

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 616.24-001

*Басаргина М.А.¹, Фисенко А.П.¹, Семикина Е.Л.^{1,2}, Давыдова И.В.¹, Селиверстова А.А.¹,
Сновская М.А.¹, Жужула А.А.¹*

Биомаркеры ангиогенеза как компонент прогностической модели формирования бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Резюме

Введение. Ангиогенез сосудов лёгких является неотъемлемой частью формирования лёгочной ткани, способной к эффективному газообмену. Воздействие высоких концентраций кислорода, которому подвержены недоношенные дети, нарушает физиологический процесс формирования альвеол и подавляет ангиогенез, приводя к аномальному росту сосудов и интерстициальному фиброзу, лежащих в основе бронхолёгочной дисплазии (БЛД). Для предупреждения этой патологии профилактику необходимо начинать в ранние сроки. Для достижения этой цели требуется выявление новых доступных предикторов БЛД в неонатальном периоде.

Цель работы: определить эффективные предикторы БЛД у недоношенных новорождённых в структуре создания прогностической модели.

Материалы и методы. Обследовано 204 недоношенных ребёнка. Всем недоношенным детям был проведён анализ анамнестических и клинических параметров, продолжительности проведения различных методов респираторной терапии. У всех пациентов методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови были определены концентрации 13 цитокинов — биомаркеров ангиогенеза.

Результаты. Установлено значение анамнестических факторов риска и продолжительности проводимой респираторной терапии в формировании БЛД у недоношенных детей. Определены 6 прогностически значимых биомаркеров ангиогенеза, изменения концентраций которых можно рассматривать как предикторы формирования БЛД у недоношенных детей: ангиопэтин-1, ангиопэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток-1, факторы роста эндотелия сосудов А и D.

Ключевые слова: недоношенные дети; ангиогенез; бронхолёгочная дисплазия; цитокины

Для цитирования: Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Давыдова И.В., Селиверстова А.А., Сновская М.А., Жужула А.А. Биомаркеры ангиогенеза как компонент прогностической модели формирования бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(2): 97–102. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-2-97-102> <https://elibrary.ru/cgmvtz>

Для корреспонденции: *Басаргина Милана Александровна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста; зав. отд-нием патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, basargina.ma@nczd.ru

Участие авторов: Фисенко А.П., Басаргина М.А., Семикина Е.Л., Давыдова И.В., Селиверстова А.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Басаргина М.А. — сбор и обработка данных; статистическая обработка материала и написание текста; Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Давыдова И.В. — редактирование текста; Сновская М.А., Жужула А.А. — выполнение лабораторных исследований. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024
Принята к печати 23.04.2024
Опубликована 20.05.2024

*Milana A. Basargina¹, Andrey P. Fisenko¹, Elena L. Semikina^{1,2}, Irina V. Davydova¹, Alina A. Seliverstova¹,
Marina A. Snovskaya¹, Anastasiya A. Zhuzhula¹*

Biomarkers of angiogenesis as a component of a prognostic model for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation

Summary

Introduction. Angiogenesis of pulmonary vessels is an integral part of the development of lung tissue capable of effective gas exchange. Exposure to high concentrations of oxygen, to which premature infants are exposed, disrupts the physiological process of alveolar development and suppresses angiogenesis, leading to abnormal vascular growth and the development of interstitial fibrosis, underlying bronchopulmonary dysplasia. To prevent the development of this disabling pathology, prevention should be started at the earliest possible time. To achieve this aim, it is necessary to identify new available predictors of the development of bronchopulmonary dysplasia during the neonatal period.

Objective. To search for new biomarkers as predictors of the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns in the structure of creating a prognostic model.

Materials and methods. Two hundred four premature infants were included in the study. All premature infants were analyzed for clinical, anamnestic parameters, and duration of various respiratory therapy methods. Serum concentrations of 13 biomarkers of angiogenesis were identified by enzyme immunoassay in all patients.

Results. The significant role of anamnestic risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants and the duration of respiratory therapy has been confirmed. There have been identified 6 prognostically significant biomarkers of angiogenesis (angiopoietin-1, angiopoietin-2, platelet growth factor BB, platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1), vascular endothelial growth factors A and D), changes in the concentration of which can also be considered as predictors of the development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

Keywords: *premature infants; angiogenesis; bronchopulmonary dysplasia*

For citation: Basargina M.A., Fisenko A.P., Semikina E.L., Davydova I.V., Seliverstova A.A., Snovskaya M.A., Zhuzhula A.A. Biomarkers of angiogenesis as a component of a prognostic model for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Rossiyskiy Peditricheskii zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(2): 97–102. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-2-97-102> <https://elibrary.ru/cgmvvtz>

For correspondence: *Milana A. Basargina*, Head of the Department of pathology of newborns and young children with somatic rehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, basargina.ma@nczd.ru

Contribution: Fisenko A.P., Basargina M.A., Semikina E.L., Davydova I.V., Seliverstova A.A. — development of the concept and design of the study; Basargina M.A. — data collection and processing; statistical processing of the material and writing the text; Fisenko A.P., Semikina E.L., Davydova I.V. — editing the text. Snovskaya M.A., Zhuzhula A.A. — performing laboratory tests. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Basargina M.A., <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>
Davydova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-7780-6737>
Seliverstova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0784-0155>
Snovskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>
Zhuzhula A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 02, 2024
Accepted: April 23, 2024
Published: May 20, 2024

Введение

Распространённость бронхолёгочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей и ассоциированная с ней смертность остаются высокими [1]. Чаще всего степень тяжести БЛД коррелирует с гестационным возрастом ребёнка. Младенцы с тяжёлой формой БЛД предрасположены к множеству осложнений, требующих междисциплинарного вмешательства, которое начинается на этапе госпитализации и продолжается после выписки. В связи с этим раннее прогнозирование, быстрый старт профилактических мероприятий и персонализированный подход являются основой терапевтической помощи недоношенным детям с БЛД. Такая тактика позволит улучшить выживаемость пациентов и их прогноз [1].

Установлено, что широкий спектр факторов роста и сигнальных молекул играет одну из ключевых ролей в механизмах, контролирующих развитие сосудов лёгких [2]. Этот процесс включает такие стадии, как дифференцировку примитивных клеток до сосудистых предшественников, формирование примитивных сосудистых сетей, их ремоделирование с частичной регрессией и последующим ветвлением, разделение на артерии, вены и лимфатические сосуды, формирование матрикса и поддерживающих клеток, а также дальнейшее поддержание сосудистой структуры [3]. Для обеспечения эффективного газообмена в лёгких необходима полноценно сформированная капиллярная сеть [4]. Слишком раннее воздействие высоких концентраций кислорода

нарушает физиологический процесс формирования альвеол и подавляет ангиогенез, необходимый для обеспечения микроциркуляции в лёгких. Таким образом, недоношенные новорождённые являются группой риска по развитию БЛД [5]. В настоящее время определены молекулы — биомаркеры, которые потенциально могут помочь в выборе тактики ведения недоношенного ребёнка на ранних этапах формирования БЛД [6]. К ним относятся ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, эндостатин, фактор роста соединительной ткани, молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток-1, тромбоцитарный фактор роста, факторы роста эндотелия сосудов A и D, TSP-1, трансформирующий фактор роста-β, интерлейкин-8, фактор роста фибробластов и др.

Ангиопоэтин-1 представляет собой лиганд рецепторной тирозинкиназы Tie2. Передача сигналов ангиопоэтина-1 через рецептор Tie2 регулирует формирование сосудов. Ангиопоэтин-1 влияет на развитие, созревание и стабилизацию сосудистой стенки [7]. Отмечено снижение данного биомаркера при формировании лёгочной гипертензии у недоношенных детей с тяжёлой формой БЛД [8].

Ангиопоэтин-2 является антагонистом ангиопоэтина-1 и в отсутствие фактора роста эндотелия сосудов, предположительно, дестабилизирует эндотелий и способствует регрессу кровеносных сосудов. Помимо этого он усиливает проницаемость сосудов и вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [9].

Молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1) способствует сохранению целост-

ности сосудов, а также играет существенную роль в восстановлении их стенки после травматизации [10]. У недоношенных детей с БЛД отмечено уменьшение числа молекул PECAM-1 на фоне снижения количества капилляров и мелких лёгочных артерий [11].

Тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB) воздействует на дифференцировку различных типов клеток, он играет важную роль в период эмбрионального развития. В постнатальном периоде его основными задачами являются стимуляция заживления ран и поддержание гомеостаза соединительной ткани. Передача сигналов PDGF-BB не только влияет на формирование альвеолярных септ, но и воздействует на микрососудистую структуру в повреждённых лёгких недоношенных новорождённых [12].

Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) является важным ангиогенным биомаркером. Его функция заключается в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов. Увеличение концентрации VEGF-A в лёгких у младенцев предполагает ведущую роль этого фактора роста в нормальной физиологии развития недоношенных детей [13].

Фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D) наряду с VEGF-A играет одну из ключевых ролей в формировании микроциркуляторного русла лёгких. VEGF-D в первую очередь участвует в процессах ангиогенеза, лимфангиогенеза и стимулирует рост клеток эндотелия [14].

Тромбоспондин-1 (TSP-1) продуцируется несколькими типами клеток лёгких, а также макрофагами и тромбоцитами в ответ на множественные повреждения. TSP-1 участвует в агрегации тромбоцитов, воспалительной реакции и регуляции ангиогенеза во время восстановления повреждённых тканей. Его уровень в лёгких увеличивается у недоношенных детей при ИВЛ [15].

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) представляет собой бифункциональный регулятор, который может как ингибировать, так и стимулировать клеточную пролиферацию. Этот полипептид регулирует ингибирование роста различных эпителиальных клеток, дифференцировку альвеолярного эпителия, активацию фибробластов и организацию внеклеточного матрикса. Установлена связь между искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ) и изменённой активацией TGF- β в лёгких [16].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) относится к группе СХС-хемокинов. Его функцией является индукция хемотаксиса гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. У пациентов с бронхолёгочными заболеваниями отмечается повышение продукции ИЛ-8, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального кандидата для таргетной терапии [17].

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) регулирует пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в различных органах и тканях. Повышенная экспрессия данного биомаркера в клетках альвеолярного эпителия способствует нарушению формирования альвеол, вызывает ремоделирование сосудов лёгких и приводит к развитию лёгочной гипертензии [18].

Фактор роста фибробластов-10 (FGF-10) играет важную роль в развитии и восстановлении повреждённой лёгочной ткани. В лёгких здорового новорождённого

го FGF-10 локализуется в клетках интерстиция лёгких [19]. Недоношенные дети, рождённые со сроком гестации менее 32 нед, у которых впоследствии была диагностирована БЛД, имеют более низкие уровни FGF-10 в сыворотке пуповинной крови по сравнению в условно здоровыми недоношенными младенцами, причём большее снижение отмечается у детей с тяжёлой формой БЛД [20].

Цель работы — определить эффективные предикторы БЛД у недоношенных новорождённых в структуре создания прогностической модели.

Материалы и методы

Обследовано 204 недоношенных ребёнка. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-ю группу ($n = 63$) составили дети с респираторным дистресс-синдромом (РДС); 2-ю ($n = 96$) — пациенты с БЛД; 3-ю ($n = 45$) — дети без БЛД. Проведён анализ анамнестических и клинических данных всех пациентов: гендерная принадлежность, гестационный возраст и масса тела при рождении, введение препаратов сурфактанта, показатели оценки тяжести состояния по шкале Апгар. Проведена оценка продолжительности различных методов респираторной терапии между двумя группами пациентов (страдающих и не страдающих БЛД). Всем детям было проведено эхокардиографическое обследование для диагностики лёгочной гипертензии.

В сыворотке крови недоношенных детей с использованием иммуноферментного анализа были определены концентрации 13 биомаркеров ангиогенеза: ангиопэтина-1, ангиопэтина-2, эндостатина, ФРСТ, PECAM-1, PDGF-BB, VEGF-A и VEGF-D, TSP-1, TGF- β , ИЛ-8, ФРСТ, FGF-10.

Статистическую обработку данных проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни с коррекцией достигнутого уровня значимости по Бонферрони. Для прогнозирования отсутствия развития БЛД был использован ROC-анализ.

Результаты

Анализ данных анамнеза и клиники у обследованных детей на этапе РДС и пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, выявил значимые различия по основным факторам риска развития БЛД. К ним относятся показатели массы тела и гестационного возраста при рождении, оценка по шкале Апгар, а также частота введения препаратов сурфактанта. У детей 1-й группы распределение по гендерному признаку выглядело следующим образом: из 63 пациентов мальчики составили 58,7% ($n = 36$), девочки — 41,3% ($n = 27$). Во 2-й группе пациентов из 96 обследованных детей мальчики составили 57,3% ($n = 55$), девочки — 42,7% ($n = 41$). В 3-й группе также было выявлено преобладание мальчиков: из 45 пациентов мальчики составили 64,4% ($n = 29$), девочки — 36,6% ($n = 16$). Медиана гестационного возраста в 1-й группе составила 31 (28,0–32,6) нед, во 2-й группе — 28 (26,0–29,6), в 3-й — 33 (30,1–36,0). При этом анализ выявил значимые различия между группами ($p < 0,001$). Медиана массы тела при рождении у детей 1-й группы составила 1340 (970–1750) г, 2-й — 885 (750–1122), 3-й — 1840 (1380–

2600). При этом выявлены значимые различия ($p < 0,001$). Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у детей 1-й группы составила 6,0 (5,0–6,0) баллов, на 5-й — 7,0 (6,0–7,0); 2-й группы — 5,0 (4,0–5,0) и 6,0 (6,0–7,0) баллов; 3-й группы — 7,0 (6,0–7,0) и 7,0 (6,0–8,0) баллов соответственно. При этом анализ выявил значимые различия между группами ($p < 0,001$).

Все недоношенные пациенты 2-й группы нуждались во введении препаратов экзогенного сурфактанта сразу после рождения, из них 22 (22,9%) новорожденным детям потребовалось повторное введение препаратов сурфактанта. У детей 3-й группы во введении препаратов сурфактанта однократно после рождения нуждались 35 (78%) пациентов, дважды — 6 (13%). Выявленные различия указывают на недостаточную зрелость систем сурфактантов у глубоко недоношенных новорожденных, формирующих впоследствии БЛД.

Анализ продолжительности проведения различных видов респираторной поддержки детей показал, что медиана продолжительности традиционной ИВЛ у детей 2-й группы составила 12 (4,0–27,8) дней, 3-й — 1 (0,0–2,0); медиана продолжительности неинвазивной ИВЛ (CPAP) у детей 2-й группы — 8 (3,3–16,0) дней, 3-й — 2 (1,0–4,0). Анализ продолжительности общей респираторной терапии: у детей 2-й группы медиана составила 65 дней (49,0–83,0), 3-й — 10 (5,0–20,0); $p < 0,001$.

Анализ изменений содержания биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных новорожденных с РДС и БЛД выявил значимое увеличение концентраций некоторых регуляторов (табл. 1).

При этом существенно увеличивалось содержание в крови ангиопоэтина-1 и ангиопоэтина-2 и PDGF-BB у детей 1-й и 2-й групп. Концентрации PDGF-BB были значительно выше у детей 3-й группы, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. Содержание в крови VEGF-A и VEGF-D было значительно увеличено у детей 3-й группы, чем у пациентов 2-й группы. Самые высокие концентрации TSP-1, TGF- β и ИЛ-8 были определены в крови пациентов 1-й группы. При анализе изменений концентраций ФРСТ в сыворотке крови выявлено значимое их увеличение у детей 2-й группы.

Для оценки значимости уровней биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови для прогнозирования развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС был проведен ROC-анализ. Для биомаркеров с площадью под кривой более 0,700 (ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, PDGF-BB, VEGF-A, VEGF-D, PECAM-1) определены пороговые концентрации, обеспечивающие высокую специфичность диагностики (табл. 2).

Применение в клинической практике определения концентраций патогенетически значимых биомаркеров в сыворотке крови недоношенных новорожденных может способствовать раннему выявлению пациентов, угрожаемых по развитию БЛД, для определения индивидуальной тактики ведения и профилактики формирования БЛД.

Обсуждение

Нами определена значимая роль как анамнестических факторов риска формирования БЛД у недоношенных детей (гестационный возраст и масса при рождении,

Таблица 1 | Table 1

Изменения содержания биомаркеров ангиогенеза в крови недоношенных новорожденных детей при РДС и БЛД, Ме (Q_1 – Q_3)
 Changes in the blood content of angiogenesis biomarkers in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) and bronchopulmonary dysplasia (BPD), Me (Q_1 – Q_3)

Биомаркер Biomarker	1-я группа 1 st group (n = 63)	2-я группа 2 nd group (n = 96)	3-я группа 3 rd group (n = 45)	$P_{к-у}$ $P_{к-в}$	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Ангиопоэтин-1 Ang-1	11 674 (8327–14 963)	11 626 (8448–16 014)	14 882 (13 510–16 240)	0,020	0,904	0,007	0,010
Ангиопоэтин-2 Ang-2	7900 (6201–9795)	7019 (5291–8690)	5210 (3575–6660)	0,002	0,072	0,001	0,018
PDGF-BB	5266 (2840–8625)	5624 (3293–8102)	12 449 (8892–15 519)	< 0,001	0,589	< 0,001	< 0,001
PECAM-1	4500 (2724–6284)	4152 (1647–5422)	6651 (3735–8475)	0,034	0,417	0,046	0,012
VEGF-A	114 (48–213)	83 (47–151)	240 (92–284)	0,009	0,262	0,020	0,004
VEGF-D	1,8 (1,2–2,0)	2,3 (1,7–2,5)	2,4 (1,8–2,9)	0,004	0,002	0,018	0,386
TSP-1	19 966 (13 439–32 360)	18 726 (14 337–24 928)	16 116 (12 759–23 111)	0,498	0,602	0,290	0,333
TGF- β	125 566 (104 282–146 038)	125 178 (110 644–139 289)	115 912 (105 240–131 496)	0,170	0,949	0,123	0,060
ИЛ-8 IL-8	195 (96,98–1542,64)	103,3 (52,27–296,17)	109,13 (24,74–358,12)	0,011	0,004	0,040	0,709
ФРСТ CTGF	4,0 (0–80,43)	6,0 (0–77,93)	5,0 (0–66,55)	0,232	0,133	0,931	0,203

Примечание. $p_{к-у}$ — критерий Краскелла–Уоллиса.

Note. $p_{к-в}$ is the Kraskell–Wallis criterion; p_{1-2} — RDS/BPD; p_{1-3} — RDS/without BPD; p_{2-3} — BPD/without BPD.

Таблица 2 | Table 2

Оптимальные диагностически значимые концентрации биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных пациентов для прогнозирования развития БЛД
Optimal diagnostically significant blood serum concentrations of angiogenesis biomarkers in premature patients for predicting the development of BPD

Биомаркеры Biomarkers	Концентрации в сыворотке крови, пг/мл Serum concentra- tions, pg/ml	Специфичность, % Specificity, %
Ангиопоэтин-1 Ang-1	17 350	82,9
Ангиопоэтин-2 Ang-2	7900	90,3
PECAM-1	7700	90,2
PDGF-BB	10 100	92,3
VEGF-A	270	87
VEGF-D	2,4	82,8

оценки по шкале Апгар), так и продолжительности респираторной терапии. При этом выявлены прогностически значимые биомаркеры ангиогенеза, изменение концентрации которых также можно отнести к предикторам формирования БЛД у недоношенных детей. Данные клинические (анамнестические) и биохимические маркеры будут включены в модель прогнозирования БЛД. Нами показано существенное значение в формировании БЛД значимых изменений эндогенной продукции ряда факторов ангиогенеза: ангиопоэтина-1, ангиопоэтина-2, PDGF-BB, молекул клеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия, а также VEGF-A и VEGF-D. Имеющиеся данные об изменении концентраций TSP-1, ИЛ-8, ФРСТ при БЛД достаточно противоречивы [15, 17, 18, 20]. По нашим данным, изменения уровней TSP-1, TGF- β , ИЛ-8 и ФРСТ в крови не показали значимости в процессах ангиогенеза и формировании БЛД у недоношенных детей. По данным проведённого анализа выявлено, что такие факторы, как ангиопоэтин-1, VEGF-A и VEGF-D, обладают проангиогенным действием, способствующим развитию микроциркуляторного русла не только в лёгких, но и во всём растущем организме. Значимое повышение концентраций ангиопоэтина-1, PDGF-BB и PECAM-1 у пациентов без БЛД также указывает на их проангиогенную роль в физиологическом развитии лёгких [8, 11, 12]. Увеличение содержания в крови ангиопоэтина-2 у детей с БЛД свидетельствует о его ангиогенной функции в формировании бронхолегочной патологии [9]. При этом нами показано проангиогенное значение уровней VEGF-D, наряду с VEGF-A, в развитии микрососудистого русла лёгких [13, 14].

TSP-1 представляет собой недостаточно изученный биомаркер при поражениях лёгких у недоношенных детей [15]. Нами выявлена тенденция к повышению содержания данного биомаркера в сыворотке крови у пациентов с РДС, что указывает на возможное раннее значение TSP-1 в ремоделировании сосудов лёгких при развитии БЛД. Описано значение TGF- β 1 в структурном ремоделировании лёгких и получены значимые корреляции активности респираторной поддержки и уровня TGF- β 1

у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [22]. Однако нами не выявлено значимых изменений уровней TGF- β 1 у недоношенных детей. Ранее было отмечено повышение уровней ИЛ-8 в крови пациентов с бронхолегочными заболеваниями [17]. Однако высокие концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови были определены у детей с РДС в активной стадии, что является показателем его участия в активированном каскаде цитокиновых реакций на повреждение лёгких при проведении респираторной поддержки. Установленные нами закономерности изменений активных биомаркеров ангиогенеза при повреждениях лёгких у недоношенных новорождённых представляются достаточно информативными и значимыми для прогнозирования развития БЛД [21]. Следует определить возможности применения некоторых из этих факторов в качестве таргетной терапии бронхолегочной патологии у недоношенных детей.

Литература

(п.п. 1; 3–17; 19; 20; 22 см. References)

- 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): 35–40. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11> <https://elibrary.ru/lllqsc>
- Тополянская С.В. Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(4): 254–61. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261> <https://elibrary.ru/zosnpr>
- Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина М.А., Сновская М.А., Жужула А.А. Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; (3): 56–9. <https://doi.org/10.48612/cgma/4vn9-ii38n-p76a> <https://elibrary.ru/jfcbibb>

References

- Cui X., Fu J. Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? *ERJ Open Res*. 2023; 9(2): 00621–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00621-2022>
- 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. *Doktor.Ru*. 2022; 21(7): 35–40. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11> <https://elibrary.ru/lllqsc> (in Russian)
- Galambos C., deMello D.E. Molecular mechanisms of pulmonary vascular development. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2007; 10(1): 1–17. <https://doi.org/10.2350/06-06-0122.1>
- Schittny J.C. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017; 367(3): 427–44. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>
- Stevens R.P., Lee J.Y., Bauer N., Stevens T. Got oxygen? Studies on mesenchymal cell hypoxia inducible factor-1 α in lung development. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2023; 69(4): 380–2. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-0247ED>
- Kindt A.S.D., Förster K.M., Cochius-den Otter S.C.M., Flemmer A.W., Hauck S.M., Flatley A., et al. Validation of disease-specific biomarkers for the early detection of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res*. 2023; 93(3): 625–32. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02093-w>
- Thomas W., Seidenspinner S., Kramer B.W., Kawczyńska-Leda N., Chmielnicka-Kopaczynk M., Marx A., et al. Airway concentrations of angiopoietin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death. *Pediatr. Res*. 2009; 65(4): 468–73. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181991f35>
- 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. <https://doi.org/10.1159/000358374>

9. Sehgal A., Gwini S.M., Menahem S., Allison B.J., Miller S.L., Polglase G.R. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J. Physiol.* 2019; 597(4): 1209–20. <https://doi.org/10.1113/JP276040>
10. Villar J., Zhang H., Slutsky A.S. Lung repair and regeneration in ARDS: Role of PECAM1 and Wnt signaling. *Chest.* 2019; 155(3): 587–94. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.022>
11. Hoffman J.I.E. Interaction between pulmonary vasculature and the patent ductus arteriosus in very premature infants. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2021; 14(2): 159–61. <https://doi.org/10.3233/NPM-190278>
12. Oak P., Pritzke T., Thiel I., Koschlig M., Mous D.S., Windhorst A., et al. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. *EMBO Mol. Med.* 2017; 9(11): 1504–20. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607308>
13. Lassus P., Ristimäki A., Ylikorkala O., Viinikka L., Andersson S. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(5 Pt. 1): 1429–33. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.5.9806073>
14. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihai C., Istrate M., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59(2): 455–67.
15. Dakshinamurti S. Thrombospondin in the puzzle of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(6): 610–2. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0101ED>
16. Calthorpe R.J., Poulter C., Smyth A.R., Sharkey D., Bhatt J., Jenkins G., et al. Complex roles of TGF- β signaling pathways in lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2023; 324(3): L285–96. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00106.2021>
17. Pease J.E., Sabroe I. The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1(1): 19–25. <https://doi.org/10.1007/BF03257159>
18. Topolyanskaya S.V. Connective tissue growth factor in normal and pathological processes. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny.* 2020; 10(4): 254–61. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261> <https://elibrary.ru/zosnpr> (in Russian)
19. Benjamin J.T., Smith R.J., Halloran B.A., Day T.J., Kelly D.R., Prince L.S. FGF-10 is decreased in bronchopulmonary dysplasia and suppressed by Toll-like receptor activation. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2007; 292(2): L550–8. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2006>
20. Mohamed W.A., Aseeri M.A. Cord blood fibroblast growth factor-10 as a possible predictor of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2014; 7(2): 101–5. <https://doi.org/10.3233/NPM-1476613>
21. Seliverstova A.A., Davydova I.V., Fisenko A.P., Basargina M.A., Snovskaya M.A., Zhuzhula A.A. Biomarkers of angiogenesis disorders in developing bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Klinicheskii vestnik.* 2023; (3): 56–9. <https://doi.org/10.48612/cgma/4vn9-u38n-p76a> <https://elibrary.ru/jfcibb> (in Russian)
22. Xie Y., Wang Y., Liu K., Li X. Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor- β 1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(29): e16531. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016531>

Сведения об авторах:

Фисенко Андрей Петрович, доктор мед. наук, проф., Заслуженный врач РФ, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, руководитель лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), semikina@nczd.ru; **Давыдова Ирина Владимировна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, davydova@nczd.ru; **Селиверстова Алина Анатольевна**, врач-неонатолог, отделение патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, seliverstova_aa@mail.ru; **Сновская Марина Андреевна**, врач клинической лабораторной диагностики, ст. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, snovs@inbox.ru; **Жузула Анастасия Андреевна**, врач клинической лабораторной диагностики, мл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, zhuzhula.aa@nczd.ru