



Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией

А.А. Селиверстова, И.В. Давыдова ✉, М.А. Басаргина, А.П. Фисенко, Е.Л. Семикина

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: определить механизмы развития легочной гипертензии у детей, страдающих бронхолегочной дисплазией.

Основные положения. Патогенез бронхолегочной дисплазии в настоящее время остается до конца не изученным. Важную роль играют изменения в передаче внутриклеточных сигналов, влияющих на регуляцию ангиогенеза. Гипоксия, гипероксия и воздействие искусственной вентиляции легких приводят к оксидативному и воспалительному стрессу, вызывая повреждение в альвеолах легких и сосудистой сети с развитием легочной гипертензии. Необходимо понимание взаимодействия факторов роста, факторов транскрипции и воспалительных процессов, регулирующих нормальное развитие паренхимы и микрососудистого русла легких для разработки превентивных подходов.

Заключение. Дальнейшее изучение роли значимых биомаркеров формирования бронхолегочной дисплазии может помочь в ранней диагностике и профилактике развития этого заболевания, а также такого грозного его осложнения, как легочная гипертензия.

Ключевые слова: недоношенность, бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия, биомаркеры ангиогенеза.

Вклад авторов: Селиверстова А.А., Басаргина М.А. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи; Давыдова И.В. — разработка концепции обзора, научное редактирование; Фисенко А.П. — научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Семикина Е.Л. — научное редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11



Mechanisms of Development of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

A.A. Seliverstova, I.V. Davydova ✉, M.A. Basargina, A.P. Fisenko, E.L. Semikina

National Medical Research Center for Children's Health; 2/62 Lomonosovsky Ave., Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Objective of the Review: To determine the mechanisms of development of pulmonary hypertension in children suffering from bronchopulmonary dysplasia.

Key points. The pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia is currently not fully understood. Changes in the transmission of intracellular signals affecting the regulation of angiogenesis play an important role. Hypoxia, hyperoxia, and exposure to mechanical ventilation lead to oxidative and inflammatory stress, causing damage to the lung alveoli and vasculature with the development of pulmonary hypertension. It is necessary to understand the interaction of growth factors, transcription factors and inflammatory processes that regulate the normal development of the parenchyma and microvascular bed of the lungs to develop preventive methods.

Conclusion. Further study of the role of significant biomarkers of the formation of bronchopulmonary dysplasia can help in the early diagnosis and prevention of the development of this disease, as well as such a threatening complication as pulmonary hypertension.

Keywords: prematurity, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, angiogenesis biomarkers.

Contributions: Seliverstova, A.A., Basargina, M.A. — writing the text, review of publications on the topic of the article; Davydova, I.V. — development of the review concept, scientific editing; Fisenko, A.P. — scientific editing, approval of the manuscript for publication; Semikina, E.L. — scientific editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Seliverstova A.A., Davydova I.V., Basargina M.A., Fisenko A.P., Semikina E.L. Mechanisms of Development of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной коррекции у новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Однако вследствие этого стала актуальной проблема формирования респираторной патологии морфологически незрелых легких у преждевременно рожденных детей.

На первое место по частоте и клинической значимости среди этих патологий выходит бронхолегочная дисплазия (БЛД). Патогенез БЛД, несмотря на достижения неонатальной медицины, результаты исследований в данной области, высокую клиническую и социальную значимость, остается до конца не изученным, причем само заболевание является значимой причиной инвалидизации и смертности среди недоношенных новорожденных.

✉ Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — E-mail: davydova@nczd.ru

БЛД характеризуется нарушениями, выявляемыми в ходе формирования альвеол, а также нарушениями развития микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированием ткани легких у недоношенных детей со значительными изменениями в передаче внутриклеточных сигналов, влияющих на регуляцию ангиогенеза.

На современном этапе наибольший интерес представляет изучение новой формы БЛД, характеризующейся гистопатологически сниженной альвеоляризацией и дисрегуляцией васкуляризации. В настоящее время на первом плане находятся исследования повреждения легких, связанного с оксидативным стрессом, фето-плацентарной недостаточностью, сигнальной системой факторов роста, внеклеточным матриксом и микроРНК [1]. Кроме того, к данному заболеванию существует генетическая предрасположенность, однако конкретные генетические факторы пока до конца не выяснены.

Баланс между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями важен для контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов, однако в настоящее время мало данных о состоянии этого баланса при развитии БЛД. Изменения на клеточном уровне, которые невозможно выявить современными методами диагностики, происходят в легких до момента, когда может быть поставлен клинический диагноз. Существующие диагностические возможности не позволяют выявить всех пациентов с респираторными проблемами, обусловленными незрелостью легких и их повреждением. В связи с этим перспективным является изучение медиаторов и ингибиторов ангиогенеза, важных для развития легких, а также играющих роль в патогенезе БЛД.

Гипоксия, гипероксия и повреждение от ИВЛ приводят к оксидативному и воспалительному стрессу, что вызывает дальнейшее повреждение в альвеолах легких и сосудистой сети с развитием легочной гипертензии (ЛГ) у младенцев с БЛД, что ухудшает прогнозы течения заболевания [2]. Несмотря на существенный прогресс в лечении недоношенных детей, профилактика ЛГ при БЛД на сегодняшний день в достаточной мере не разработана.

Эксперименты на животных показали нарушение регуляции многих сигнальных факторов, таких как трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGF), фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), фактор роста фибробластов-10 (fibroblast growth factor-10, FGF10), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), ангиопоэтины, интерлейкины, тромбоспондин-1 и др., в патогенезе БЛД, ассоциированного с ЛГ [3–5].

С учетом «сосудистой гипотезы» формирования БЛД наиболее важно изучение баланса между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями. Однако в настоящее время мало известно о состоянии этого баланса при развитии БЛД. Очевидно, что изменения на клеточном уровне, которые невозможно выявить современными методами диагностики, происходят в легких до момента, когда можно поставить клинический диагноз, и, вероятно, еще до рождения ребенка.

В исследованиях патогенеза БЛД традиционно изучали влияние послеродовых факторов риска (длительной гипероксии, различных стратегий ИВЛ и пр.), и только несколько исследований проведены с использованием животных моделей для изучения пренатальных механизмов [6, 7]. Но накопленные клинические данные подтверждают гипотезу о том, что БЛД, видимо, начинает формироваться еще внутриутроб-

но и что антенатальные события являются мощными детерминантами высокого риска развития БЛД [8, 9].

Патология плаценты, указывающая на недостаточную перфузию сосудов, коррелирует с низкими уровнями проангиогенных факторов, таких как VEGF, и повышенным уровнем растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в материнской и пуповинной крови, что связано с задержкой внутриутробного развития, нарушением альвеоляризации и формирования сосудистого русла, высоким риском последующего развития БЛД с ЛГ [10]. Снижение уровня VEGF и увеличение содержания sFlt-1 в образцах трахеальной жидкости недоношенных новорожденных с низким гестационным возрастом тесно связаны с риском БЛД. Это показывает, что пренатальный дисбаланс про- и антиангиогенных факторов может способствовать формированию БЛД из-за раннего нарушения роста сосудов легких [11].

Беременность, осложненная хориоамнионитом (ХА), ассоциируется с высоким риском преждевременных родов и повышенным риском БЛД у ребенка [12]. Исследования модели ХА показали, что внутриутробное воздействие эндотоксина дает комплексные эффекты, но обычно стимулирует воспаление легких, изменяет структуру сосудов легких у плодов овцы [13] и может вызывать тяжелую ЛГ с устойчивыми аномалиями структуры легких у детенышей крыс [14].

Помимо повышенных уровней медиаторов воспаления, младенцы, рожденные женщинами, беременность у которых осложнилась ХА, имеют высокие уровни белка sFlt-1, что, вероятно, снижает передачу сигналов VEGF и нарушает ангиогенез [12].

Доказано, что экспрессия VEGF уменьшена в раннем постнатальном периоде у детей, родившихся в поздней каналькулярной или ранней альвеолярной фазе развития легких, когда дальнейший рост сосудов и дыхательных путей крайне важен для правильного формирования и функционирования альвеол и микрососудистой системы легких. В исследовании J.V. Veep и соавт. доказано статистически значимое снижение уровней белка VEGF в аспиратах из трахеи на 0-й (в течение 24 часов после рождения), 3-й и 7-й дни жизни у недоношенных, родившихся на сроке гестации 28–29 недель, у которых позже возникла БЛД, что подтвердило гипотезу об участии VEGF в развитии данного заболевания [15].

Передача сигналов между развивающимся эпителием легких и эндотелием микрососудистого русла способствует нормальному развитию сосудистой сети легких. Эти сигнальные пути включают молекулы VEGF и эндотелиальный оксид азота, которые, как обнаружено у животных, прогрессивно увеличиваются во время роста легочных сосудов после 20 недели гестации [16].

Другие исследования продемонстрировали, что при фармакологическом ингибировании рецепторов VEGF происходит снижение интенсивности роста сосудов и аномальная вазодилатация легочных кровеносных сосудов [17]. Эта повышенная вазореактивность легочных сосудов приводит к увеличению общего сосудистого сопротивления, выраженной вазоконстрикторной реакции, а также к большей гемодинамической нестабильности и, как следствие, к развитию ЛГ.

Ангиопоэтины являются неотъемлемыми факторами, влияющими на развитие сосудов как в норме, так и при патологии. Их синтез тесно связан с синтезом VEGF [18]. В исследовании D.H. Kim и H.S. Kim оценивали сывороточные уровни эндостатина/ангиопоэтина-1 (Ang1) у недоношенных детей с тяжелой БЛД с ЛГ и без нее. И уровень эндостатина, и соотношение эндостатин/Ang1 были значительно увеличены

у младенцев с тяжелой формой БЛД и ЛГ на 7-й день жизни. Это показывает, что высокое соотношение эндостатин/Ang1 может приводить к аномальному ангиогенезу и служить биомаркером для ЛГ [19].

Ang2 также может взаимодействовать с VEGF, стимулируя ангиогенез в условиях гипоксии, но в отсутствие достаточно сильных проангиогенных сигналов способен вызывать гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов. Данный эффект Ang2 является возможным звеном патогенеза развития БЛД. У женщин с выявленной внутриамниотической инфекцией зафиксированы более высокие уровни Ang2 в амниотической жидкости, позволяющие предположить, что снижение воспалительного процесса в период беременности также могло бы снизить активность Ang2 у недоношенных детей [20].

Тромбоспондин-1 — гликопротеин внеклеточного матрикса, который оказывает антиангиогенное действие. Уровень тромбоспондина-1 в полученных на аутопсии образцах ткани легких недоношенных детей, находившихся на ИВЛ, был в 5,5 раза выше, чем у детей того же гестационного возраста, которым ИВЛ не проводилась [21].

Немаловажную роль в патогенезе БЛД играет тромбоцитарный фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF). Исследования на животных показали, что передача сигналов PDGF необходима для нормальной альвеоляризации. Экспрессия PDGFR снижена в мезенхимальных стромальных клетках легких новорожденных младенцев, у которых сформировалась БЛД. Снижение экспрессии PDGF при БЛД приводит к нарушению септации и альвеоляризации, необходимых для формирования структуры здоровых легких [22].

В американском исследовании 2006 года изучалась легочная ткань новорожденных, умерших после короткой или продолжительной ИВЛ. В результате данного исследования выявлено уменьшение сосудистых разветвлений артерий. Кроме того, показано, что содержание белка молекулы адгезии эндотелиальных клеток легких тромбоцитов-1 (PECAM-1 — маркер эндотелиальных клеток) снижалось у младенцев после кратковременной вентиляции, но увеличивалось после продолжительной вентиляции. Эти данные свидетельствуют о временном уменьшении пролиферации эндотелия с последующим быстрым пролиферативным ответом, несмотря на сокращение количества сосудов, то есть дисморфический рост сосудов легких при БЛД не обязательно становится результатом простого снижения числа эндотелиальных клеток. Полученные сведения указывают на необходимость дальнейшего изучения различных механизмов, регулирующих пролиферацию, миграцию, образование и созревание эндотелиальных клеток, особенно в ответ на гипоксическое повреждение [23].

Воздействие высоких концентраций кислорода и механической вентиляции на морфологически незрелые легкие недоношенных детей приводит к высвобождению медиаторов воспаления, которые нарушают альвеологенез посредством повышения проницаемости легочных сосудов и привлечения провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [24].

ИЛ-8 — один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. В актуальном исследовании 2022 года определены уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и VEGF в плазме, полученной от недоношенных пациентов в течение первой недели жизни. Авторы доказали, что развитие респираторного дистресс-синдрома новорожденных у недоношенных детей связано с низкими уровнями VEGF в течение первой недели жизни. А более высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови

ассоциировались с повышенной вероятностью формирования в возрасте 36 недель постконцептуального возраста и более тяжелым течением БЛД в дальнейшем [25].

FGF является одним из белков, участвующих в регуляции ангиогенеза. В настоящее время семейство FGF включает 19 различных белков. FGF10 — один из наиболее важных биомаркеров, экспрессируемых во время развития легких.

За последнее десятилетие проведено много исследований этого биомаркера, в которых в основном использовались модели повреждения легких у мышей. Результаты этих исследований подтверждают роль FGF10 в защите и регенерации легочной ткани во время и после повреждения легких, например при пневмофиброзе [26]. На данный момент известно, что FGF10 действительно играет решающую роль в морфогенезе ветвления и формировании легочной сосудистой сети во время антенатального развития. Кроме того, мыши, обладающие гипоморфным аллелем для FGF10, имеют сниженную экспрессию VEGFA и PECAM, что приводит к аномальному развитию сосудистой сети легких. Исследования легочной ткани недоношенных детей, умерших от тяжелой БЛД, выявили снижение экспрессии FGF10 [27, 28].

В 2022 году в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России завершилась большая научная работа по определению клинико-генетических особенностей развития новой формы БЛД у недоношенных детей, в которой проведено полноэкзомное секвенирование у 100 пациентов с БЛД. В результате отобраны 8 генетических вариантов, значимых для патогенеза БЛД, частота представленности которых у пациентов значимо отличалась от таковой в контрольной выборке. Установлена важная роль генов *CPA3* и *CTGF* [29].

Ген *CPA3* кодирует карбоксипептидазу А3, относящуюся к семейству цинковых металлопротеаз. Экспрессия данного гена является специфичной для тучных клеток (ТК), его связь с БЛД описана в исследовании Y. Ren и соавт. [30]. Известно два основных вида ТК, участвующих в иммунной защите дыхательной системы, — это слизистые ТК и ТК соединительной ткани. Карбоксипептидаза А3 является ферментом, вырабатываемым ТК соединительной ткани. Она выполняет не только протективную, но и гомеостатическую функцию, а также описана в качестве предиктора таких заболеваний, как ХОБЛ и бронхиальная астма [31].

Ген *CTGF* кодирует CTGF. Уникальная молекулярная структура CTGF позволяет ему связывать различные факторы роста — TGFβ, VEGF и др. [32]. Генетические варианты rs12489516 в гене *CPA3* (98,5% в основной группе; 93,5% в контрольной группе) и rs45488997 в гене *CTGF* (4% в основной группе; 0,1% в контрольной группе) имели статистически значимые различия частот аллелей в основной и контрольной группах ($p < 0,05$) [29].

Эти данные предопределили наш интерес к такому биомаркеру, как CTGF, — матрицеллюлярному белку, играющему важную роль в патогенезе различных форм легочного фиброза и сосудистых заболеваний у взрослых [33]. Исследования в этой области показали, что воздействие гипероксии повышает экспрессию CTGF в легких новорожденных крысят [4]. Данные исследования S. Wu и соавт. демонстрируют, что условная сверхэкспрессия CTGF в эпителиальных клетках дыхательных путей и альвеолоцитах II типа не только серьезно нарушает альвеоляризацию и развитие сосудов, но и вызывает гипертрофию правого желудочка и ЛГ у новорожденных мышей [34]. Эти данные свидетельствуют, что CTGF определенно играет важную роль в патогенезе БЛД.

Главный рецептор CTGF — гетеродимерный комплекс интегрин-связанная киназа поверхности клетки, тогда как интегрин-связанная киназа является ключевым медиатором передачи сигналов, который взаимодействует с цитоплазматической областью β -интегринов. Затем активированная интегрин-связанная киназа фосфорилирует протеинкиназу B и киназу синтеза глюкозы-3 β , таким образом приводя к активации множества разнообразных клеточных процессов [35]. В дополнение к связыванию с интегрин-связанным белком 5/6, модулируя передачу сигналов Wnt (wingless/Int) [36]. Передача сигналов Wnt/ β -катенина необходима для морфогенеза легких, а ее дисрегуляция ассоциирована с патогенезом многих заболеваний легких, в особенности фиброза и повреждения легких у новорожденных, индуцированного применением высоких концентраций кислорода [37].

Ученые исследовали экспрессию CTGF в образцах, полученных при аутопсии легких у пациентов с БЛД и контрольной группы без БЛД. Была оценена способность CTGF-нейтрализующего моноклонального антитела профилировать повреждение легких, индуцированное воздействием высоких концентраций кислорода, у новорожденных крысят. Работа американских ученых показывает, что экспрессия CTGF увеличивается в легких крысят с БЛД. Воздействие 90% кислорода в течение 14 дней приводило к активации передачи сигналов β -катенина, снижало альвеоляризацию и развитие сосудов, а также вызывало физиологические и гистологические признаки ЛГ. Однако введение CTGF-нейтрализующего моноклонального антитела предотвращало активацию передачи сигналов β -катенина, повышало альвеоляризацию и развитие сосудов, а также снижало степень ЛГ [38].

Экспрессия CTGF активируется несколькими факторами, участвующими в ремоделировании тканей, включая TGF- β , искусственную вентиляцию и воздействие кислорода. Связывание CTGF с TGF- β усиливает димеризацию TGF- β с его рецепторами, таким образом облегчая передачу сигналов TGF- β [39]. TGF- β играет одну из важных ролей в регуляции роста, дифференцировки и миграции клеток, а также синтеза белков внеклеточного матрикса, регуляции васкуляризации [40]. Наоборот, связывание CTGF с VEGF снижает доступность VEGF для его рецепторов, ингибируя индуцированный VEGF ангиогенез [41].

Ремоделирование легочных сосудов проявляется патологически развитой мускуляризацией и увеличением толщины медиальной стенки периферических легочных сосудов в легких новорожденных крысят с индуцированной сверхэкспрессией CTGF [42]. В исследовании S. Chen и соавт. показано, что сверхэкспрессия CTGF в эпителиальных клетках альвеолярного типа II не только нарушала развитие сосудов, провоцировала воспаление, но и вызывала ремоделирование легочных сосудов, что привело к значительному увеличению давления в легочной артерии и гипертрофии правого желудочка.

ЛГ может быть вызвана уменьшением легочной сосудистой сети, которая ограничивает площадь сосудистой поверхности, таким образом приводя к повышению легочной сосудистой резистентности. Чрезмерное ремоделирование легочных сосудов способствует высокому легочному сосудистому сопротивлению посредством сужения диаметра сосуда и уменьшения эластичности сосудистой стенки [4]. Однако молекулярные механизмы, так же как и процесс

ремоделирования сосудов, в патогенезе ЛГ новорожденных недостаточно изучены.

Важным выводом этого исследования является то, что сверхэкспрессия CTGF приводит к значимому воспалению в легких новорожденных. При повышенной экспрессии CTGF в легких увеличивается инфильтрация воспалительными клетками как в воздушных пространствах, так и в периваскулярных областях. Воспаление легких, независимо от того, развилось ли оно до рождения или в течение раннего неонатального периода, считается ключевым медиатором альвеолярного и сосудистого повреждения при БЛД [43]. Нарушение альвеоляризации и васкуляризации также связано со снижением экспрессии VEGF и активацией рецептора 2 VEGF (VEGFR2) [4].

CTGF причастен и к усилению, и к торможению ангиогенеза. Ранее показано, что мыши с инактивированным CTGF имеют нормальный ангиогенез, что позволяет предположить, что эндогенный CTGF не является необходимым для формирования сосудистого русла [44]. Однако новые исследования указывают на то, что CTGF проявляет свои антиангиогенные свойства при взаимодействии с VEGF, ключевым митогенным фактором и фактором выживания эпителиальных клеток альвеолярного типа II [44].

CTGF ингибирует экспрессию VEGF в опухолевых клетках посредством деградирующего, индуцируемого гипоксией фактора, который отвечает за транскрипцию гена VEGF. CTGF также может образовывать комплекс с VEGF во внеклеточном матриксе эндотелиальных клеток аорты, который ингибирует связывание VEGF с рецептором VEGFR2 и ангиогенез VEGF [44].

Ингибирование VEGF или разрушение VEGFR2 приводит к значимому разрушению воздушных полостей и сосудистой сети в экспериментальной модели БЛД и ЛГ. Чрезмерная экспрессия CTGF не только снижает экспрессию VEGF, но и нарушает активацию VEGFR2. Полученные результаты позволяют предположить, что эпителиальная сверхэкспрессия CTGF может ингибировать альвеоляризацию и развитие сосудов легких через VEGF-зависимый механизм [4]. Эти данные указывают на то, что сверхэкспрессия CTGF в эпителиальных клетках альвеолярного типа II приводит к патологии легких, схожей с той, что наблюдается у детей с тяжелой БЛД [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно понимание взаимодействия факторов роста, факторов транскрипции и воспалительных процессов, регулирующих нормальное развитие паренхимы и микрососудистого русла легких, так как сбой этого взаимодействия на любом этапе может определять формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД). Изучение роли приведенных выше биомаркеров (трансформирующего фактора роста, факторов роста соединительной ткани, фибробластов и эндотелия сосудов, ангиопоэтинов, интерлейкинов, тромбоспондина-1) может помочь в ранней диагностике и профилактике развития БЛД у недоношенных детей на этапе респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Результаты международных научных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей микрососудистой системы легких в норме и при патологии с целью разработки новых методов лечения, направленных на стимулирование правильного альвеоло- и ангиогенеза, а также на профилактику развития легочной гипертензии у недоношенных детей с БЛД.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sahni M., Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Mol. Cell Pediatr.* 2021; 8: 21. DOI: 10.1186/s40348-021-00129-5
- Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S. et al. European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2021; 89(3): 446–55. DOI: 10.1038/s41390-020-0993-4
- Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children (Basel).* 2020; 7(8): 100. DOI: 10.3390/children7080100
- Chen S., Rong M., Platteau A., Hehre D. et al. CTGF disrupts alveolarization and induces pulmonary hypertension in neonatal mice: implication in the pathogenesis of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 300(3): L330–40. DOI: 10.1152/ajplung.00270.2010
- Stark A., Dammann C., Nielsen H.C., Volpe M.V. A pathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 125. DOI: 10.3389/fped.2018.00125
- Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O. et al. Chronic lung disease in the preterm infant. Lessons learned from animal models. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50(2): 233–45. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0014TR
- Salaets T., Gie A., Tack B., Deprest J. et al. Modelling bronchopulmonary dysplasia in animals: arguments for the preterm rabbit model. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23(38): 5887–901. DOI: 10.2174/1381612823666170926123550
- Mandell E.W., Abman S.H. Fetal vascular origins of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 185: 7–10.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.024
- Morrow L.A., Wagner B.D., Ingram D.A., Poindexter B.B. et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(3): 364–74. DOI: 10.1164/rccm.201612-2414OC
- Mestan K.K., Gotteiner N., Prota N., Grobman W. et al. Cord blood biomarkers of placental maternal vascular underperfusion predict bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2017; 185: 33–41. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.015
- Wallace B., Peisl A., Seedorf G., Nowlin T. et al. Anti-sFlt-1 therapy preserves lung alveolar and vascular growth in antenatal models of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197(6): 776–87. DOI: 10.1164/rccm.201707-1371OC
- Villamor-Martinez E., Álvarez-Fuente M., Ghazi A.M.T., Degraeuwe P. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2(11): e1914611. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611
- Watterberg K.L., Demers L.M., Scott S.M., Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996; 97(2): 210–5.
- Willems M.G.M., Kemp M.W., Fast L.A., Wagemaker N.M.M. et al. Pulmonary vascular changes in extremely preterm sheep after intra-amniotic exposure to *Ureaplasma parvum* and lipopolysaccharide. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0180114. DOI: 10.1371/journal.pone.0180114
- Been J.V., Debeer A., van Iwaarden J.F., Kloosterboer N. et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2010; 67(1): 83–9. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c13276
- Dumas de la Roque E., Smeralda G., Quignard J.F., Freund-Michel V. et al. Altered vasoreactivity in neonatal rats with pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia: Implication of both eNOS phosphorylation and calcium signaling. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0173044. DOI: 10.1371/journal.pone.0173044
- Melincović C.S., Bošca A.B., Šušman S., Märginean M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59(2): 455–67.
- Syed M., Das P., Pawar A., Aghai Z.H. et al. Hyperoxia causes miR-34a-mediated injury via angiopoietin-1 in neonatal lungs. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 1173. DOI: 10.1038/s41467-017-01349-y
- Kim D.-H., Kim H.-S. Serial changes of serum endostatin and angiopoietin-1 levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension. *Neonatology.* 2014; 106(1): 55–61. DOI: 10.1159/000358374
- Salimi U., Menden H.L., Mabry S.M., Xia S. et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr. Res.* 2022; 91(6): 1405–15. DOI: 10.1038/s41390-021-01544-0
- Shafiee A., Penn J.S., Krutzsch H.C., Inman J.K. et al. Inhibition of retinal angiogenesis by peptides derived from thrombospondin-1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41(8): 2378–88.
- Oak P., Hilgendorff A. The BPD trio? Interaction of dysregulated PDGF, VEGF, and TGF signaling in neonatal chronic lung disease. *Mol. Cell Pediatr.* 2017; 4(1): 11. DOI: 10.1186/s40348-017-0076-8
- De Paepe M.E., Mao Q., Powell J., Rubin S.E. et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(2): 204–11. DOI: 10.1164/rccm.200506-927OC
- Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury. *Transfus. Med. Hemother.* 2018; 45(5): 290–8. DOI: 10.1159/000492950
- Collaco J.M., McGrath-Morrow S.A., Griffiths M., Chavez-Valdez R. et al. Perinatal inflammatory biomarkers and respiratory disease in preterm infants. *J. Pediatr.* 2022; 246: 34–9.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.04.028
- El Agha E., Moiseenko A., Kheirollahi V., De Langhe S. et al. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell Stem. Cell.* 2017; 20(2): 261–73.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2016.10.004
- Chao C.M., Moiseenko A., Kosanovic D., Rivetti S. et al. Impact of Fgf10 deficiency on pulmonary vasculature formation in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28(9): 1429–44. DOI: 10.1093/hmg/ddy439
- Chao C.M., Yahya F., Moiseenko A., Tiozzo C. et al. Fgf10 deficiency is causative for lethality in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pathol.* 2017; 241(1): 91–103. DOI: 10.1002/path.4834
- Бондарь В.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П. и др. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии. *Кремлевская медицина.* 2022; 1: 5–9. [Bondar V.A., Davydova I.V., Basargina M.A., Fisenko A.P. et al. The role of genetic predictors in preclinical diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Kremlin Medicine Journal.* 2022; 1: 5–9. (in Russian)]. DOI: 10.26269/m7zs-qa3
- Ren Y., Lyu Y., Mereness J.A., Wang S. et al. Rare pulmonary connective tissue type mast cells regulate lung endothelial cell angiogenesis. *Am. J. Pathol.* 2020; 190(8): 1763–73. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.04.017
- Winter N.A., Gibson P.G., McDonald V.M., Fricker M. Sputum gene expression reveals dysregulation of mast cells and basophils in eosinophilic COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 2165–79. DOI: 10.2147/COPD.S305380
- Ramazani Y., Knops N., Elmonem M.A., Nguyen T.Q. et al. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics. *Matrix Biol.* 2018; 68–69: 44–66. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.007
- Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: a potential therapeutic target for bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 860: 172588. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172588
- Wu S., Platteau A., Chen S., McNamara G. et al. Conditional overexpression of connective tissue growth factor disrupts postnatal lung development. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42(5): 552–63. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0068OC
- McDonald P.C., Fielding A.B., Dedhar S. Integrin-linked kinase — essential roles in physiology and cancer biology. *J. Cell Sci.* 2008; 121(pt19): 3121–32. DOI: 10.1242/jcs.017996
- Varghese S., Braggio D.A., Gillespie J., Toland A.E. et al. TGF- β and CTGF are mitogenic output mediators of wnt/ β -catenin signaling in desmoid fibromatosis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2017; 25(8): 559–65. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000340
- Kim H.T., Panza P., Kikhi K., Nakamichi Y. et al. WNT/RYK signaling functions as an antiinflammatory modulator in the lung mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022; 119(24): e2201707119. DOI: 10.1073/pnas.2201707119
- Alapati D., Rong M., Chen S., Hehre D. et al. Connective tissue growth factor antibody therapy attenuates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(6): 1169–77. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0023OC
- Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children (Basel).* 2020; 7(8): 100. DOI: 10.3390/children7080100

40. Yanagihara T., Tsubouchi K., Gholf M., Chong S.G. et al. Connective-tissue growth factor contributes to TGF- β 1-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022; 66(3): 260–70. DOI: 10.1165/rcmb.2020-05040C

41. Inoki I., Shiomi T., Hashimoto G., Enomoto H. et al. Connective tissue growth factor binds vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis. *FASEB J.* 2002; 16(2): 219–21. DOI: 10.1096/fj.01-0332fj

42. Pi L., Fu C., Lu Y., Zhou J. et al. Vascular endothelial cell-specific connective tissue growth factor (CTGF) is necessary for development of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Front. Physiol.* 2018; 9: 138. DOI: 10.3389/fphys.2018.00138

43. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(5): 354–62. DOI: 10.1016/j.siny.2006.03.004

44. Kuiper E.J., Roestenberg P., Ehlken C., Lambert V. et al. Angiogenesis is not impaired in connective tissue growth factor (CTGF) knockout mice. *J. Histochem. Cytochem.* 2007; 55(11): 1139–47. DOI: 10.1369/jhc.7A7258.2007

45. Grover T.R., Parker T.A., Zenge J.P., Markham N.E. et al. Intrauterine hypertension decreases lung VEGF expression and VEGF inhibition causes pulmonary hypertension in the ovine fetus. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 284(3): L508–17. DOI: 10.1152/ajplung.00135.2002

Поступила / Received: 04.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.09.2022

Об авторах / About the authors

Селиверстова Алина Анатольевна / Seliverstova, A.A. — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей, младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 8786-7677. <https://orcid.org/0000-0002-0784-0155>. E-mail: seliverstova_aa@mail.ru

Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru

Басаргина Милана Александровна / Basargina, M.A. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, заведующая отделением патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 5504-7154. <http://orcid.org/0000-0003-82075-6668>. E-mail: basargina.ma@nczd.ru

Фисенко Андрей Петрович / Fisenko, A.P. — д. м. н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 4397-6291. <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>. E-mail: director@nczd.ru

Семикина Елена Леонидовна / Semikina, E.L. — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующая лабораторным отделом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 3647-4967. <http://orcid.org/0000-0001-8923-74652>. E-mail: semikina@nczd.ru

20 лет

2002
год основания

0,661
импакт-фактор РИНЦ

2 500+
статей

350+
авторов

включен в Перечень
ВАК, RSCI
и 7 научных баз

Доктор.Ру

Научно-практический
медицинский рецензируемый журнал

journaldoctor.ru

«Доктор.Ру»
Журнал «Доктор.Ру»