

Бронхолегочная дисплазия: воспаление, индуцированное экзогенными факторами и миелоидными клетками

Елена Владимировна Лошкова^{1,2}, Виктор Александрович Желев¹, Галина Николаевна Янкина¹, Евгений Викторович Михалев¹, Александр Владимирович Будкин³, Алла Александровна Терентьева¹, Татьяна Сергеевна Люлька⁴, Иван Владимирович Дорошенко⁴, Юлия Сергеевна Рафикова¹, Елена Владимировна Голикова¹, Маргарита Валерьевна Ребриенко¹, Марина Витальевна Федосова¹, Анастасия Дмитриевна Попова¹, Анастасия Анатольевна Хаткевич¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, Российская Федерация

³ Дом ребенка, специализированный для детей с органическим поражением центральной нервной системы и нарушением психики, 634050, г. Томск, ул. Карла Маркса, д. 52, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Лошкова Е.В., Желев В.А., Янкина Г.Н., Михалев Е.В., Будкин А.В., Терентьева А.А., Люлька Т.С., Дорошенко И.В., Рафикова Ю.С., Голикова Е.В., Ребриенко М.В., Федосова М.В., Попова А.Д., Хаткевич А.А. Бронхолегочная дисплазия: воспаление, индуцированное экзогенными факторами и миелоидными клетками. *Children's Medicine of the North-West*. 2026;14(1):200–218. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2026.48.58.016>.

Поступила: 10.11.2025

Одобрена: 16.01.2026

Принята к печати: 20.03.2026

РЕЗЮМЕ. Воспаление в незрелых легких, спровоцированное кислородной токсичностью и образованием активных форм кислорода на начальном этапе, является основной причиной бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Воспаление характеризуется активацией врожденного иммунного ответа с миграцией преимущественно макрофагов и нейтрофилов и высвобождением провоспалительных цитокинов. Степень повреждения и нарушение дальнейшего развития легких определяют тяжесть бронхолегочной дисплазии, которая приводит к ограничению функции легких. Основываясь на наблюдательных исследованиях недоношенных детей и экспериментальных работах на доклинических моделях, доказано, что чрезмерная стимуляция провоспалительных сигнальных путей приводит к повреждению легких, но в то же время физиологический статус активации этих путей является основой физиологического роста легких. Эта патофизиологическая концепция объясняет, почему подавление отдельных путей приводит к дисбалансу сложной сигнальной сети в незрелом легком с более тяжелым воспалением и повреждением легких, затрагивающим альвеолярные, мезенхимальные и сосудистые отделы. Именно поэтому количество доступных препаратов с подтвержденной эффективностью для профилактики бронхолегочной дисплазии пока ограничено. В настоящее время накапливаются доказательства того, что глобальное подавление воспалительной реакции кортикостероидами приводит к более серьезным ограничениям функции легких в дальнейшем, несмотря на высокую краткосрочную эффективность в улучшении газообмена. И поэтому детальный анализ особенностей иммунофенотипов миелоидных клеток и ассоциированных с ними генных и иммунных сигнатур будет полезен для понимания клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхолегочная дисплазия, недоношенный ребенок, воспаление, дифференциальная экспрессия генов, моноциты, макрофаги, генные сигнатуры, иммунные сигнатуры, M1/M2 макрофаги

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Елена Владимировна Лошкова. E-mail: loshkova@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2026

Review

<https://doi.org/10.56871/CmN-W.2026.48.58.016>

Bronchopulmonary dysplasia: inflammation induced by exogenous factors and myeloid cells

Elena V. Loshkova^{1, 2}, Victor A. Zhelev¹, Galina N. Yankina¹, Evgenii V. Mikhalev¹, Aleksandr V. Budkin³, Alla A. Terentyeva¹, Tatyana S. Lyulka⁴, Ivan V. Doroshenko⁴, Yuliya S. Rafikova¹, Elena V. Golikova¹, Margarita V. Rebrienko¹, Marina V. Fedosova¹, Anastasiya D. Popova¹, Anastasiya A. Khatkevich¹

¹ Siberian State Medical University, 2 Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, 1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

³ An orphanage specialized for children with organic lesions of the central nervous system and mental disorders, 52 Karla Marksa str., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Loshkova E.V., Zhelev V.A., Yankina G.N., Mikhalev E.V., Budkin A.V., Terentyeva A.A., Lyulka T.S., Doroshenko I.V., Rafikova Yu.S., Golikova E.V., Rebrienko M.V., Fedosova M.V., Popova A.D., Khatkevich A.A. Bronchopulmonary dysplasia: inflammation induced by exogenous factors and myeloid cells. *Children's Medicine of the North-West*. 2026;14(1):200–218. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2026.48.58.016>.

Received: 10.11.2025

Revised: 16.01.2026

Accepted: 20.03.2026

ABSTRACT. Inflammation in the immature lung, triggered by oxygen toxicity and the formation of reactive oxygen species early on, is the primary cause of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Inflammation is characterized by activation of the innate immune response, with migration of predominantly macrophages and neutrophils and the release of proinflammatory cytokines. The degree of damage and disruption of subsequent lung development determine the severity of bronchopulmonary dysplasia, which leads to limited lung function. Based on observational studies of premature infants and experimental work in preclinical models, it has been demonstrated that excessive stimulation of proinflammatory signaling pathways leads to lung injury, but at the same time, the physiological activation of these pathways underlies physiological lung growth. This pathophysiological concept explains why suppression of individual pathways leads to an imbalance in the complex signaling network in the immature lung, with more severe inflammation and lung injury affecting the alveolar, mesenchymal, and vascular compartments. Therefore, the number of available drugs with proven efficacy for the prevention of bronchopulmonary dysplasia is currently limited. Evidence is accumulating that global suppression of the inflammatory response with corticosteroids leads to more severe limitations in lung function later in life, despite its high short-term effectiveness in improving gas exchange. Therefore, a detailed analysis of the immunophenotypes of myeloid cells and their associated gene and immune signatures will be useful for understanding the cellular and molecular genetic mechanisms of disease development and progression.

KEYWORDS: *bronchopulmonary dysplasia, preterm infant, inflammation, differential gene expression, monocytes, macrophages, gene signatures, immune signatures, M1/M2 macrophages*

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Elena V. Loshkova. E-mail: loshkova@rambler.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание легких, развивающееся у недоношенных детей [1–5]. БЛД поражает до 70% детей, рожденных крайне недоношенными, и является вторым по распространенности хроническим заболеванием легких у детей после бронхиальной астмы (БА) [4, 6]. Представления о патофизиологии БЛД непрерывно эволюционировали с момента ее первого описания в качестве фиброза и эмфиземы легких W.H. Northway в 1967 г. [5–8]. Последствия БЛД могут быть длительными и серьезными, включая восприимчивость к респираторным инфекциям, повышение риска БА, задержку физического и нервно-психического развития в детском возрасте, а также снижение функции легких и физической работоспособности, хронических неинфекционных заболеваний в подростковом и во взрослом возрасте [4, 5, 8–13]. Учитывая растущее число выживших недоношенных детей и стабильную без тенденции к снижению заболеваемость БЛД, крайне важно улучшать контроль и прогнозирование этого заболевания [14–18]. Определение мишеней, которые минимизируют первичное повреждение легких недоношенных детей и сдерживают повреждающий иммунный ответ, способствуя раннему восстановлению, является критически важной и нерешенной клинической задачей. Миелоидные клетки, выступая в роли иммунорегуляторов, могут выполнять эти функции в развивающихся легких [19–21].

Настоящий обзор литературы подробно анализирует механизмы повреждения легких, начиная с гипероксии как фактора, запускающего воспаление, а также фенотипическое разнообразие моноцитов и макрофагов, мигрирующих в очаг легочного воспаления, и подробно характеризует дифференциальную экспрессию генов и генных, иммунных сигнатур при формировании БЛД. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных Medline, PubMed, PubMed Central, ClinicalTrials.gov по ключевым словам «*bronchopulmonary dysplasia is inflammation of the lungs*», «*bronchopulmonary dysplasia, monocyte inflammation in the lungs*», «*bronchopulmonary dysplasia, macrophages, inflammation in the lungs*», «*bronchopulmonary dysplasia is an inflammation of the lungs and myeloid cells*», «*bronchopulmonary dysplasia, inflammation, hyperoxia*», «*bronchopulmonary dysplasia inflammation immune signatures*», «*bronchopulmonary dysplasia inflammation gene signatures*». В зарубежных базах данных поиск был сфокусирован на периоде 2019–2025 гг.

ОТ ГИПЕРОКСИИ К ВОСПАЛЕНИЮ

Бронхолегочная дисплазия является многофакторным заболеванием, и воздействие гипероксии на легкие недоношенных детей способствует нарушению регуляции иммунного ответа, задержке альвеоляризации и аномальному развитию сосудов [22–28]. Нежелательные эффекты гипероксии включают формирование активных форм кислорода (АФК), которые негативно будут влиять на незрелое легкое, включая митохондриальную дисфункцию, изменения экспрессии генов, воспалительную реакцию с миграцией миелоидных клеток в легочную паренхиму (рис. 1).

Многочисленные исследования демонстрируют влияние гипероксии на экспрессию генов. В гипероксической модели БЛД у новорожденных мышей уровень экспрессии ангиогенных маркеров FOXF1 (белок, принадлежащий семейству факторов транскрипции, важный для развития мезенхимы легких и желудочно-кишечного тракта) и *c-KIT* (ген, кодирующий белок рецепторной тирозинкиназы, играющей важную роль в кроветворении) был снижен. Воздействие гипероксии в течение первых семи суток жизни снижало количество предшественников эндотелиальных клеток *c-KIT*. Адаптивный перенос эндотелиальных клеток *c-KIT* улучшал ангиогенез и альвеоляризацию [29].

Существенные изменения экспрессии во всех клеточных компартментах наблюдались в крупнейшем на сегодняшний день исследовании развивающихся мышей, подвергшихся гипероксии, проведенном M. Hurskainen и соавт. [20]. В паренхиме легких авторы выявили транскриптомные сдвиги в миофибробластах, перицитах и *Col13a1* (ген кодирует альфа-цепь одного из нефибриллярных коллагенов) фибробластах, которые также были одними из наиболее активных клеток в модели гипероксического легкого. Исследование дополнительно выявило значительное истощение эндотелиоцитов и увеличение альвеолоцитов 1-го типа после воздействия гипероксии [20, 21].

С. Revhaug и соавт. выявили изменения метилирования генов и регуляции транскриптома в легких у мышей, которые подвергались с рождения вентиляции 85% кислородом на протяжении 14 дней. В качестве основных мишеней был определен путь PI3K-АКТ (внутриклеточный сигнальный путь, важный в регуляции клеточного цикла), связанный с иммунной системой и воспалительной реакцией. Подавление данного пути способствовало повышенной восприимчивости и аномальному ответу на респираторные вирусы [30].

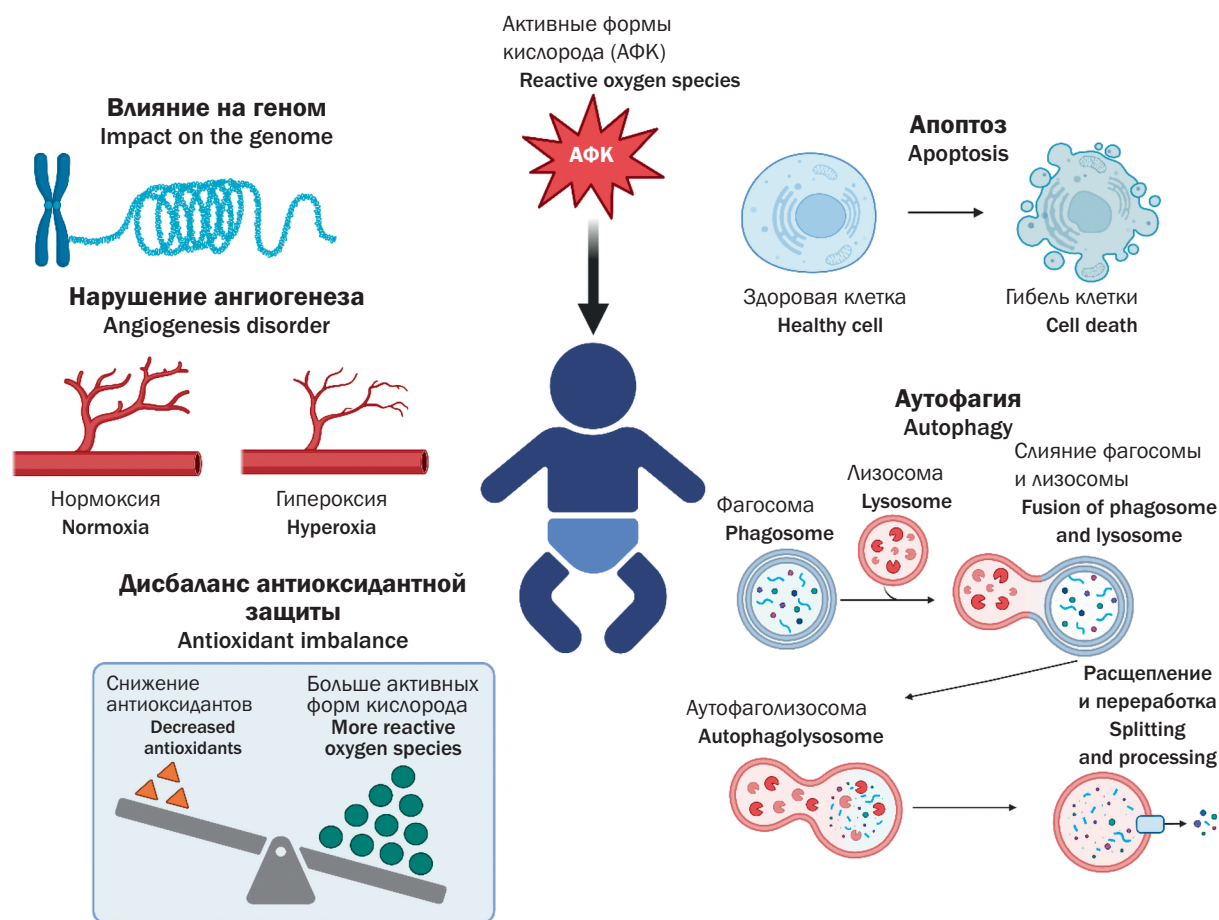


Рис. 1. Вклад кислородной токсичности в патогенез бронхолегочной дисплазии (составлено И. Дорошенко, 2024)

Fig. 1. The contribution of oxygen toxicity to the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia (created by I. Doroshenko, 2024)

В другом экспериментальном исследовании, проведенном в 2017 г., проанализирован процесс метилирования ДНК в генах, которые участвуют в росте и дифференцировке легочной ткани. Исследователи разделили крысят на две группы: 1-я группа росла в комнатном воздухе ($n=24$), 2-я группа – в атмосфере, содержащей 85% O_2 ($n=26$), с 1-го по 14-й день после рождения. У крысят, подвергшихся воздействию гипероксии, воздушные пространства были больше, а перегородки тоньше, чем у крысят, находившихся в комнатном воздухе [31]. Дальнейший анализ показал активацию сигнального пути TGF- β с помощью ключевых генов, таких как *TGFBR1*, *CREBBP* (белок функционирует как транскрипционный коактиватор, то есть посредством белок-белковых взаимодействий связывает различные белковые транскрипторы транскрипции с основным транскрипционным комплексом) и *CREB-1* (белок связывает циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), нуклеотидную последователь-

ность ДНК, присутствующую во многих вирусных и клеточных промоторах) [31]. Избыточная экспрессия TGF- β 1 в период постнатальной альвеоляризации легких крыс приводит к морфологическим, патологическим и биохимическим изменениям, соответствующим тем, которые наблюдаются при БЛД у детей.

ДИСБАЛАНС АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

При нарушении равновесия между выработкой АФК и антиоксидантной способностью происходит прогрессирование окислительной реакции, в итоге возникает повреждение клеток и тканей посредством перекисного окисления липидов, ДНК и белка. Токсическое действие кислорода приводит к гибели альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров, возникновению капиллярной дисплазии, подавлению альвеоляризации, развитию фиброза и легочной гипертензии. Следует отметить, что развитие антиоксидантной системы происходит

параллельно с синтезом сурфактанта в течение III триместра беременности, поэтому клеточные структуры легких недоношенных детей остаются недостаточно защищенными от процессов перекисидации [1–5].

Отмечается неадекватная активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы) и эндогенных антиоксидантов (витамина Е, глутатиона, церулоплазмина) [32]. В рамках механизмов антиоксидантной защиты транскрипционный фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) представляет собой важнейший регулятор клеточных механизмов защиты от ксенобиотического и окислительного стресса. Однако исследования показывают, что уровень антиоксидантов (витамина А, Е и каталазы) у недоношенных детей с БЛД значительно ниже, а уровень малонового диальдегида (маркер перекисного окисления липидов), напротив, выше по сравнению с доношенными [8, 9, 32].

Продолжаются исследования роли антиоксидантных ферментов, таких как SOD3 (Superoxide dismutase 3, супероксиддисмутаза 3), при этом уровень SOD3 в сыворотке крови снижается у детей с экстремально низкой массой тела, и потеря SOD3 приводит к нарушению регуляции экспрессии генов, отвечающих за развитие легких [32].

Таким образом, на сегодняшний день заболелания неонатального периода можно отнести к когорте «кислородно-радикальных болезней». Группу высокого риска составляют глубоко недоношенные дети в связи с несостоятельностью их антиоксидантной системы. В настоящее время продолжается активное изучение не только роли последней в развитии перинатальных заболеланий, но и проводится разработка терапевтических вмешательств [33].

НАРУШЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА

Индукцируемый гипоксией фактор HIF-1 α является одним из основных факторов транскрипции, который управляет экспрессией ряда генов, необходимых для адаптации клеток к гипоксии [34]. Данный фактор регулирует рост и развитие плода в условиях гипоксической среды, поэтому он быстро деградирует при гипероксии или нормоксии. Потеря HIF-1 α у мышей приводит к эмбриональной летальности, при этом выжившие эмбрионы демонстрируют множественные пороки развития сердца и аномально расширенные кровеносные сосуды.

VEGFA (vascular endothelial growth factor A, фактор роста эндотелия сосудов А) является ключе-

вым фактором развития сосудов и медиатором синтеза NO в эндотелии. Рост сосудов включает два основных процесса: васкулогенез – образование новых кровеносных сосудов из эндотелиальных клеток в мезенхиме, и ангиогенез – образование новых кровеносных сосудов из ростков ранее существовавших сосудов [15, 35]. Как гипероксия, так и вентиляция легких ингибируют проангиогенную передачу сигналов VEGF у грызунов и кроликов, ингибирование передачи сигналов VEGF сопровождается редукцией альвеологенеза и ангиогенеза у многих видов животных [35]. Так, экспрессия VEGF и одного из его рецепторов (VEGF-R1) снижена на модели БЛД у недоношенных бабуинов. Вентиляция легких у двухдневных мышей с 40% O₂ снижает экспрессию генов и белков VEGF-A и VEGF-R2 в легких и приводит к структурным аномалиям легких, соответствующим БЛД [35].

Ряд исследований демонстрирует снижение уровня дополнительных проангиогенных факторов. Так, NO является нижестоящим в каскаде HIF и VEGFA и подавляется при повреждении АФК, которые ослабляют передачу сигналов NO и стимулируют рост и изменения гладкомышечных клеток, а также ремоделирование легочных сосудов. Уровни экспрессии eNOS снижены у ягнят, подвергшихся гипероксии [23].

Пониженные уровни Tie-2 (рецептор ангиопоэтина, экспрессируется исключительно в эндотелиальных клетках мышей, крыс и человека) и Ang-1 (является частью семейства сосудистых факторов роста, которые играют роль в эмбриональном и постнатальном развитии ангиогенеза) обнаружены у недоношенных детей на искусственной вентиляции легких, а экспрессия Ang-1 снижена у мышат, подвергшихся гипероксии [21, 23].

ДИСФУНКЦИЯ МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК

Показано, что активация макрофагов у мышей с БЛД, вызванной гипероксией, ведет не только к апоптозу эпителиальных клеток и повреждению легочной паренхимы, но и влияет на фибробласты и эндотелиальные клетки, вызывая ремоделирование матрикса и нарушение васкуляризации легких [23]. Известно, что фактор транскрипции Klf4 участвует в регуляции транскрипции при многих заболеланиях, включая БЛД, и Klf4 может вызывать поляризацию макрофагов, взаимодействуя со Stat6. Klf4 может влиять не только на дифференцировку моноцитов, но и на экспрессию генов, характеризующих макрофаги M1 и M2, такие как iNOS и Arg1 [36]. В исследовании Y. He и соавт.

обнаружена повышенная инфильтрация макрофагами M1 и сниженная экспрессия Klf4 в легких мышей с БЛД [24].

С. Леки и соавт. обнаружили, что сразу после рождения и на 7-е сутки после воздействия гипероксии наблюдалось значительное снижение общего количества альвеолярных макрофагов (AM) в легком, подвергшемся воздействию гипероксии, по сравнению с нормоксическим контролем. Это снижение наблюдалось как у самцов, так и у самок мышей. AM с низким содержанием SiglecF (sialic acid-binding Ig-like lectin F, сиаловая кислота – связывающий Ig-подобный лектин) представляют собой макрофаги, происходящие из моноцитов, которые имеют промежуточный фенотип по мере дифференцировки в AM [37]. Сиглеки (Siglecs, Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins) представляют собой сиалоспецифичные лектины с иммуноглобулиноподобной структурой, которые взаимодействуют с сиаловой кислотой на поверхности клеток. Они в основном экспрессируются иммунными клетками и регулируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток и межклеточные взаимодействия. Интересно, что количество AM с высоким содержанием SiglecF снизилось после воздействия гипероксии, а затем последовало соответствующее увеличение количества AM с низким содержанием SiglecF. Истощения AM к 14-му и 21-му дням у самок и самцов не наблюдалось. На 21-е сутки количество интерстициальных макрофагов в легких, подвергшихся гипероксии, было снижено по сравнению с контрольной группой. В целом неонатальная гипероксия оказывает дифференцированное влияние на численность субпопуляций миелоидных клеток, причем наиболее значимые изменения наблюдаются в AM [37].

МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

Чтобы понять ранние изменения в иммунном ответе новорожденных, которые вызывают устойчивое воспаление, связанное с развитием БЛД на клеточном уровне и за его пределами, внимание исследователей было сфокусировано на одном из механизмов воспаления – характеристике подтипов моноцитов при рождении и на протяжении неонатального периода. Легочные моноциты и макрофаги – это ключевые игроки врожденного иммунитета, которые проходят сложный процесс созревания и у новорожденных выполняют различные функции, включая активацию, вызванную

липолисахаридом (ЛПС), IFN- γ , IL-10, а также фагоцитоз, зависимый от Fc-рецептора [28, 38, 39]. Выделяют несколько иммунофенотипов макрофагов. Так, M1-макрофаги – это провоспалительный фенотип макрофагов (классически активированных), ключевые клетки врожденного иммунитета, обеспечивающие защиту организма. Они активируются интерфероном гамма (IFN γ) и липополисахаридами, уничтожают патогены (бактерии, вирусы) и опухолевые клетки, продуцируя активные формы кислорода и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-12). M2-макрофаги – это функциональный фенотип макрофагов, обеспечивающий противовоспалительный ответ, восстановление (регенерацию) тканей и подавление иммунных реакций. Они активируются под влиянием IL-4 и IL-13, способствуя заживлению ран, ремоделированию тканей, удалению апоптотических клеток, а также могут стимулировать опухолевый рост.

A.C. Windhorst и соавт. было установлено, что подтипы моноцитов различаются между недоношенными и доношенными новорожденными. В частности, моноциты CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ (промежуточные) чаще присутствовали у доношенных детей, а повышенные уровни неклассических моноцитов (CD14 $^{+}$ CD16 $^{++}$) были характерны для недоношенных детей с развивающейся БЛД. Оба подтипа моноцитов явились основным источником внутриклеточной экспрессии TNF- α . Многофакторное моделирование профилей белков выявило FGF2, sIL-2R α , MCP-1, MIP-1 α и TNF- α в качестве предикторов БЛД. Подтверждено, что TNF- α , IL-6 и IFN- α являются наиболее активируемыми цитокинами при тяжелом течении БЛД [40].

L.C. Eldredge и соавт. выявили преобладание CD14 $^{+}$ CD16 $^{+}$ и CD14 $^{+}$ CD16 $^{-}$ моноцитов в трахеальных аспиратах пациентов на ИВЛ, с ГВ <29 недель и в возрасте <30 дней. Причем экспрессия мРНК генов антагонистов рецепторов IL-1A, IL-1B и IL-1 была повышена в моноцитах, полученных из трахеальных аспиратов на 7-, 14- и 28-й дни жизни по сравнению с моноцитами, полученными на 3-й день жизни. Данное исследование подтверждает, что ранние изменения в специфичных для моноцитов путях цитокинов семейства IL-1 – мощного провоспалительного цитокина, могут быть связаны с развитием БЛД [41]. Напротив, на фоне БЛД наблюдается низкая продукция противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10 [42]. Сопоставимые профили цитокинов можно наблюдать и среди животных (мыши, овцы), которые получали искусственную вентиляцию легких (гипероксия).

Доказано, что развитие БЛД связано с увеличением промежуточных моноцитов и персистенцией высокого уровня неклассических моноцитов, а также высокой экспрессией TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 α , IL-1Ra, sIL-2Ra, EGF и FGF2. Описанная сигнатура (уникальный профиль молекул) связана с активацией моноцитов, пролиферацией, хемотаксисом и рекрутингом миелоидных клеток [40]. Эти результаты согласуются с анализом транскриптома, в ходе которого выявлено, что TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 и интерфероны являются наиболее активируемыми цитокинами у пациентов с БЛД со средней и тяжелой степенью заболевания. Что касается функциональной значимости для развития БЛД, то известно, что TNF- α и сигнализация IFN- γ не только приводят к поляризации провоспалительного фенотипа моноцитов и макрофагов, усиливая экстравазацию этих клеток и накопление АМ, но также демонстрируют значительный профиброзный потенциал [43].

Картина активации моноцитов и гранулоцитов, представленная анализом белков и транскриптомов, дополнительно иллюстрируется сетью активации генов, участвующих в регуляции иммунных клеток, взаимодействии клеток с матриксом и ремоделировании (IL-6, TNF- α , CXCL9, LGALS3, MMP7, TLR3, IL-10, TCR, LAT) при БЛД. Дифференциальная экспрессия генов (*CAT*, *CDH13*, *IL-10*, *LGALS3*, *TNFRSF1A*, *BID*, *TF*, *ZFP36*), участвующих в хемотаксисе лейкоцитов и накоплении эозинофилов, регулировалась TNF- α [39]. Легкие проявления БЛД были ассоциированы с вовлечением Wnt1-пути и повышением экспрессии IL-5 [44].

Подтвержденное характерным транскриптомом и белковой сигнатурой преобладание неклассических и промежуточных подтипов моноцитов отражает критические процессы для развития БЛД. Выявление различных путей развития от циркулирующих моноцитов до макрофагов легких подчеркивает потенциал определенных подтипов моноцитов для дифференциального вклада в популяции альвеолярных, интерстициальных и легочных внутрисосудистых макрофагов [45]. В то время как неклассические моноциты крови дают начало внутрисосудистым макрофагам в легких, классические моноциты были связаны с интерстициальными и альвеолярными макрофагами. Существуют промежуточные моноциты CD14 $^{+}$, экспрессирующие маркеры макрофагов, которые отражают стадии перехода моноцитов в макрофаги. Роль макрофагов, включая их влияние на выработку факторов роста, связь с профибротическим фенотипом, подчеркивает их потенциал в качестве критических регуляторов развития БЛД [46].

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ МАКРОФАГАМИ, АЛЬВЕОЛЯРНЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Yi He и соавт. оценили межклеточное взаимодействие и выяснили, что среди клеток, передающих сигнал, альвеолярные эпителиальные клетки I типа (type I alveolar epithelial cells, AT1) имели наибольшее количество и силу взаимодействий с другими типами клеток, в то время как среди клеток, принимающих сигнал, наиболее значимыми по силе взаимодействия были CAR4 $^{+}$ эндотелиальные клетки. Известно, что легочные эндотелиальные клетки (ЭК) являются важнейшими участниками газообмена. Несмотря на это, степень и функция гетерогенности ЭК легких остаются не до конца изученными. На сегодняшний день идентифицированы несколько популяций ЭК, включая макрососудистый эндотелий (maEC), микрососудистый эндотелий (miEC) и новую популяцию ЭК с высоким содержанием Car4. ЭК с высоким содержанием Car4 экспрессируют уникальную генную сигнатуру, а лиганд-рецепторный анализ указывает на то, что они готовы к получению репаративных сигналов от AT1. После острого повреждения они преимущественно локализуются в регенерирующих областях альвеол [24].

Существует тесная связь между макрофагами и альвеолярными эпителиальными клетками. Макрофаги участвуют в следующих сигнальных путях как клетки, принимающие сигналы.

- SEMA3 (сигнальный путь семафорин-плексин, Sema3/Plexin) — это серия молекулярных взаимодействий, инициируемых связыванием рецепторов семафоринов (включающих плексины и неурофилины) с их лигандами. Этот путь играет ключевую роль в развитии нервной системы, в частности, направляя рост аксонов и участвуя в формировании нервных связей. Помимо развития нервной системы, семафорин-плексинный путь участвует в регуляции клеточной миграции, ангиогенеза, а также в иммунных реакциях. Например, Sema 3A, один из семафоринов, был изучен на предмет его влияния на функции тимоцитов (клеток тимуса), такие как пролиферация, миграция и адгезия.
- MIF (macrophage migration inhibitory factor, фактор ингибирования миграции макрофагов) активирует различные сигнальные пути, влияющие на клеточный рост, выживаемость и иммунный

ответ. Ключевые сигнальные пути, задействованные MIF, включают MAPK (ERK1/2), NF-κB, а также взаимодействия с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и хемокиновыми рецепторами. MIF может активировать сигнальные пути MAPK, такие как ERK1/2, что способствует пролиферации клеток, в том числе и опухолевых. MIF активирует сигнальный путь NF-κB, что приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-8 и др. MIF повышает экспрессию TLR4, что усиливает иммунный ответ на грамотрицательные бактерии. MIF может взаимодействовать с хемокиновыми рецепторами (например, CXCR2 и CXCR4), влияя на миграцию клеток. MIF может ингибировать апоптоз (программируемую гибель клеток), что важно для поддержания выживаемости клеток в условиях воспаления и опухолевого роста.

- **GALECTIN (галектины)** — это семейство белков, связывающих углеводы, которые участвуют в различных клеточных процессах, включая адгезию, миграцию, пролиферацию и апоптоз. Сигнальные пути галектинов, такие как галектин-3/CD45 и галектин-9/Tim-3, играют важную роль в развитии заболеваний, включая фиброз и иммунный ответ. *Галектин-3 и сигнальный путь TGF-β/SMAD* — галектин-3 может активировать этот путь, что приводит к фиброзу и образованию рубцовой ткани, а также способствует транслокации факторов транскрипции в ядро для синтеза коллагена. Сигнальный путь галектин-9/Tim-3 является важным регуляторным механизмом для иммунных клеток, таких как естественные киллеры (NK-клетки). Галектины, включая галектин-1, -3, -9 и -12, участвуют в развитии лейкоза, влияя на рост, дифференцировку и выживание раковых клеток.
- **CXCL (Chemokine (C-X-C motif) ligand)** — это семейство хемокинов, белков, участвующих в процессах привлечения и активации лейкоцитов (иммунных клеток). Они играют важную роль в воспалении, иммунном ответе, развитии лимфоидных органов и других биологических процессах.
- **CCL (C-C motif ligand, хемокины с C-C мотивом)** представляют собой подсемейство хемокинов. Подсемейство CCL, в частности, играет важную роль в воспалительных процессах, при инфекциях, повреждениях органов и тканей, а также при миграции лимфоцитов. Подсемейство CCL характеризуется тем, что два первых цистеина

в аминокислотной последовательности хемокинов находятся рядом (без промежуточной аминокислоты). CCL хемокины привлекают в основном моноциты, макрофаги, эозинофилы и лимфоциты, регулируя иммунный ответ на различные патологические процессы.

В то же время макрофаги действуют в качестве отправителей сигнала, участвуя в сигнальных путях GRN (Gene Regulatory Network, сеть генов регуляции), которые являются каскадом внутриклеточных реакций, инициируемых связыванием ростового фактора с его рецептором на поверхности клетки. Этот путь играет ключевую роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки, выживания и многих других клеточных процессов и CCL.

MIF является плейотропным цитокином и одним из ключевых факторов межклеточного взаимодействия. MIF антагонистичен глюкокортикоидам и продлевает выживаемость воспалительных клеток [47]. Следует отметить, что адекватные уровни MIF необходимы для развития легких, поскольку было показано, что как дефицит, так и повышенная экспрессия MIF у новорожденных мышей вызывают альвеолярные и сосудистые нарушения. Установлено, что передача сигналов MIF имеет два пути: передача сигналов MIF между клетками AT2 и эндотелиальными клетками может быть необходима для альвеоляризации и ангиогенеза, тогда как участие макрофагов в передаче сигналов MIF после гипероксии может способствовать воспалению и препятствовать незрелости легких [24].

В контрольной группе среди всех провоспалительных макрофагов (CD86+) белок Cxclb экспрессировался в 60,1% клеток, тогда как у пациентов с БЛД — только в 4,6% (p < 0,05). Таким образом, при БЛД экспрессия Cxclb в макрофагах M1 значительно снижена.

Было также установлено, что в контрольной группе 86,5% всех клеток, экспрессирующих Cxclb, одновременно являлись провоспалительными макрофагами (CD86+). При БЛД этот показатель составил лишь 7,3% (p < 0,05). Это указывает на то, что при БЛД нарушена ко-экспрессия Cxclb и маркера провоспалительных макрофагов CD86 [24].

Показано, что альвеолярные эпителиальные клетки активно взаимодействовали с макрофагами посредством сигнальных путей MIF-(CD74+CD44). Макрофаги были более активны и больше взаимодействовали с альвеолярными эпителиальными клетками у мышей с БЛД посредством передачи сигнала MIF-(CD74+CD44). Следует отметить, что макрофаги M1 играют важную роль в развитии поражения

легких при БЛД, что коррелирует со специфическим снижением экспрессии гена *Cybb* и его конечного продукта в макрофагах и потенциальной активацией сигнальных путей MIF.

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Установлено, что дифференциально экспрессируемые гены у мышей с БЛД обогащены при миграции лейкоцитов и инфильтрации легких макрофагами M1. Влияние генов-концентраторов (*Cybb*, *Papss2*, *F7* и *Fpr2*) подтверждено на уровне отдельных клеток. Так, снижение экспрессии *Cybb* связано с инфильтрацией M1 макрофагами. В экспериментальном исследовании Yi He и соавт. из Китая были идентифицированы 16 хаб-генов, связанных с функционированием иммунной системы. В дальнейшем был проведен анализ идентификации отдельных клеток на основе данных из 65 733 клеток (38 223 клеток из группы БЛД и 27 510 клеток из контрольной группы). Показано, что из 65 733 отдельных клеток 2492 были классифицированы как альвеолярные макрофаги, а 5447 — как другие типы макрофагов. Анализ источника клеток показал, что гены *Cybb*, *Fpr2* и *F7* экспрессировались в больших количествах в макрофагах как в группе БЛД, так и в контрольной группе, причем среди общего числа одиночных клеток 12 615 клеток экспрессировали ген *Cybb* (19,19%), что было самым высоким процентом среди трех генов. На следующем этапе для оценки функциональной роли идентифицированных генов ученые оценили экспрессию генов-хабов между группой БЛД и контрольной группой, используя данные scRNA-seq, и показали, что экспрессия гена *Cybb* была снижена в группе мышей с БЛД. Сравнение экспрессии гена *Cybb* на уровне отдельных клеток у мышей с БЛД и мышей дикого типа также показало, что это снижение было обусловлено, главным образом, тем, что средняя экспрессия и процентное содержание *Cybb* в макрофагах были ниже у мышей с БЛД по сравнению с мышами дикого типа. Эти результаты свидетельствуют о том, что экспрессия *Cybb* преимущественно снижалась в макрофагах в условиях гипероксии [24]. Необходимо отметить, что гены-концентраторы, а также хаб-гены, — это гены, играющие ключевую роль в метаболических путях, имеют большое количество связей с другими генами и оказывают значительное влияние на функционирование клетки. Изменение экспрессии или активности генов-концентраторов и генов-хабов может быть связано с

определенными заболеваниями и состояниями, что делает их полезными для диагностики и мониторинга различных заболеваний.

Белок CYBB, также известный как NOX2 или gp91phox, является трансмембранной субъединицей комплекса никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазы, называемой также цитохромом b-245 [48]. CYBB — ключевой компонент НАДФН-оксидазы, ферментного комплекса, который генерирует супероксид, активную форму кислорода. CYBB представляет собой трансмембранный белок, который состоит из двух субъединиц: альфа и бета. Мутации в гене *CYBB* приводят к хронической гранулематозной болезни, поскольку дефицит функционального белка CYBB нарушает способность иммунных клеток эффективно бороться с инфекциями. Белок CYBB локализуется в клеточных мембранах, в основном в фагосомах (внутриклеточных компартментах, где происходит переваривание патогенов).

Cybb — ген, ассоциированный с усилением воспалительной инфильтрации легочной ткани макрофагами, кодирует gp91phox (NOX2) (компонент семейства фагоцитарной НАДФН-оксидазы (NOX)), который преимущественно генерирует АФК. *Cybb* необходим не только для уничтожения микробов и защиты хозяина, но также для иммунной и воспалительной регуляции. Исследования показали важную роль *Cybb* в повреждении легких, вызванном ЛПС [24, 48, 49]. В частности, экспрессия *Cybb* в макрофагах, по-видимому, играет защитную роль в асептическом воспалительном ответе. У стерильных мышей с дефицитом *Cybb* развивалось спонтанное воспаление легких независимо от состава микробиоты. Кроме того, альвеолярные макрофаги с дефицитом *Cybb* имели тенденцию к провоспалительным реакциям с повышенным ответом цитокинов и давали иммуноактивированную субпопуляцию CD11b^{high} после безмикробной стимуляции, такой как агонисты Toll-подобных рецепторов [49]. В мышинной модели синдрома системного воспалительного ответа, вызванного зимозаном, дефицит *Cybb* у мышей был связан с повышенным уровнем хемокинов, инфильтрацией нейтрофилами, активацией тромбоцитов и тромбозом, что предполагает противовоспалительную роль *Cybb*, особенно *Cybb*, полученного из альвеолярных макрофагов [50]. Более того, макрофаги с дефицитом *Cybb* не только демонстрировали повышенное транскрипционное праймирование инфламасомы пиринового домена, содержащего 3 семейства NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptor family pyrin domain contain-

ing 3, NLRP3), но и запускали посттрансляционную активацию NLRP3 посредством повышенного оттока K^+ и повреждения митохондрий [51]. В исследовании Y. He и соавт. было обнаружено специфическое снижение экспрессии *Cybb* в макрофагах легких при гипероксии [24]. Такой аномальный паттерн экспрессии *Cybb* при гипероксии может отрицательно влиять на развитие легких и гомеостаз. Интересно, что ген *Cybb*, который расположен на X-хромосоме, может отвечать за формирование фенотипов БЛД, зависящих от пола.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА ТРАНСКРИПТОМ, ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ И ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ

Различия в разнообразии и функциях макрофагов, зависящие от пола, были выявлены при многих заболеваниях [37, 52, 53]. В экспериментальном исследовании C. Leek и соавт. были обнаружены отличия в дифференциальной экспрессии генов (ДЭГ) макрофагов в зависимости от пола. У самок мышей выявлено 132 ДЭГ (71 с повышенной активностью, 61 с пониженной активностью), а у самцов АМ — 58 ДЭГ (26 с повышенной активностью, 32 с пониженной активностью) при сравнении с нормоксическим контролем [37]. Одним из генов с высокой степенью экспрессии в АМ, подвергшихся гипероксии, был ген, кодирующий белок внеклеточного матрикса 1 (Extracellular Matrix Protein 1, ECM1), играющий важную роль в поляризации макрофагов. ECM1 активно экспрессируется в макрофагах, особенно в тех, которые инфильтрируют ткани при воспалительных состояниях. Специфическое для макрофагов нокаутирование *ECM1* увеличивает экспрессию аргиназы 1 (arginase 1, ARG1) и нарушает поляризацию в фенотип макрофагов M1. Специфическое для макрофагов нокаутирование *ECM1* смягчает патологические изменения в мышечной модели воспалительного заболевания кишечника, подчеркивая важность *ECM1* в поляризации макрофагов M1. Экспрессия гена *Fcna* (Ficolin A, фиколин А) также повышается в АМ, подвергшихся гипероксии, он опосредует активацию комплемента и усиливает провоспалительные реакции в легких [37].

Ген, кодирующий белок, связывающий жирные кислоты 4 (Fatty acid-binding protein 4, *Fabp4*), является адипокином и одним из самых подавленных генов, который регулирует воспаление и ангиогенез. Интересно, что экспрессия *Fabp4* была повышена в перибронхиальных сосудах у новорожденных детей с БЛД и усиливала ангиогенез [54]. Ген, кодирующий пируватдегидрогеназную киназу 4 (pyruvate

dehydrogenase kinase 4, *Pdk4*) также был подавлен в АМ, подвергшихся гипероксии. *Pdk4* играет важную роль в метаболическом перепрограммировании макрофагов [55, 56]. ДЭГ, выявленные в работе C. Leek и соавт. были связаны с клеточным циклом, целостностью ДНК и апоптозом, дифференцировкой миелоидных клеток, миграцией лейкоцитов и выработкой интерферона-бета. Макрофаги играют ключевую роль в передаче сигнала интерферона благодаря своей двойной функции, они служат важными продуцентами интерферона и демонстрируют высокую чувствительность к нему [37].

В исследовании C. Leek и соавт. одним из уникальных генов с повышенной экспрессией в женских АМ был ген рецептора пролактина *Prlr* (prolactin receptor), который экспрессируется в макрофагах и модулирует локальные воспалительные реакции, ангиогенез, фагоцитоз апоптотических клеток и продукции цитокинов [37]. Было показано, что пролактин увеличивает экспрессию гемоксигеназы-1 и продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста в макрофагах человека, что указывает на его потенциальную роль в ангиогенезе. У мужчин в АМ была повышена экспрессия гена, кодирующего секретируемый фосфопротеин 1 (secreted phosphoprotein 1, *Spp1*). *Spp1*, или остеопонтин, представляет собой адгезивный гликопротеин, содержащий аргинин-глицин-аспартат, продуцируемый АМ [57]. *Spp1* играет важную роль в привлечении и накоплении миелоидных клеток в местах повреждения. *Spp1* в макрофагах легких стимулирует фибротические процессы и поляризацию макрофагов в сторону профибротического фенотипа [57].

В исследовании C. Leek и соавт. обнаружено, что пути, связанные с повреждением ДНК и IFN- β , метаболизмом глюкозы и углеводов, оссификацией и старением, были положительно обогащены в АМ мышей самок, в то время как окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот были отрицательно обогащены в АМ мышей самцов [37]. Потеря Klf4 увеличивала поляризацию макрофагов подобно тому, как это наблюдалось при воздействии ЛПС или IFN- γ , а гипероксия снижала экспрессию Klf4 в макрофагах *in vitro*. Факторы регуляции интерферонов играют решающую роль в функционировании и дифференцировке макрофагов. *Irf1* играет важную роль в усилении ответа миелоидных клеток на IFN- γ и в развитии миелоидных клеток. *Irf2* ингибирует экспрессию гликолитических генов и провоспалительных реакций. *Irf4* критически важен для синергического ответа макрофагов, индуцируемого IL-4. Runx2, фактор транскрипции,

известный, прежде всего, своей ролью в метаболизме костной ткани, также существенно влияет на функцию макрофагов, особенно при воспалении и ремоделировании тканей. Уровни экспрессии этих факторов транскрипции в мужских и женских АМ не различаются в зависимости от пола и лечения, что позволяет предположить, что факторы транскрипции могут по-разному связываться с хроматином в мужских и женских АМ в условиях гипероксии.

Кроме того, С. Leek и соавт. оценили влияние пола на активность генов АМ в течение всех периодов развития и обнаружили, что три гена: субъединица интегрин альфа М (*ITGAM* – ген, кодирующий белок CD11b), член семейства 5 лектиновых доменов С-типа (C-type lectin domain family 5, member A, *Clec5a*) и гуанилатсвязывающий белок 3 (guanylate binding protein 3, *Gbp3*) – отличались высокой экспрессией у самок, подвергшихся гипероксии [37]. *ITGAM* и CD11b играют важную роль в функциях макрофагов, включая адгезию, миграцию и фагоцитоз. Гуанилатсвязывающий белок 3 (*Gbp3*) является членом гуанилатсвязывающих белков (GBP), которые представляют собой семейство внутриклеточных гуанозинтрифосфатаз, индуцируемых IFN-γ, играет роль в активации макрофагов и иммунном ответе [58]. *Clec5a* модулирует функцию макрофагов и вносит вклад в патофизиологию хронических заболеваний легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких [59, 60]. В АМ самцов не обнаружено каких-либо генов с дифференциальной экспрессией в ответ на гипероксию.

Ремоделирование хроматина было более выражено в женских пренатальных миелоидных клетках, в то время как сигнальный путь Wnt был более выражен у самцов. Постнатальные женские миелоидные клетки обогащены путями, связанными с миграцией лейкоцитов, в то время как мужские клетки обогащены путями, связанными с клеточным ответом на TGF-β [37].

Кроме того, экспрессия генов, специфичных для пола, была выше в провоспалительных CD14+CD16- моноцитах (279 генов) по сравнению с двойными положительными неклассическими (или патрулирующими) моноцитами CD14+CD16+ (33 гена). Моноциты CD14+CD16 самцов были обогащены воспалительными путями, связанными с IL-1, TNF и дегрануляцией нейтрофилов. Моноциты самок обогащены генами окислительного стресса, индуцированного старения, ремоделирования хроматина, окислительного фосфорилирования и ответа на IFN-α в обоих классах моноцитов. Метаболические пути заметно различались в зависи-

мости от пола как в моноцитах CD14+CD16-, так и в моноцитах CD14+CD16+: метаболизм углеводов и гликолиз были обогащены в мужских клетках, а окислительное фосфорилирование и связанные с ним пути – в женских [37]. D. Sahoo и соавт. показали, что апоптоз и клеточная гибель были более выражены в женских АМ. Мужские АМ были положительно обогащены провоспалительными путями, генерацией оксида азота и активацией Т-клеток, а также отрицательно обогащены аэробной цепью переноса электронов и окислительным фосфорилированием [61].

Таким образом, пол влияет на функции и поляризацию АМ. Баланс между провоспалительной и противовоспалительной ролями макрофагов имеет решающее значение в прогрессировании повреждения легких. *In vitro* классически активированные макрофаги (M1) выделяют провоспалительные медиаторы, такие как TNF-α и АФК в острой фазе, в то время как альтернативно активированные макрофаги (M2) участвуют в разрешении воспаления и восстановлении тканей в более поздней фазе. Исследования показали, что альвеолярные макрофаги самок мышей экспрессируют более высокие уровни генов M2, что указывает на зависящие от пола различия в поляризации макрофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение закономерностей инфильтрации легочной паренхимы иммунными клетками и ключевых иммуномодуляторов может облегчить проведение целевых терапевтических вмешательств, направленных на воспаление, что имеет жизненно важное значение для улучшения лечения БЛД. Изучение иммунных сигнатур является перспективным на пути к разработке подходов противовоспалительной терапии.

По результатам научных работ успешно идентифицированы отдельные иммунные и генные сигнатуры в клеточных образцах моноцитов и макрофагов у недоношенных детей с БЛД на разных сроках после рождения, дополненных комплексным профилированием белков и транскриптомов. Выявленный иммунный ответ у недоношенных детей с БЛД имеет огромный потенциал для разработки диагностических и терапевтических стратегий, но требует проведения будущих исследований с большими группами пациентов для определения дифференциального влияния пренатальных осложнений, а также генетического фона на характеристики заболевания.

Таким образом, многообразие патофизиологических механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию бронхолегочной дисплазии, требует глубокого изучения в экспериментальных и клинических исследованиях. С каждым годом представления о патогенезе этого хронического заболевания легких, манифестирующего в младенческом возрасте, расширяются, что в конечном итоге позволит обозначить фенотипическую гетерогенность заболевания и внедрить персонализированный подход к профилактике и терапии бронхолегочной дисплазии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Лошкова — научная концепция публикации, структурирование материала, поиск и анализ источников литературы, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Т.С. Люлька — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование; И.В. Дорошенко — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, подготовка рисунков, техническое редактирование; А.В. Будкин, Ю.С. Рафикова, А.А. Терентьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Михалев, М.В. Ребриенко, А.Д. Попова — обсуждение рукописи; В.А. Желев — контроль сроков выполнения; М.В. Федосова — обсуждение рукописи, стилистическое редактирование текста и техническое редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. E.V. Loshkova — scientific concept of the publication, structure, research and data analysis, writing, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication; T.S. Liulka — research and data analysis, structure, writing, technical editing; I.V. Doroshenko — research and data analysis, structure, writing, drawing preparation, technical editing; A.V. Budkin, Yu.S. Rafikova A.A. Terentieva, G.N. Yankina, E.V. Mikhalev, M.V. Rebrienko, A.D. Popova — discussion of the manuscript; V.A. Zhelev — control of deadlines; M.V. Fedosova — discussion of the manuscript, stylistic editing of text and technical editing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия. Овсянников Д.Ю., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дегтярев Д.Н., ред. М.; 2020. URL: https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/BLD-Klin_Rukovod_2020_Nestle_BLOK_NEW.pdf (дата обращения: 05.12.2025).
2. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия*. 2011;90(1):141–150.
3. Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пожарищенская В.К., Казакова К.А., Басаргина Е.Ю., Бондарь В.А. Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня. *Доктор.Ру*. 2020;19(10):6–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-6-9>.
4. Harris C., Greenough A. The prevention and management strategies for neonatal chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(2):143–154. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2183842>.
5. Sillers L., Alexiou S., Jensen E.A. Lifelong pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(2):252–260. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000884>.
6. Овсянников Д.Ю., Кешишян Е.С., Кршеминская И.В., Быстрова О.В. Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(3):34–38. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-3-34-38>.
7. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357–368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>.
8. Humayun J., Löfqvist C., Ley D., Hellström A., Gyllenstein H. Systematic review of the healthcare cost of broncho-

- pulmonary dysplasia. *BMJ Open*. 2021;11(8): e045729. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045729>.
9. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Клинические и структурно-функциональные респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и молодых взрослых. *Терапия*. 2019;(5):86–96. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.5.86-96>.
 10. DeMauro S.B. Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11):3509–3517. <https://doi.org/10.1002/ppul.25381>.
 11. Harris C., Morris S., Lunt A., Peacock J., Greenough A. Influence of bronchopulmonary dysplasia on lung function in adolescents who were born extremely prematurely. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(12):3151–3157. <https://doi.org/10.1002/ppul.26151>.
 12. Harris C., Lunt A., Bisquera A., Peacock J., Greenough A. Lung function and exercise capacity in prematurely born young people. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2289–2295. <https://doi.org/10.1002/ppul.24918>.
 13. Yallapragada S.G., Savani R.C., Goss K.N. Cardiovascular impact and sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11):3453–3463. <https://doi.org/10.1002/ppul.25370>.
 14. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Даниэл-Абу М.И., Карпенко М.А. Рентгенодиагностика бронхолегочной дисплазии: обзорная рентгенография грудной клетки. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):39–49. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-39-49>.
 15. Давыдова И.В. Современные возможности прогнозирования формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Доктор.Ру*. 2025;24(3):76–79. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2025-24-3-76-79>.
 16. Шестак Е.В., Старков В.Ю., Макаров В.С., Додров Д.С., Светлакова Д.В., Адылов Т.С., Евдокимова М.В. Анализ динамики ультразвуковой картины легких новорожденных в ходе ингаляционной профилактики бронхолегочной дисплазии препаратом сурфактанта: пилотное проспективное клиническое исследование. *Медицинский совет*. 2025;(4):124–134. <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>.
 17. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Рюмин В.Е. Клинико-иммунологические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей с экстремально низкой массой тела. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):106–114. <https://doi.org/10.17116/repro20228011106>.
 18. Хиштилова П.Б., Сергиенко Д.Ф. Влияние различных факторов на формирование исходов бронхолегочной дисплазии у детей. *Фарматека*. 2021;(1):86–90. <https://doi.org/10.18565/pharmateca>.
 19. Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Демченко В.И., Киршина И.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов как фактор риска развития радикально-индуцированных повреждений у недоношенных новорожденных. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25732> (дата обращения: 05.12.2025).
 20. Hurskainen M., Mižiková I., Cook D.P., Andersson N., Cyr-Depauw C., Lesage F. et al. Single cell transcriptomic analysis of murine lung development on hyperoxia-induced damage. *Nat Commun*. 2021;12(1):1565. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21865-2>.
 21. Cyr-Depauw C., Hurskainen M., Vadivel A., Mižiková I., Lesage F., Thébaud B. Characterization of the innate immune response in a novel murine model mimicking bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021;89(4):803–813. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0967-6>.
 22. Heydarian M., Schulz C., Stoeger T., Hilgendorff A. Association of immune cell recruitment and BPD development. *Mol Cell Pediatr*. 2022;9(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00148-w>.
 23. Riccetti M.R., Ushakumary M.G., Waltamath M. et al. Maladaptive functional changes in alveolar fibroblasts due to perinatal hyperoxia impair epithelial differentiation. *JCI Insight*. 2022;7(5):e152404. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152404>.
 24. He Y., Li D., Zhang M. et al. Bioinformatic analysis reveals the relationship between macrophage infiltration and Cybb downregulation in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia. *Sci Rep*. 2024;14(1):20089. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70877-7>.
 25. Aslan M., Gokce I.K., Turgut H., Tekin S., Cetin Taslidere A., Deveci M.F. et al. Molsidomine decreases hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2023;94(4):1341–1348. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02643-w>.
 26. Weng W., Wang X., Cui Y. Artesunate alleviates chronic hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia by suppressing NF-κB pathway in neonatal mice. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2024;27(18):2681–2690. <https://doi.org/10.2174/0113862073246710231002042239>.
 27. Xiong J., Ai Q., Bao L., Gan Y., Dai X., Han M., Shi Y. Dose-dependent effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment in hyperoxia-induced lung injury of neonatal rats. *Front Pediatr*. 2023;11:1111829. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1111829>.
 28. Twisselmann N., Pagel J., Künstner A., Weckmann M., Hartz A., Glaser K. et al. Hyperoxia/Hypoxia exposure primes a sustained pro-inflammatory profile of preterm infant macrophages upon LPS stimulation. *Front Immunol*.

- nol.* 2021;12:762789. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.762789>.
29. Ren X., Ustiyani V., Guo M., Wang G., Bolte C., Zhang Y. et al. Postnatal alveologenesis depends on FOXF1 signaling in c-KIT+ endothelial progenitor cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1164–1176. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2312OC>.
30. Revhaug C., Bik-Multanowski M., Zasada M., Rognlien A.G.W., Günther C.C., Książek T. et al. Immune system regulation affected by a murine experimental model of bronchopulmonary dysplasia: genomic and epigenetic findings. *Neonatology.* 2019;116(3):269–277. <https://doi.org/10.1159/000501461>.
31. Chen C.M., Liu Y.C., Chen Y.J., Chou H.C. Genome-wide analysis of DNA methylation in hyperoxia-exposed newborn rat lung. *Lung.* 2017;195(5):661–669. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0036-z>.
32. Kicinski P., Malachowska B., Wyka K., Gach A., Jakubowski L., Gulczynska E. The level of extracellular superoxide dismutase in the first week of life in very and extremely low birth weight infants and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2019;47(6):671–676. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0418>.
33. Shahzad T., Dong Y., Behnke N.K., Brandner J., Hilgendorff A., Chao C.M. et al. Anti-CCL2 therapy reduces oxygen toxicity to the immature lung. *Cell Death Discov.* 2024; 10(1):311. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02073-5>.
34. Troise D., Infante B., Mercuri S., Netti G.S., Ranieri E., Gesualdo L., Stallone G., Pontrelli P. Hypoxic state of cells and immunosenescence: a focus on the role of the HIF signaling pathway. *Biomedicines.* 2023;11(8):2163. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082163>.
35. Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children (Basel).* 2020;7(8):100. <https://doi.org/10.3390/children7080100>.
36. Hirani D., Alvira C.M., Danopoulos S., Milla C., Donato M., Tian L. et al. Macrophage-derived IL-6 trans-signalling as a novel target in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2002248. <https://doi.org/10.1183/13993003.02248-2020>.
37. Leek C., Cantu A., Sonti S., Gutierrez M.C., Eldredge L., Sajti E. et al. Role of sex as a biological variable in neonatal alveolar macrophages. *Redox Biol.* 2024;75:103296. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103296>.
38. Aegerter H., Lambrecht B.N., Jakubzick C.V. Biology of lung macrophages in health and disease. *Immunity.* 2022;55(9):1564–1580. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.010>.
39. Dreschers S., Ohl K., Schulte N., Tenbrock K., Orlikowsky T.W. Impaired functional capacity of polarised neonatal macrophages. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56928-4>.
40. Windhorst A.C., Heydarian M., Schwarz M., Oak P., Förster K., Frankenberger M. et al. Monocyte signature as a predictor of chronic lung disease in the preterm infant. *Front Immunol.* 2023;14:1112608. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1112608>. Erratum in: *Front Immunol.* 2023;14:1209992. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1209992>.
41. Eldredge L.C., Creasy R.S., Presnell S., Debley J.S., Juul S.E., Mayock D.E., Ziegler S.F. Infants with evolving bronchopulmonary dysplasia demonstrate monocyte-specific expression of IL-1 in tracheal aspirates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317(1):L49–L56. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00060.2019>.
42. Eldredge L.C., Creasy R.S., Tanaka S., Lai J-F, Ziegler S.F. Imbalance of Ly-6C(hi) and Ly-6C(lo) monocytes/macrophages worsens hyperoxia-induced lung injury and is rescued by IFN- γ . *J Immunol.* 2019;202(9):2772–81. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801374>.
43. Misharin A.V., Morales-Nebreda L., Reyfman P.A., Cuda C.M., Walter J.M., McQuattie-Pimentel A.C. et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med.* 2017;214(8):2387–404. <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>.
44. Lingappan K., Savani R.C. The Wnt signaling pathway and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1174–1176. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0277ED>.
45. Yao H., Wallace J., Peterson A.L., Scaffa A., Rizal S., Hegarty K. et al. Timing and cell specificity of senescence drives postnatal lung development and injury. *Nat Commun.* 2023;14(1):273. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35985-4>.
46. Travaglini K.J., Nabhan A.N., Penland L., Sinha R., Gillich A., Sit R.V. et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. *Nature.* 2020;587:619–25. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2922-4>.
47. Kang I., Bucala R. The immunobiology of MIF: Function, genetics and prospects for precision medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(7):427–437. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0238-2>.
48. Kračun D., Lopes L.R., Cifuentes-Pagano E., Pagano P.J. NADPH oxidases: redox regulation of cell homeostasis and disease. *Physiol Rev.* 2025;105(3):1291–1428. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2023>.
49. Bhattacharya S. et al. Macrophage NOX2 NADPH oxidase maintains alveolar homeostasis in mice. *Blood.* 2022;139(19):2855–2870. <https://doi.org/10.1182/blood.2021015365>.

50. Potera R.M. et al. Alveolar macrophage chemokine secretion mediates neutrophilic lung injury in Nox2-deficient mice. *Inflammation*. 2019;42(1):185–198. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0883-7>.
51. Monjarret B., Shour S., Benyoucef A. et al. NOX2 deficiency enhances priming and activation of the NLRP3 inflammasome. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;S0091-6749(23)01242-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.030>.
52. Bain C.C., Gibson D.A., Steers N.J., Boufe A., Louwe P.A., Doherty C. et al. Rate of replenishment and microenvironment contribute to the sexually dimorphic phenotype and function of peritoneal macrophages. *Sci Immunol*. 2020;5(48): eabc4466. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc4466>.
53. Dolfi B., Gallerand A., Firulyova M.M., Xu Y., Merlin J., Dumont A. et al. Unravelling the sex-specific diversity and functions of adrenal gland macrophages. *Cell Rep*. 2022;39(11):110949 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110949>.
54. Ghelfi E., Karaaslan C., Berkelhamer S., Akar S., Kozakewich H., Cataltepe S. Fatty acid-binding proteins and peribronchial angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(3):550–556. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0376OC>.
55. Meyers A.K., Wang Z., Han W., Zhao Q., Zabalawi M., Duan L. et al. Pyruvate dehydrogenase kinase supports macrophage NLRP3 inflammasome activation during acute inflammation. *Cell Rep*. 2023;42(11):111941. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111941>.
56. Li C., Liu C., Zhang J., Lu Y., Jiang B., Xiong H., Li C. Pyruvate dehydrogenase kinase regulates macrophage polarization in metabolic and inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1296687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296687>.
57. Morse C., Tabib T., Sembrat J., Buschur K.L., Bitar H.T., Valenzi E. et al. Proliferating SPP1/MERTK-expressing macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1802441. <https://doi.org/10.1183/13993003.02441-2018>.
58. Kirkby M., Enosi Tuipulotu D., Feng S., Lo Pilato J., Man S.M. Guanylate-binding proteins: mechanisms of pattern recognition and antimicrobial functions. *Trends Biochem Sci*. 2023;48(10):883–893. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.07.002>.
59. Zhang Z., Yu H., Wang Q., Ding Y., Wang Z., Zhao S., Bian T. A macrophage-related gene signature for identifying COPD based on bioinformatics and ex vivo experiments. *J Inflamm Res*. 2023;16:5647–5665. <https://doi.org/10.2147/JIR.S438308>.
60. Tosiek M.J., Groesser K., Pekcec A., Zwirak M., Murugesan G., Borges E. Activation of the innate immune checkpoint CLEC5A on myeloid cells in the absence of danger signals modulates macrophages' function but does not trigger the adaptive T cell immune response. *J Immunol Res*. 2022;2022:9926305. <https://doi.org/10.1155/2022/9926305>.
61. Sahoo D., Zaramela L.S., Hernandez G.E., Mai U., Taheri S., Dang D. et al. Transcriptional profiling of lung macrophages identifies a predictive signature for inflammatory lung disease in preterm infants. *Commun Biol*. 2020;3(1):259. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0985-2>.

REFERENCES

1. Bronchopulmonary dysplasia. Ovsyannikov D.Yu., Gepp N.A., Malakhov A.B., Degtyarev D.N., eds. Moscow; 2020. URL: https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/BLD-Klin_Rukovod_2020_Nestle_BLOK_NEW.pdf (accessed: 05.12.2025). (In Russ.).
2. Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: natural development, outcomes and control. *Pediatrica*. 2011;90(1):141–150. (In Russ.).
3. Davydova I.V., Fisenko A.P., Pozharischenskaya V.K., Kazakova K.A., Basargina E.Yu., Bondar V.A. A new form of bronchopulmonary dysplasia: current realias. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):6–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-6-9>.
4. Harris C., Greenough A. The prevention and management strategies for neonatal chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(2):143–154. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2183842>.
5. Sillers L., Alexiou S., Jensen E.A. Lifelong pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(2):252–260. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000884>.
6. Ovsyannikov D.Yu., Keshishyan E.S., Krsheminskaya I.V., Bystrova O.V. Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in the Russian Federation. Are the data real? *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(3):34–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-3-34-38>.
7. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357–368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>.
8. Humayun J., Löfqvist C., Ley D., Hellström A., Gyllenstein H. Systematic review of the healthcare cost of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ Open*. 2021;11(8): e045729. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045729>.
9. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Y. Clinical and structural-functional respiratory consequences of a bronchopulmonary dysplasia at children, adolescents and young adults. *Therapy*. 2019;5(5):86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.5.86-96>.

10. DeMauro S.B. Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(11):3509–3517. <https://doi.org/10.1002/ppul.25381>.
11. Harris C., Morris S., Lunt A., Peacock J., Greenough A. Influence of bronchopulmonary dysplasia on lung function in adolescents who were born extremely prematurely. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(12):3151–3157. <https://doi.org/10.1002/ppul.26151>.
12. Harris C., Lunt A., Bisquera A., Peacock J., Greenough A. Lung function and exercise capacity in prematurely born young people. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(9):2289–2295. <https://doi.org/10.1002/ppul.24918>.
13. Yallapragada S.G., Savani R.C., Goss K.N. Cardiovascular impact and sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(11):3453–3463. <https://doi.org/10.1002/ppul.25370>.
14. Ovsyannikov D.Yu., Krsheminskaya I.V., Daniel-Abu M.I., Karpenko M.A. Radiodiagnosis in bronchopulmonary dysplasia: projection radiograph of the chest. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2020;8(3):39–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-39-49>.
15. Davydova I.V. Current possibilities of predicting the development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Doctor.Ru.* 2025;24(3):76–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2025-24-3-76-79>.
16. Shestak E.V., Starkov V.Y., Makarov V.S., Dodrov D.S., Svetlakova D.V., Adylov T.S., Evdokimova M.V. Analysis of the dynamics of the ultrasound picture of the lungs of newborns during inhalation prophylaxis of bronchopulmonary dysplasia with the surfactant drug: Pilot prospective clinical study. *Medical Council.* 2025;(4):124–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>.
17. Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S., Remizova I.I., Ryumin V.E.. Clinical and immunological risk factors for the formation of severe broncho-pulmonary dysplasia in children with extremely low body weight. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(1):106–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202228011106>.
18. Khishtilova P.B., Sergienko D.F. Influence of various factors on the formation of outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children. *Farmateka.* 2021;(1):86–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka>.
19. Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya H.A., Demchenko V.I., Kirshina I.A. Polymorphism of genes of antioxidative enzymes as a risk factor of development of the radical induced damages in premature newborns. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25732> (accessed: 05.12.2025). (In Russ.).
20. Hurskainen M., Mižiková I., Cook D.P., Andersson N., Cyr-Depauw C., Lesage F. et al. Single cell transcriptomic analysis of murine lung development on hyperoxia-induced damage. *Nat Commun.* 2021;12(1):1565. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21865-2>.
21. Cyr-Depauw C., Hurskainen M., Vadivel A., Mižiková I., Lesage F., Thébaud B. Characterization of the innate immune response in a novel murine model mimicking bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021;89(4):803–813. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0967-6>.
22. Heydarian M., Schulz C., Stoeger T., Hilgendorff A. Association of immune cell recruitment and BPD development. *Mol Cell Pediatr.* 2022;9(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00148-w>.
23. Riccetti M.R., Ushakumary M.G., Waltamath M. et al. Maladaptive functional changes in alveolar fibroblasts due to perinatal hyperoxia impair epithelial differentiation. *JCI Insight.* 2022;7(5): e152404. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152404>.
24. He Y., Li D., Zhang M. et al. Bioinformatic analysis reveals the relationship between macrophage infiltration and Cybb downregulation in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia. *Sci Rep.* 2024;14(1):20089. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70877-7>.
25. Aslan M., Gokce I.K., Turgut H., Tekin S., Cetin Taslidere A., Deveci M.F. et al. Molsidomine decreases hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Pediatr Res.* 2023;94(4):1341–1348. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02643-w>.
26. Weng W., Wang X., Cui Y. Artesunate alleviates chronic hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia by suppressing NF-κB pathway in neonatal mice. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2024;27(18):2681–2690. <https://doi.org/10.2174/0113862073246710231002042239>.
27. Xiong J., Ai Q., Bao L., Gan Y., Dai X., Han M., Shi Y. Dose-dependent effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment in hyperoxia-induced lung injury of neonatal rats. *Front Pediatr.* 2023;11:1111829. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1111829>.
28. Twisselmann N., Pagel J., Künstner A., Weckmann M., Hartz A., Glaser K. et al. Hyperoxia/Hypoxia exposure primes a sustained pro-inflammatory profile of preterm infant macrophages upon LPS stimulation. *Front Immunol.* 2021;12:762789. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.762789>.
29. Ren X., Ustiyan V., Guo M., Wang G., Bolte C., Zhang Y. et al. Postnatal alveologenesis depends on FOXF1 signaling in c-KIT+ endothelial progenitor cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1164–1176. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-23120C>.
30. Revhaug C., Bik-Multanowski M., Zasada M., Rognlien A.G.W., Günther C.C., Książek T. et al. Immune system regulation affected by a murine experimental model of bronchopulmonary dysplasia: genomic and epigenetic

- findings. *Neonatology*. 2019;116(3):269–277. <https://doi.org/10.1159/000501461>.
31. Chen C.M., Liu Y.C., Chen Y.J., Chou H.C. Genome-wide analysis of DNA methylation in hyperoxia-exposed newborn rat lung. *Lung*. 2017;195(5):661–669. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0036-z>.
 32. Kicinski P., Malachowska B., Wyka K., Gach A., Jakubowski L., Gulczynska E. The level of extracellular superoxide dismutase in the first week of life in very and extremely low birth weight infants and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2019;47(6):671–676. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0418>.
 33. Shahzad T., Dong Y., Behnke N.K., Brandner J., Hilgenhorff A., Chao C.M. et al. Anti-CCL2 therapy reduces oxygen toxicity to the immature lung. *Cell Death Discov*. 2024;10(1):311. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02073-5>.
 34. Troise D., Infante B., Mercuri S., Netti G.S., Ranieri E., Gesualdo L., Stallone G., Pontrelli P. Hypoxic state of cells and immunosenescence: a focus on the role of the HIF signaling pathway. *Biomedicines*. 2023;11(8):2163. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082163>.
 35. Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children (Basel)*. 2020;7(8):100. <https://doi.org/10.3390/children7080100>.
 36. Hirani D., Alvira C.M., Danopoulos S., Milla C., Donato M., Tian L. et al. Macrophage-derived IL-6 trans-signalling as a novel target in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2022;59(2):2002248. <https://doi.org/10.1183/13993003.02248-2020>.
 37. Leek C., Cantu A., Sonti S., Gutierrez M.C., Eldredge L., Sajti E. et al. Role of sex as a biological variable in neonatal alveolar macrophages. *Redox Biol*. 2024;75:103296. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103296>.
 38. Aegerter H., Lambrecht B.N., Jakubzick C.V. Biology of lung macrophages in health and disease. *Immunity*. 2022;55(9):1564–1580. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.010>.
 39. Dreschers S., Ohl K., Schulte N., Tenbrock K., Orlikowsky T.W. Impaired functional capacity of polarised neonatal macrophages. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56928-4>.
 40. Windhorst A.C., Heydarian M., Schwarz M., Oak P., Förster K., Frankenberger M. et al. Monocyte signature as a predictor of chronic lung disease in the preterm infant. *Front Immunol*. 2023;14:1112608. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1112608>. Erratum in: *Front Immunol*. 2023;14:1209992. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1209992>.
 41. Eldredge L.C., Creasy R.S., Presnell S., Debley J.S., Juul S.E., Mayock D.E., Ziegler S.F. Infants with evolving bronchopulmonary dysplasia demonstrate monocyte-specific expression of IL-1 in tracheal aspirates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;317(1):L49–L56. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00060.2019>.
 42. Eldredge L.C., Creasy R.S., Tanaka S., Lai J-F, Ziegler S.F. Imbalance of Ly-6C(hi) and Ly-6C(lo) monocytes/macrophages worsens hyperoxia-induced lung injury and is rescued by IFN- γ . *J Immunol*. 2019;202(9):2772–81. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801374>.
 43. Misharin A.V., Morales-Nebreda L., Reyfman P.A., Cuda C.M., Walter J.M., McQuattie-Pimentel A.C. et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med*. 2017;214(8):2387–2404. <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>.
 44. Lingappan K., Savani R.C. The Wnt signaling pathway and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1174–1176. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0277ED>.
 45. Yao H., Wallace J., Peterson A.L., Scaffa A., Rizal S., Hegarty K. et al. Timing and cell specificity of senescence drives postnatal lung development and injury. *Nat Commun*. 2023;14(1):273. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35985-4>.
 46. Travaglini K.J., Nabhan A.N., Penland L., Sinha R., Gillich A., Sit R.V. et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. *Nature*. 2020;587:619–625. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2922-4>.
 47. Kang I., Bucala R. The immunobiology of MIF: Function, genetics and prospects for precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(7):427–437. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0238-2>.
 48. Kračun D., Lopes L.R., Cifuentes-Pagano E., Pagano P.J. NADPH oxidases: redox regulation of cell homeostasis and disease. *Physiol Rev*. 2025;105(3):1291–1428. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2023>.
 49. Bhattacharya S. et al. Macrophage NOX2 NADPH oxidase maintains alveolar homeostasis in mice. *Blood*. 2022;139(19):2855–2870. <https://doi.org/10.1182/blood.2021015365>.
 50. Potera R.M. et al. Alveolar macrophage chemokine secretion mediates neutrophilic lung injury in Nox2-deficient mice. *Inflammation*. 2019;42(1):185–198. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0883-7>.
 51. Monjarret B., Shour S., Benyoucef A. et al. NOX2 deficiency enhances priming and activation of the NLRP3 inflammasome. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;S0091-6749(23)01242-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.030>.
 52. Bain C.C., Gibson D.A., Steers N.J., Boufe A., Louwe P.A., Doherty C. et al. Rate of replenishment and microenvironment contribute to the sexually dimorphic phenotype and function of peritoneal macrophages. *Sci Immunol*.

- 2020;5(48): eabc4466. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc4466>.
53. Dolfi B., Gallerand A., Firulyova M.M., Xu Y., Merlin J., Dumont A. et al. Unravelling the sex-specific diversity and functions of adrenal gland macrophages. *Cell Rep.* 2022;39(11):110949 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110949>.
 54. Ghelfi E., Karaaslan C., Berkelhamer S., Akar S., Kozakewich H., Cataltepe S. Fatty acid-binding proteins and peribronchial angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(3):550–556. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0376OC>.
 55. Meyers A.K., Wang Z., Han W., Zhao Q., Zabalawi M., Duan L. et al. Pyruvate dehydrogenase kinase supports macrophage NLRP3 inflammasome activation during acute inflammation. *Cell Rep.* 2023;42(11):111941. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111941>.
 56. Li C., Liu C., Zhang J., Lu Y., Jiang B., Xiong H., Li C. Pyruvate dehydrogenase kinase regulates macrophage polarization in metabolic and inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1296687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296687>.
 57. Morse C., Tabib T., Sembrat J., Buschur K.L., Bittar H.T., Valenzi E. et al. Proliferating SPP1/MERTK-expressing macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1802441. <https://doi.org/10.1183/13993003.02441-2018>.
 58. Kirkby M., Enosi Tuipulotu D., Feng S., Lo Pilato J., Man S.M. Guanylate-binding proteins: mechanisms of pattern recognition and antimicrobial functions. *Trends Biochem Sci.* 2023;48(10):883–893. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.07.002>.
 59. Zhang Z., Yu H., Wang Q., Ding Y., Wang Z., Zhao S., Bian T. A macrophage-related gene signature for identifying COPD based on bioinformatics and ex vivo experiments. *J Inflamm Res.* 2023;16:5647–5665. <https://doi.org/10.2147/JIR.S438308>.
 60. Tosiek M.J., Groesser K., Pekcec A., Zwirek M., Murugesan G., Borges E. Activation of the innate immune checkpoint CLEC5A on myeloid cells in the absence of danger signals modulates macrophages' function but does not trigger the adaptive T cell immune response. *J Immunol Res.* 2022;2022:9926305. <https://doi.org/10.1155/2022/9926305>.
 61. Sahoo D., Zaramela L.S., Hernandez G.E., Mai U., Taheri S., Dang D. et al. Transcriptional profiling of lung macrophages identifies a predictive signature for inflammatory lung disease in preterm infants. *Commun Biol.* 2020;3(1):259. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0985-2>.

Об авторах

✉ **Елена Владимировна Лошкова** — д.м.н., доцент, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; SPIN: 9242-5976

Виктор Александрович Желев — д.м.н., профессор, заведующий, кафедра госпитальной педиатрии. E-mail: dozd5@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; SPIN: 2088-2865

Галина Николаевна Янкина — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии. E-mail: gal.happy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>; SPIN: 1332-1262

Евгений Викторович Михалев — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии. E-mail: mikhalev-ev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4439-151X>; SPIN: 7650-2279

Александр Владимирович Будкин — врач-педиатр паллиативного отделения. E-mail: pyos13@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>

Алла Александровна Терентьева — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии. E-mail: kira-terenteva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3241-282X>; SPIN: 1392-5370

Authors' info

✉ **Elena V. Loshkova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a Course in Childhood Diseases, Faculty of General Medicine, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Cystic Fibrosis Clinical Research Department, N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center. E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; SPIN: 9242-5976

Victor A. Zhelev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. E-mail: dozd5@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; SPIN: 2088-2865

Galina N. Yankina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics. E-mail: gal.happy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>; SPIN: 1332-1262

Evgenii V. Mikhalev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics. E-mail: mikhalev-ev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4439-151X>; SPIN: 7650-2279

Alexander V. Budkin — doctor-pediatrician, Palliative Department. E-mail: pyos13@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>

Alla A. Terentyeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. E-mail: kira-terenteva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3241-282X>; SPIN: 1392-5370

Об авторах

Татьяна Сергеевна Люлька — клинический ординатор 2-го года обучения по специальности «Неонатология». E-mail: tan.lul1999@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>

Иван Владимирович Дорошенко — ординатор 2-го года обучения по специальности «Педиатрия». E-mail: vanyadoro2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

Юлия Сергеевна Рафикова — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии. E-mail: rafikova411@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>; SPIN: 7390-0931

Елена Владимировна Голикова — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии. E-mail: golikova1504@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; SPIN: 7136-8910

Мargarita Валерьевна Ребриенко — ординатор 2-го года обучения по специальности «Педиатрия». <https://orcid.org/0000-0003-2302-4446>

Марина Витальевна Федосова — студентка 5-го курса педиатрического факультета. E-mail: fvmarr21@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-5732-9823>

Анастасия Дмитриевна Попова — студентка 5-го курса педиатрического факультета. E-mail: npd19072003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4065-074X>

Анастасия Анатольевна Хаткевич — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии; ассистент, кафедра педиатрии с курсом детской эндокринологии. <https://orcid.org/0009-0006-7891-6985>

Authors' info

Tatiana S. Liulka — 2nd year Resident in the specialty "Neonatology". E-mail: tan.lul1999@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>

Ivan V. Doroshenko — 2nd year resident in the specialty "Pediatrics". E-mail: vanyadoro2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

Yuliya S. Rafikova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. E-mail: rafikova411@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>; SPIN: 7390-0931

Elena V. Golikova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. E-mail: golikova1504@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; SPIN: 7136-8910

Margarita V. Rebrienko — 2nd year resident in the specialty "Pediatrics". <https://orcid.org/0000-0003-2302-4446>

Marina V. Fedosova — 5th-year student, Faculty of Pediatrics. E-mail: fvmarr21@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-5732-9823>

Anastasia D. Popova — 5th-year student, Faculty of Pediatrics. E-mail: npd19072003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4065-074X>

Anastasiya A. Khatkevich — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics; Assistant Professor, Department of Pediatrics with a course in Pediatric Endocrinology. <https://orcid.org/0009-0006-7891-6985>