генотипов C/T, в 1 — гомозиготного генотипа C/C. Для дальнейшей оценки связи между концентрацией SP-B и наличием полиморфных генетических вариантов были проанализированы новорожденные с низкой экспрессией SP-B как в группе с РДС, так и в контрольной группе. Из 15 новорожденных с РДС с низким уровнем SP-B у 12 пациентов были выявлены гомозиготные генотипы C/C и у 2 пациентов — гетерозиготные генотипы C/T в гене *SFTB*. В результате исследования был сделан вывод о том, что носительство гомозиготного генотипа C/C маркера *c.1580C>T* гена *SFTB* ассоциировано с дефицитом SFB в легких у новорожденных, тогда

как у других гетерозиготных носителей достоверную ассоциацию выявить не удалось. Дальнейшие исследования полиморфизма маркера *c.1580C>T* гена *SFTB* подтвердили выявленную ассоциацию гомозигот генотипа С/С с развитием РДС и формированием БЛД у недоношенных детей [18].

В 2013 г. исследовали четыре полиморфизма гена *SFTB* (*c.-18C>A*, *intron 4 del*, *c.1580C>T* и *c.9306A>G*) у китайских младенцев с целью оценить связь генетических вариантов *SFTB* с риском формирования БЛД. В результате исследования делеционного полиморфизма в интроне 4 у 173 (71,5%) из 242 младенцев выявлен нормальный генотип, у 52 (21,5%) — гетерозиготное, у 17 (7,0%) — гомозиготное носительство. В контрольной группе детей без БЛД распределение генотипов составило 78,8; 19,2 и 1,9% соответственно. У этих же пациентов изучалось распределение аллелей и генотипов в трех других однонуклеотидных полиморфизмах гена *SFTPB* (*c.-18C>A*; *c.1580C>T* и *c.9306A>G*). Частота генотипов С/С, А/С и А/А полиморфного маркера *c.-18C>A* у детей с БЛД составила 23,3; 44,2 и 32,6%, тогда как в контрольной группе — 38,5; 42,3 и 19,2% соответственно. Никаких существенных различий в распределении частоты генотипов полиморфных маркеров (*c.1580C>T* и *c.9306A>G*) между исследуемой и контрольной группами не найдено. Из возможных 24 гаплотипов были обнаружены 16 в группе больных БЛД и 13 в контрольной группе. Гаплотип *A-del-C-A* полиморфных маркеров *c.-18C>A*, *intron 4 del*, *c.1580C>T* и *c.9306A>G* встречался в группе БЛД с частотой 0,12, тогда как в группе контроля — с частотой 0,08 ($p = 0,003$). Частота гаплотипа *C-del-T-A* с полиморфным маркером *c.1580C>T* была значительно ниже в группе детей с БЛД по сравнению с контрольной группой ($p = 0,008$). Гаплотипы *C-del-T-A*, *C-del-CG* и *C-del-T-G* не обнаружены в контрольной группе, но они наблюдались в группе пациентов с БЛД [19].

В обзорной статье от 2013 г. [20] описывается, что наиболее распространенной мутацией, обнаруженной в 60–70% случаев в гене *SFTPB* [21], является делеция нуклеотида С и инсерция 3 пар нуклеотидов *GAA* в кодоне 121 экзона 4 гена *SFTPB g.1549C>GAA (delins)*. Эта мутация вызывает сдвиг рамки считывания и преждевременное прерывание трансляции, в результате чего отсутствует зрелая продукция SF-B. Гомозиготные младенцы с аутосомно-рецессивным наследственным дефицитом сурфактанта В являются невосприимчивыми к заместительной терапии сурфактантом, что в основном приводит к летальному исходу в случае невозможности трансплантации легких. На основании популяционного исследования показано, что мутация *g.1549C>GAA* гена *SFTPB* встречается редко: 0,4% — в штате Миссури (США), 0,1% — в Норвегии, 0% — в Корее и Южной Африке [22]. Кроме мутации *del-Cins-GAA* на сегодняшний день обнаружено более 30 других мутаций, приводящих к потере функции в SP-B [23]. A. Namvas и соавт. сообщают о 86 полиморфных участках гена *SFTPB*, в том числе о 81 однонуклеотидном полиморфизме и 5 небольших инсерциях/делециях [23]. В нескольких исследованиях было показано, что полиморфизм *c.428C>T* (*rs1130866*) гена *SFTPB* связан с развитием РДС [24, 25].

Мутации в гене *SFTPC*, как полагают, приводят к образованию неправильно свернутых молекул proSP-C, которые накапливаются в альвеолярных клетках 2-го типа и вызывают их повреждение [17]. В отличие от мутаций гена *SFTPB* мутации в гене *SFTPC* могут вызывать различные респираторные нарушения — от тяжелого РДС новорожденных до хронической интерстициальной болезни

легких взрослых [13, 26, 27]. Изменения, вызванные этими мутациями у доношенных новорожденных, соответствуют симптомам, характерным для РДС, и могут привести к летальному исходу в неонатальном периоде [28]. Более половины этих мутаций, как полагают, возникают спонтанно и приводят к спорадическим случаям [28]. Описано 35 различных мутаций гена *SFTPC*, причем наиболее распространенной является мутация, приводящая к замене изолейцина на треонин в кодоне 73 р.173T [26]. M. Lahti и соавт. показали, что патогенные варианты гена *SFTPC* связаны с риском развития РДС у детей, рожденных на сроке < 28 нед гестации [29].

Мутации в гене *ABCA3*, кодирующем АТФ-зависимый транспортер сурфактанта А3, впервые были определены у 16 из 21 пациента с тяжелым неонатальным дефицитом сурфактанта [30]. При проведении исследования легочной ткани у 4 пациентов с различными мутациями гена *ABCA3* обнаружены аномальные пластинчатые тельца в альвеолах. Фенотипические проявления мутантного гена *ABCA3* могут сильно варьировать, приводя как к фатальному дефициту сурфактанта у доношенных новорожденных [31], имеющему сходные клинические и радиологические признаки с дефицитом SP-B, а также с хронической интерстициальной болезнью легких у детей старшего возраста [32, 33].

Выявлено, что редкие полиморфные варианты гена *ABCA3* ассоциированы с неонатальным РДС в популяции недоношенных детей из Гуанси-Чжуанского автономного района (Китай). Гаплотип *TGGAG* полиморфных маркеров *rs150929*, *rs4787273*, *rs11867129*, *rs17135889* и *rs13332514* встречался значительно чаще у детей с РДС, чем у детей без него. Частота минорного аллеля в однонуклеотидном полиморфизме *c.-539+3314C>T* (*rs17135889*) была значительно выше у детей раннего возраста с РДС, что может являться фактором риска РДС у недоношенных детей. Однако, не установлено значимой связи между генотипами AG и GG полиморфного маркера *rs17135889* и клиническими признаками дыхательной недостаточности, такими как продолжительность кислородной поддержки, потребность в искусственной вентиляции легких, осложнения бронхолегочной дисплазии, а также риском летального исхода заболевания [34]. Гаплотип *TGGAG* может быть фактором риска развития РДС у недоношенных детей [34]. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки для проверки связи между однонуклеотидным полиморфизмом *c.-539+3314C>T* (*rs17135889*) и высоким риском развития РДС у недоношенных детей [34].

Помимо системы синтеза и транспорта сурфактантов, внимание генетиков привлекают факторы транскрипции. В частности, был выявлен ряд факторов транскрипции, в том числе тиреоидный фактор 1 (TTF1), или тиреоидный-энхансерсвязывающий белок (Т/ЕВР) [35, 36], С/ЕВР-альфа (С/ЕВР α) [37], которые влияют на формирование легких и синтез эндогенного сурфактанта. Взаимодействие TTF1 и С/ЕВР α регулирует синтез сурфактанта и периферическое созревание легких [37]. TTF1, кодируемый NKX21, обнаружен в щитовидной железе, головном мозге и легких [35]. Мутации в NKX21 приводят к РДС, дыхательной недостаточности у новорожденных и к интерстициальным заболеваниям легких у детей старшего возраста [38].

С/ЕВР α играет важную роль в синтезе и метаболизме липидов и белков сурфактанта. Патогенные варианты гена С/ЕВР α могут вызвать ингибирование легочной эпителиально-клеточной пролиферации и дифференцировки [37].

В многочисленных зарубежных исследованиях [8, 39, 40] были обнаружены различные однонуклеотидные полиморфизмы в кодирующих областях генов, ассоциированные с РДС [8, 39–43]. К. S. Lee и соавт. [44] и N. C. Kim и соавт. [45] представили распределение и частоту аллелей и генотипов генов *SFTPA1* и *SFTPA2* у корейских новорожденных, развивших респираторных дистресс-синдром.

Об аллельных вариантах 6A2 гена *SFTPA1* и 1A0 гена *SFTPA2* и гаплотипах *SP-A1/SP-A2 6A2/1A0* часто сообщалось в финских и североамериканских исследованиях как о факторах риска развития РДС, тогда как аллельный вариант 6A3 гена *SFTPA1* представлялся в качестве защитного фактора от развития РДС [8, 39, 40]. При этом данные модели значительно отличались от исследований корейских недоношенных детей [41], в которых аллельный вариант 1A0 гена *SFTPA2* и генотип *1A0/1A0* были связаны с защитой от РДС. Связь РДС с конкретными вариантами *SP-A* среди различных этнических групп предполагает, что РДС является многофакторным заболеванием со значительной вариабельностью. В некоторых исследованиях связь между конкретными вариантами генов *SFTPB*, *SFTPA* и *SFTPD* и риском развития РДС была подтверждена на близнецах, детях, рожденных на конкретных сроках беременности. Найдены ассоциации полиморфных маркеров rs2243639 и rs721917 генов *SFTPA* и *SFTPD* с защитой от БЛД, а также сообщается о связи между аллельным вариантом 6A6 в гене *SFTPA1* и риском развития БЛД [39, 42, 43]. При этом не удалось установить причинно-следственной связи генетических полиморфизмов генов *SFTPA1* и *SFTPA2* с развитием РДС [46].

ЦИТОКИНЫ

Существует большое число доказательств того, что цитокиноопосредованное интерстициальное воспаление способствует развитию хронических заболеваний легких: с одной стороны, цитокины являются ключевым фактором в развитии воспалительной реакции, с другой — подтверждено, что гены цитокинов связаны с риском развития легочных заболеваний [47, 48].

Интерстициальное воспаление, как показал иммуногистохимический анализ крови 40 младенцев, умерших на первой неделе жизни от острой дыхательной недостаточности на фоне РДС, максимально выражено в первые 72 ч жизни. Было показано, что у недоношенных детей с РДС активация циркулирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов с включением в процесс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет важную роль в патогенезе этого синдрома [49, 50]. В промоторной области ряда генов цитокинов содержатся полиморфизмы, которые могут оказать влияние на экспрессию цитокинов [50]. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что аномальная продукция цитокинов, связанная с наличием полиморфизмов, может предопределять развитие РДС.

Хориоамнионит и пренатальное воспаление хорошо известны как предикторы формирования БЛД [51–53]. Изменения в генах, кодирующих провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , интерлейкин (IL) 1 β , IL6, IL8 и антагонист рецептора IL1 (IL-1RA), были обнаружены в сыворотке пуповинной крови детей, рожденных от матерей с тяжелым хориоамнионитом. Повышенные уровни цитокинов при хориоамнионите связаны с последующим риском развития БЛД [52, 53]. Повышенные концентрации IL1, IL6, IL8, IL10 и интерферона γ и более низкие концентрации IL17 у детей, рожденных матерями

с хориоамнионитом, позволяют прогнозировать развитие БЛД. Было показано, что варианты полиморфизма в генах, кодирующих TGF- β 1, также играют важную роль в регуляции воспалительного ответа при формировании БЛД [54, 55].

IL10 является важным иммунорегуляторным цитокином, который продуцируется в основном моноцитами, макрофагами, Т и В клетками. Он контролирует воспалительные процессы путем подавления экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и антигенпредставляющих и костимуляторных молекул в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и Т клетках [56]. По данным итальянских исследователей, риск РДС был значительно ниже (у недоношенных детей с генотипами GG и GA полиморфного маркера с.-1082G>A (rs1800896) гена *IL10* по сравнению с генотипом AA [57]. Уровень противовоспалительного цитокина IL10 в исследовании в США был снижен в плацентах матерей пациентов с БЛД по сравнению с таковыми у детей, не сформировавших БЛД [58].

IL18, являясь важным цитокином, участвующим в патогенезе многих заболеваний, принадлежит семейству IL1. Он продуцируется макрофагами и другими клетками и является важным регулятором врожденных и приобретенных иммунных ответов [59, 60]. В США ассоциации с БЛД были установлены для генотипа AA полиморфного маркера rs3771150 гена *IL-18RAP* и генотипа AA полиморфного маркера rs3771171 гена *IL-18R1* [61]. В Германии исследователями была обнаружена ассоциация ряда маркеров IL18 с преждевременными родами [62]. Кроме того, эти авторы исследовали две различные популяции недоношенных младенцев для поиска ассоциации полиморфизмов гена *IL18* с развитием БЛД и пришли к выводу, что исследованные полиморфизмы гена *IL18* не вовлечены в развитие бронхолегочной дисплазии [62].

Была оценена роль полиморфизма rs10471960 (C>G) гена *IL6* в Японии у новорожденных детей, формирующих БЛД. Продолжительность терапии кислородом у детей с CG и GG генотипом была значительно больше, чем у детей с CC генотипом (40 против 28 сут), но распространенность БЛД не была связана с носительством ни одного из генотипов (CG и GG — 40%, CC — 46%) [61]. В Финляндии были исследованы полиморфизмы генов, кодирующих рецепторы IL6 (IL6R и IL6ST), TNF α и глюкокортикоидные рецепторы (NR3C1). Ни один из исследованных полиморфизмов не был связан с формированием БЛД [63].

TNF α играет важную роль в регуляции воспаления путем воздействия на высвобождение других провоспалительных цитокинов. Ассоциация TNF α с БЛД уже была описана несколько лет назад [64]. Носительство генотипов AA и GA полиморфного маркера с.-238G>A (rs361525) гена TNF α реже встречалось у детей с БЛД по сравнению с детьми без БЛД. Аллель с.-238A отсутствовал у детей с тяжелым течением БЛД и встречался значительно реже у младенцев с заболеванием средней степени тяжести по сравнению с детьми с легким течением БЛД. Носительство аллеля с.-238A (rs361525) гена TNF α обратно коррелирует с тяжестью течения БЛД, т. е. может уменьшить риск формирования и тяжесть течения БЛД [64]. Тем не менее другим исследователям не удалось воспроизвести эти результаты, что может быть связано с небольшим количеством новорожденных в исследуемой группе [16]. Некоторые исследователи обнаружили ассоциацию полиморфного маркера с.-238G>A (rs361525) гена TNF α с возникновением

хориоамнионита у матери, не выявив ассоциации с формированием БЛД у ее ребенка [65].

В результате исследования полиморфизма с.-238G>A (rs361525) гена *TNF α* у недоношенных детей в Египте удалось обнаружить ассоциацию аллеля с.-238A гена *TNF α* с почти трехкратным увеличением риска развития БЛД. Аллель с.-238A преобладал у детей с БЛД (23%) по сравнению с детьми без БЛД (15%). Этот аллель встречался реже у детей с легким течением БЛД (9%) по сравнению с детьми с тяжелым (39%) или умеренным (52%) течением заболевания [66]. В США был проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов: с.-1031 (rs1800630), с.-857 (rs1799724), с.-308 (rs1800629) и с.-238 (rs361525) гена *TNF α* , не выявивший значимой связи с тяжестью течения БЛД ни у одного из них [67].

Ученые в Китае исследовали полиморфизм с.-308G>A (rs1800629) гена *TNF α* у недоношенных (< 30 нед гестации) детей и пришли к выводу, что он не является показательным маркером для прогнозирования восприимчивости населения Китая к хроническим заболеваниям легких [48].

Интересны результаты определения факторов риска формирования БЛД у детей в Германии [67]. Выявленная ассоциация полиморфизма с.-857C>T (rs1799724) гена *TNF α* оказалась статистически значимой ($p = 0,009$), при этом изученные полиморфизмы генов, кодирующих IL 8, 4, 13, 10, 18, не показали ассоциацию с формированием БЛД.

Показано, что IL4 стимулирует и усиливает воспалительную реакцию, стимулирует синтез коллагена в фибробластах, способствует переходу к фиброзу, а также ингибирует синтез некоторых цитокинов, что является риском формирования бронхолегочной дисплазии [68]. В исследовании в Тайване не было выявлено существенных различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфизма с.-589C>T (rs2243250) в интроне 3 гена IL4 между недоношенными детьми, сформировавшими и не сформировавшими БЛД. Также не было выявлено достоверной ассоциации полиморфизма с.-589C>T (rs2243250) гена IL4 с продолжительностью искусственной вентиляции легких [68].

Известно, что успешная защита от патогенов осуществляется за счет распознавания микроорганизмов системой врожденного иммунитета [69]. Рецепторы распознавания паттерна обнаружены на многих клетках иммунной системы, включая эпителиальные клетки, фибробласты, дендроциты и нейтрофилы. Среди нескольких групп таких рецепторов, найденных у человека, наиболее значимыми являются толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) [70]. Толл-подобные рецепторы, распознающие структуры клеточной стенки бактерий (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR 6) [71], экспрессируются преимущественно на поверхности клетки [76], в то время как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, способные связываться с нуклеиновыми кислотами, располагаются внутриклеточно на поверхности эндосом [72].

Толл-подобные рецепторы участвуют в окислительных реакциях при травмах и воспалительных процессах в легких. В США в 2012 г. были исследованы 9 генов-кандидатов (*TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR9*, *IRAK1*, *MAL*, *TIRAP*, *NFKB1*, *NFKBIA*) с целью поиска ассоциации с БЛД у детей из 4 медицинских центров. Не выявлено связи генов *TLR2*, *TLR4*, *TLR9*, *NFKB1* и *NFKBIA* с формированием БЛД. Статистически значимым в отношении формирования БЛД оказался полиморфизм с.1174C>T гена *TLR5* [73]. Также было показано, что полиморфизм с.896A>G (rs4986790) гена *TLR4* предрасполагает детей старшего

возраста к тяжелому течению РДС. В 2012 г. была исследована связь полиморфизма с.896A>G (rs4986790) гена *TLR4* с риском формирования БЛД. В двух канадских центрах обследовано 269 младенцев, рожденных до 30 нед гестации. Ассоциацию изученного полиморфизма гена *TLR4* с формированием БЛД обнаружить не удалось [74].

В Египте исследователи не выявили значительных различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфизма с.1174C>T (rs5744168) гена *TLR5* и полиморфизма rs8177374 (с.2054C>T) гена *TIRAP* между недоношенными детьми с бронхолегочной дисплазией и без нее. В этом же исследовании не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с легким, среднетяжелым или тяжелым течением БЛД [75].

В ряде исследований был отмечен повышенный риск формирования БЛД при пролонгированной искусственной вентиляции легких у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении — носителей полиморфных вариантов с.-308G>A (rs1800629), с.-238G>A (rs361525) гена *TNF α* [15, 64].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с риском формирования БЛД подтверждены в различных популяционных группах. Однако, научный поиск в направлении изучения роли полиморфизмов генов цитокинового каскада продолжается.

АНТИОКСИДАНТЫ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ

Важную роль в патогенезе БЛД играет окислительный стресс, характеризующийся предварительной экскрецией окислительных и антиокислительных протеаз [76]. Среди многочисленных механизмов антиоксидантной защиты и системы цитопротекции особое место занимает семейство ферментов глутатион-S-трансфераз (GST), внутри которого наиболее частыми объектами для молекулярно-генетических исследований являются гены *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* [76, 77]. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования, в котором гомозиготные генотипы Ile/Ile полиморфизма с.313A>G (p.Ile105Val) гена *GSTP1* были выявлены у 23 недоношенных детей с БЛД и 23 недоношенных детей без БЛД. Четверо пациентов с БЛД и 6 детей из группы контроля являлись носителями гетерозиготного генотипа Ile/Val полиморфизма *p.Ile105Val*. Наконец, гомозиготное носительство Val/Val полиморфизма *p.Ile105Val* было выявлено у 1 недоношенного ребенка с БЛД и у 4 недоношенных детей без БЛД. Статистический анализ не выявил различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфизма *p.Ile105Val* гена *GSTP1* между группами детей, сформировавших и не сформировавших БЛД [76].

В Китае в 2013 г. изучали частоту аллелей и генотипов гена *GSTM1*. В группах с/без БЛД было отмечено, что референсный положительный генотип (*GSTM1-present genotype*, 350, 215 bp) чаще встречался в контрольной группе (52,0%) по сравнению с группой детей с БЛД (35,0%), тогда как нулевой генотип (*GSTM1-null genotype*, 350 bp) гена *GSTM1* чаще встречался у младенцев с БЛД (65%) по сравнению с контрольной группой (48%). Не выявлено статистически значимых различий между контрольной группой и группой детей с БЛД в частоте встречаемости аллелей и генотипов гена *GSTT1*. Кроме того, сочетание делеций обоих генов (*GSTM1* и *GSTT1*) чаще встречалось среди пациентов с БЛД (38%) по сравнению с контрольной группой (21%). Встречаемость референсных генотипов обоих генов была выше в группе пациентов без БЛД (79%) по сравнению с контрольной группой (62%) [77].

Совершенствование технологических платформ по генотипированию способствовало активизации исследований в области неонатальной патологии. Обследование детей из двоен показало высокую вероятность развития БЛД у второго ребенка, если первый болен БЛД [40, 78, 79].

Были проведены исследования по выявлению связи ряда генов-кандидатов, продукты которых участвуют в функционировании антиоксидантной и иммунной систем защиты организма, с БЛД [80, 81]. Например, такая взаимосвязь с риском формирования БЛД была установлена для гена глутатион-S-трансферазы-P1 [82]. В результате этих исследований было выдвинуто предположение, что степень повреждения легочной ткани активными формами кислорода и тяжесть клинических проявлений заболевания могут быть результатом действия как одного, так и нескольких полиморфных вариантов генов, кодирующих антиоксидантные ферменты.

Как отечественные, так и зарубежные авторы исследовали частоту встречаемости полиморфных вариантов генов, кодирующих марганецсупероксиддисмутазу (MnSOD) и глутамилцистеинлигазу (GCL) у недоношенных детей из группы высокого риска развития БЛД. В частности, были исследованы полиморфные маркеры с.-60C>T (rs4880) гена *MnSOD* и полиморфный маркер -129C>T (rs17883901) гена *GCL* [83, 84].

Известно, что наличие однонуклеотидных замен в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, может влиять на уровень экспрессии гена, активность синтезирующего белка, либо его конформацию [85–87]. У пациентов группы риска развития БЛД чаще регистрировались минорные аллели с.-129T (rs17883901) гена *GCLC* и с.-60T (rs4880) гена *sod2*. Эти полиморфизмы могут приводить к изменениям уровня экспрессии ферментов, способствуя снижению антиоксидантной защиты и усилению окислительного стресса [83, 84].

Вероятно, вклад аллелей и генотипов ряда однонуклеотидных замен в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, в патогенез заболевания заключается в изменении баланса прооксидантов и антиоксидантов в организме недоношенного ребенка и усилении патологического воздействия свободных радикалов на незрелую легочную ткань. Для уточнения этой гипотезы у 60 недоношенных детей с высоким риском развития БЛД были исследованы общая окислительная способность крови и общая антиоксидантная способность крови, а также содержание в сыворотке крови супероксиддисмутазы (SOD) и глутатиона. Общая антиоксидантная способность у пациентов основной группы была недостаточной, а в группе детей без дыхательных расстройств ее значения достигали нормального уровня и были выше, чем у недоношенных из группы риска развития БЛД. Кроме того, была выявлена корреляция между снижением общей антиоксидантной способности крови у детей с РДС и длительностью респираторной поддержки, а также неблагоприятным исходом заболевания [88].

Количественные значения фермента SOD в плазме крови снижены не только у детей из группы риска развития БЛД, но и у остальных новорожденных. Так, в исследовании N. Nassi и соавт. определяли SOD в плазме и эритроцитах доношенных и недоношенных новорожденных и пришли к выводу, что снижение уровня фермента наблюдается во всех группах в течение 100 сут после рождения [89]. Однако, некоторые исследователи обнаружили нормальную или увеличенную экспрессию MnSOD и активность внеклеточной SOD в ткани легких детей с РДС, впоследствии развивших БЛД [90].

В соответствии с результатами, полученными Е. Б. Павлиновой, у недоношенных детей, являющихся носителями генотипа TC полиморфного маркера с.-58T>C гена *SOD2*, значения SOD были достоверно меньше, чем у детей с генотипом TT. Учитывая то, что фактически 30% детей, развивших впоследствии БЛД, имели генотип TC полиморфного маркера с.-58T>C гена *SOD2* и, соответственно, сниженный уровень SOD, можно предположить возможную этиологическую значимость этого полиморфного варианта в повреждении легочных структур. Вероятно, изменения связаны с тем, что фермент SOD, инактивирующий супероксидный радикал, может предотвращать активацию и индукцию синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП) [91]. Установлено, что ММП (семейство ферментов, разрушающих белки внеклеточного матрикса [92]) играют важную роль в таких физиологических и патологических процессах, как эмбриогенез, заживление ран, воспаление, а также в развитии сердечно-сосудистых и легочных болезней, злокачественных новообразований [86]. Активность ММП контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [93]. Другими важными регуляторами активности и синтеза ММП, по данным экспериментальных исследований, являются активные формы кислорода, эффекты которых ограничиваются энзимными и неэнзимными антиоксидантами [94]. Оксиданты стимулируют ядерный фактор «каппа-би» (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), который в свою очередь активирует гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов, в том числе IL1, IL8, TNF α , что обеспечивает привлечение нейтрофилов и постепенное наращивание активных форм кислорода. Последние способствуют высвобождению ММП и повышают коллагеназную активность, что ведет к разрушению компонентов экстрацеллюлярного матрикса и развитию фиброза в легочной ткани [95].

Кроме того, учитывая данные о подавлении активности желатиназы (ММП9) неферментным антиоксидантом N-ацетилцистеином в системе *in vitro* [96], в патогенезе окислительного стресса и повреждения легких имеет значение содержание глутатиона (небелкового тиола) в сыворотке крови, содержание которого значительно увеличивается у маловесных детей после рождения [97]. Показано, что содержание глутатиона у детей группы риска развития БЛД не отличалось от группы контроля, т.е. имело нормальные значения. Однако в группе детей с генотипом СТ полиморфного маркера с.129 гена *GCLC*, количество глутатиона в сыворотке крови было ниже у недоношенных, не имевших данный полиморфизм. В результате исследования почти у половины детей (44%), развивших БЛД, выявлен гетерозиготный генотип, против 22% пациентов, не сформировавших заболевания, что могло привести к усилению оксидативного стресса, потенцированию апоптоза бронхиальных эпителиальных клеток, дальнейшему ремоделированию стенок бронхов и формированию заболевания [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая многофакторный патогенез БЛД, представляется целесообразным не выделение конкретных этиологических генов, вовлеченных в развитие патологического процесса, а определение основных механизмов повреждения легочной ткани с позиций генетической детерминации. Перспективы исследований генетической предрасположенности к развитию БЛД в настоящее время связаны с изучением полиморфизма генов разнообразных защитных и адаптационных систем, в т.ч. эндогенных сурфактантов, цитокиново-

го каскада, ферментов антиоксидантной защиты и др. Значимые результаты этих исследований могут в дальнейшем обеспечить возможность профилактики формирования БЛД и индивидуализации терапии в случае развития заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ABBVIE.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астразенека

Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Деvelopмент (Смоленск)», Сталлержен С.А. / Квинтайлс ГезмбХ (Австрия).

И. В. Давыдова — участие в наблюдательных исследованиях по препарату компании ABBVIE (паливизумаб).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И. В. Давыдова <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В., и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 514–518. [Davydova IV, Anikin AV, Kustova OV, et al. Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease. *Current pediatrics*. 2015;14(4):514–518. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1392.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. *Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — С. 18–31. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegichnoi displazii*. Moscow: PEDIATR; 2013. p. 18–31. (In Russ).]
3. Бойцова Е.В., Запелова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2014. — № 1 — С. 71–79. [Boytsova EV, Zapevalova EYu, Ovsyannikov DYU. Respiratory, neurological and structure-functional sequelae of bronchopulmonary dysplasia in children and adults. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;(1):71–79. (In Russ).]
4. Беляева И.А., Давыдова И.В. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2012. — Т. 4. — № 5 — С. 5–9. [Belyaeva IA, Davydova IV. The role of genetic factors in the formation of bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(5):5–9. (In Russ).]
5. Павлинова Е.Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2011. — Т. 3. — № 5 — С. 14–19. [Pavlinova EB. Analysis of gene polymorphisms of the antioxidant enzyme system in preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia formation. *Pediatric diagnostics*. 2011;3(5):14–19. (In Russ).]
6. Панов П.В. *Перинатальные и иммуногенетические факторы риска бронхолегочной дисплазии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 22 с. [Panov PV. *Perinatal'nye i immunogeneticheskie faktory riska bronkholegichnoi displazii*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 22 p. (In Russ).]
7. Панченко А.С. *Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск; 2015. — 43 с. [Panchenko AS. *Patogeneticheskaya kharakteristika i prognozirovaniye formirovaniya bronkholegichnoi displazii u nedonoshennykh detei*. [dissertation abstract] Irkutsk; 2015. 43 p. (In Russ).]
8. Ramet M, Haataja R, Marttila R, et al. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(5):1569–1579. doi: 10.1086/302906.
9. Hadchouel A, Decobert F, Franco-Montoya ML, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS One*. 2008;3(9):e3188. doi: 10.1371/journal.pone.0003188.
10. Floros J, Fan R, Diangelo S, et al. Surfactant protein (SP) B associations and interactions with SP-A in white and black subjects with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2001;43(6):567–576. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01474.x.
11. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344(8):573–579. doi: 10.1056/NEJM200102223440805.
12. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, et al. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest*. 2002;121(3 Suppl):20S–21S. doi: 10.1378/chest.121.3_suppl.20S.
13. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1322–1328. doi: 10.1164/rccm.200112-1230C.
14. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):19–27. doi: 10.1016/S1084-2756(02)00196-3.
15. Bokodi G, Derzbach L, Banyasz I, et al. Association of interferon gamma T+874A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(1):F25–29. doi: 10.1136/adc.2005.086421.
16. Strassberg SS, Cristea IA, Qian D, Parton LA. Single nucleotide polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and the susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(1): 29–36. doi: 10.1002/ppul.20526.
17. Gower WA, Nogee LM. Candidate gene analysis of the surfactant protein D gene in pediatric diffuse lung disease. *J Pediatr*. 2013;163(6):1778–1780. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.063.
18. Yin X, Meng F, Wang Y, et al. Surfactant protein B deficiency and gene mutations for neonatal respiratory distress syndrome in China Han ethnic population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(2):267–272.
19. Cai BH, Chang LW, Li WB, et al. Association of surfactant protein B gene polymorphisms (C/A-18, C/T1580, intron 4 and A/G9306) and haplotypes with bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013;33(3):323–328. doi: 10.1007/s11596-013-1118-7.
20. Jo HS. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome. *Korean J Pediatr*. 2014;57(4):157–163. doi: 10.3345/kjpp.2014.57.4.157.
21. Hamvas A, Trusgnich M, Brice H, et al. Populationbased screening for rare mutations: high throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr Res*. 2001;50(5): 666–668. doi: 10.1203/00006450-200111000-00021.
22. Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al. Population and diseasebased prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res*. 2008;63(8):645–649. doi: 10.1203/PDR.0b013e31816fdeb.
23. Hamvas A, Wegner DJ, Carlson CS, et al. Comprehensive genetic variant discovery in the surfactant protein B gene. *Pediatr Res*. 2007;62(2):170–175. doi: 10.1203/PDR.0b013e3180a03232.

24. Marttila R, Haataja R, Ramet M, et al. Surfactant protein B polymorphism and respiratory distress syndrome in premature twins. *Hum Genet.* 2003;112(1):182–183. doi: 10.1007/s00439-002-0835-y.
25. Marttila R, Haataja R, Guttentag S, Hallman M. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(10):1216–1222. doi: 10.1164/rccm.200304-5240C.
26. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr.* 2005;146(3):370–375. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.028.
27. Kropski JA, Lawson WE, Young LR, Blackwell TS. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Model Mech.* 2013;6(1):9–17. doi: 10.1242/dmm.010736.
28. Hamvas A, Cole FS, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology.* 2007;91(4):311–317. doi: 10.1159/000101347.
29. Lahti M, Marttila R, Hallman M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population — association with perinatal respiratory disease. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(4):312–320. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201137.
30. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1296–1303. doi: 10.1056/NEJMoa032178.
31. Brasch F, Schimanski S, Muhlfeld C, et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;5:571–578. doi: 10.1164/rccm.200509-15350C.
32. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1026–1031. doi: 10.1164/rccm.200503-5040C.
33. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63(4):366–373. doi: 10.1136/thx.2007.083766.
34. Tian W, Chen X, Qin H, et al. The haplotype TGGAG in the ABCA3 gene increases the risk of respiratory distress syndrome in preterm infants in Southern China. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(3):188–194. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.002.
35. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TTF1) gene regulation in the lung. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(1):27–35. doi: 10.1042/CS20080068.
36. Whitsett JA, Wert SE, Trapnell BC. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth. *Hum Mol Genet.* 2004;13 Spec No 2:R207–215. doi: 10.1093/hmg/ddh252.
37. Martis PC, Whitsett JA, Xu Y, et al. C/EBPalpha is required for lung maturation at birth. *Development.* 2006;133(6):1155–1164. doi: 10.1242/dev.02273.
38. Hamvas A. Current technology in the diagnosis of developmentally related lung disorders. *Neonatology.* 2012;101(4):353–359. doi: 10.1159/000337356.
39. Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9(18):2751–2760. doi: 10.1093/hmg/9.18.2751.
40. Floros J, Fan R, Matthews A, et al. Family-based transmission disequilibrium test (TDT) and case-control association studies reveal surfactant protein A (SP-A) susceptibility alleles for respiratory distress syndrome (RDS) and possible race differences. *Clin Genet.* 2001;60(3):178–187. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.600303.x.
41. Jo HS, Cho SI, Chang YH, et al. Surfactant protein A associated with respiratory distress syndrome in Korean preterm infants: evidence of ethnic difference. *Neonatology.* 2013;103(1):44–47. doi: 10.1159/000342498.
42. Marttila R, Haataja R, Ramet M, et al. Surfactant protein A gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs. *Ann Med.* 2003;35(5):344–352. doi: 10.1080/07853890310006389.
43. Thomas NJ, Fan R, Diangelo S, et al. Haplotypes of the surfactant protein genes A and D as susceptibility factors for the development of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;96(7):985–989. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00319.x.
44. Lee KS, Kim YH, Suk JS, et al. Allele distribution and frequency of human surfactant protein A1 in Korean neonates. *J Korean Pediatr Soc.* 2002;45:1497–1502.
45. Kim NC, Yoon HC, Suk JS, et al. Allele distribution and frequency of human surfactant protein A2 in Korean neonates. *J Korean Pediatr Soc.* 2003;46:340–344.
46. Silveyra P, Floros J. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17:407–429. doi: 10.2741/3935.
47. Rezvani M, Wilde J, Vitt P, et al. Association of a FGFR-4 gene polymorphism with bronchopulmonary dysplasia and neonatal respiratory distress. *Dis Markers.* 2013;35(6):633–640. doi: 10.1155/2013/932356.
48. Lin HC, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Cytokine polymorphisms and chronic lung disease in small preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):F93–F94. doi: 10.1136/adc.2004.061713.
49. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr.* 2000;136(4):466–472. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90009-X.
50. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S, et al. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):36–41. doi: 10.1542/peds.110.1.36.
51. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354–362. doi: 10.1016/j.siny.2006.03.004.
52. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97(2):210–215.
53. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol.* 2008;28 Suppl 1:S21–S27. doi: 10.1038/jp.2008.46.
54. Jobe AH. Blood cytokines and BPD. *J Pediatr.* 2009;154(1):A2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.020.
55. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, et al. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2009;154(1):39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.012.
56. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy—review of a new approach. *Pharmacol Rev.* 2003;55(2):241–269. doi: 10.1124/pr.55.2.4.
57. Capasso M, Avvisati RA, Piscopo C, et al. Cytokine gene polymorphisms in Italian preterm infants: association between interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2007;61(3):313–317. doi: 10.1203/pdr.0b013e318030d108.
58. McGowan EC, Kostadinov S, McLean K, et al. Placental IL-10 dysregulation and association with bronchopulmonary dysplasia risk. *Pediatr Res.* 2009;66(4):455–460. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181b3b0fa.
59. Floros J, Londono D, Gordon D, et al. IL-18R1 and IL-18RAP SNPs may be associated with bronchopulmonary dysplasia in African-American infants. *Pediatr Res.* 2012;71(1):107–114. doi: 10.1038/pr.2011.14.
60. Shaw GM, O'Brodovich HM, O'Brodovich. Progress in understanding the genetics of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013;37(2):85–93. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.004.
61. Usuda T, Kobayashi T, Sakakibara S, et al. Interleukin-6 polymorphism and bronchopulmonary dysplasia risk in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2012;54(4):471–475. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03625.x.
62. Krueger M, Heinzmann A, Mailaparambil B, et al. Polymorphisms of interleukin 18 in the genetics of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F299–F300. doi: 10.1136/adc.2009.174862.
63. Huusko JM, Karjalainen MK, Mahlman M, et al. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Med Genet.* 2014;15:120. doi: 10.1186/s12881-014-0120-7.
64. Kazzi SN, Kim UO, Quasney MW, Buhimschi I. Polymorphism of tumor necrosis factor and risk and severity of bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;114(2):e243–248. doi: 10.1542/peds.114.2.e243.
65. Kazzi SN, Tromp G, Quasney MW, Buhimschi IA. Haplotypes of tumor necrosis factor gene and tracheal aspirate fluid levels of tumor necrosis factor-alpha in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008;64(2):165–170. doi: 10.1203/PDR.0b013e31817758f4.

66. Elhawary NA, Tayeb MT, Abdel-Ghafar S, et al. TNF-238 polymorphism may predict bronchopulmonary dysplasia among preterm infants in the Egyptian population. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(7):699–706. doi: 10.1002/ppul.22748.
67. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers*. 2010;29(1):1–9. doi: 10.3233/DMA-2010-0720.
68. Lin HC, Su BH, Chang JS, et al. Nonassociation of interleukin 4 intron 3 and 590 promoter polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia for ventilated preterm infants. *Biol Neonate*. 2005;87(3):181–186. doi: 10.1159/000082937.
69. Ахматов Н.К., Киселевский М.В. *Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный*. — М.: Практическая медицина; 2008. — 255 с. [Akhmatov NK, Kiselevskii MV. *Vrozhdennyi immunitet: protivopukholevyi i protivoinfeksionnyi*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2008. 255 p. (In Russ).]
70. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П., и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция // *Научные Ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. — 2009. — № 12 — С. 25–30. [Lebedeva OP, Kalutskii PV, Pakhomov SP, et al. Vrozhdennyi immunitet zhenskikh polovykh putei i ego gormonal'naya regulatsiya. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2009;(12):25–30. (In Russ).]
71. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*. 2001;410(6832):1099–1103. doi: 10.1038/35074106.
72. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000;408(6813):740–745. doi: 10.1038/35047123.
73. Sampath V, Garland JS, Le M, et al. A TLR5 (g.1174C > T) variant that encodes a stop codon (R392X) is associated with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(5):460–468. doi: 10.1002/ppul.21568.
74. Lavoie PM, Ladd M, Hirschfeld AF, et al. Influence of common non-synonymous Toll-like receptor 4 polymorphisms on bronchopulmonary dysplasia and prematurity in human infants. *PLoS One*. 2012;7(2):e31351. doi: 10.1371/journal.pone.0031351.
75. Malash AH, Ali AA, Samy RM, Shamma R. Association of TLR polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *Gene*. 2016; 592(1):23–28. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.049.
76. Karagianni P, Rallis D, Fidani L, et al. Glutathion-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Hippokratia*. 2013;17(4):363–367.
77. Wang X, Li W, Liu W, et al. GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population. *Gene*. 2014;533(1):48–51. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.004.
78. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res*. 2001;50(2):157–162. doi: 10.1203/00006450-200108000-00001.
79. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901–1906. doi: 10.1542/peds.2005–1414.
80. Rova M, Haataja R, Marttila R, et al. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet*. 2004;13(11):1095–1104. doi: 10.1093/hmg/ddh132.
81. Hadchouel A, Decobert F, Franco-Montoya ML, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS One*. 2008;3(9):e3188. doi: 10.1371/journal.pone.0003188.
82. Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004;24(1):30–35. doi: 10.1038/sj.jp.7211020.
83. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(4):344–356. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018.
84. Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):539–545. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02866-8.
85. Nakamura S, Sugiyama S, Fujioka D, et al. Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function. *Circulation*. 2003;108(12):1425–1427. doi: 10.1161/01.CIR.0000091255.63645.98.
86. Chakraborti S, Mandal M, Das S, et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem*. 2003;253(1–2):269–285. doi: 10.1023/a:1026028303196.
87. Siedlinski M, Postma DS, van Diemen CC, et al. Lung function loss, smoking, vitamin C intake, and polymorphisms of the glutamate – cysteine ligase genes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):13–19. doi: 10.1164/rccm.200711-17490C.
88. Dizdar EA, Uras N, Oguz S, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ann Clin Biochem*. 2011;48 (Pt 5):462–467. doi: 10.1258/acb.2011.010285.
89. Nassi N, Ponziani V, Becatti M, et al. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int*. 2009;51(2):183–187. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02662.x.
90. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(12):1600–1619. doi: 10.1164/rccm.200212-1479SO.
91. Павлинова Е.Б. *Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2012. — 47 с. [Pavlinova EB. *Obosnovanie sistemy etapnoi profilaktiki, diagnostiki i prognozirovaniya bronkholegochnoi displazii u nedonoshennykh detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 47 p. (In Russ).]
92. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev*. 2007;87(1):69–98. doi: 10.1152/physrev.00022.2006.
93. Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005;50(4):329–339. doi: 10.1002/glia.20169.
94. Nelson KK, Melendez JA. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(6):768–784. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.008.
95. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., и др. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // *Пульмонология*. — 2009. — № 4 — С. 80–84. [Davydova IV, Yatsyk GV, Bershova TV, et al. *Matriksnye metalloproteinazy kak markery formirovaniya bronkholegochnoi displazii u detei*. *Pul'monologiya*. 2009;(4):80–84. (In Russ).]
96. Somaschini M, Castiglioni E, Volonteri C, et al. Genetic predisposing factors to bronchopulmonary dysplasia: preliminary data from a multicentre study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 Suppl 4:127–130. doi: 10.3109/14767058.2012.714995.
97. Rook D, Te Braake FW, Schierbeek H, et al. Glutathione synthesis rates in early postnatal life. *Pediatr Res*. 2010;67(4):407–411. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d22c6f.