

С. Н. Козарезов

Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (часть 2)

Белорусский государственный медицинский университет

Данный обзор литературы посвящен актуальной проблеме детской пульмонологии – бронхолегочной дисплазии. Освещены вопросы, касающиеся патогенетических механизмов развития заболевания. Особое внимание уделено роли воспаления и оксидантного стресса в формировании данной патологии.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, патогенез, воспаление, оксидантный стресс.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) в настоящее время рассматривается как мультифакториальное заболевание. Факторы, лежащие в основе его развития (оксидантный стресс, ИВЛ, недоношенность, инфекция, недостаточное питание, дефицит витамина А, генетическая предрасположенность и др.) действуют кумулятивно и синергично, приводя к воспалению и повреждению ткани легких, что в конечном счете нарушает процесс физиологического их развития.

Механизмы патогенеза БЛД гетерогенны, а этиологические факторы имеют разное значение в различные возрастные периоды и отличаются в зависимости от срока гестации [25]. Первоначально на протяжении длительного периода времени решающим фактором в развитии данной патологии считалась токсичность кислорода (O₂). Недоношенные дети имеют недоразвитую систему антиоксидантной защиты (АОЗ) и повышенный риск повреждения активными формами кислорода (АФК) [19]. Опосредованная свободными радикалами оксидация белков была обнаружена в трахеальных аспиратах детей впоследствии развивших БЛД уже на 1-6 дни лечения кислородом, что сопровождалось повышением активности процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) с максимальным ее значением к 5 дню жизни [42]. Повреждение, опосредуемое искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), также играет важную роль в патогенезе данного заболевания. Интерстициальная легочная эмфизема является результатом баротравмы и ассоциируется с высоким риском развития БЛД [11]. Тем не менее, токсичность O₂ в экспериментальных исследованиях на животных вызывает более значительные функциональные, воспалительные и гистологические изменения ткани легких [14].

Таким образом, легкие недоношенного ребенка с респираторным дистресс-синдромом (РДС) обычно подвержены двум негативным воздействиям: оксидантному стрессу (ОС) и ИВЛ, которые часто рассматриваются как основные в развитии БЛД, не исключая возможности воздействия и других немаловажных факторов [2].

Факторы, приводящие к повреждению ткани легких.

Недоношенность. Незрелость легких – один из важнейших факторов в этиопатогенезе заболевания. Система АОЗ развивается в третьем триместре беременности и, таким образом, активность антиоксидантных ферментов является относительно недостаточной у недоношенных детей. Кроме того, данная группа пациентов имеет дефицит антипротеаз и относительную адренокортикальную недостаточность, которая может потенцировать негативные эффекты воспаления [4, 45]. Эти особенности являются основными в понимании того, почему так трудно контролировать воспалительный процесс у данной категории больных. Более того, регуляция репаративных процессов неполноценна, что приводит к фиброзированию пораженных участков легких. Однако до сих пор остается неясно, каким образом незрелость легких влияет на процесс «повреждение – репарация», результатом которого являются необратимые изменения в легких [9].

Оксидантный стресс. Индуцированное кислородом повреждение легких возникает опосредованно через гиперпродукцию токсических радикалов. Известно, ОС обусловлен дисбалансом в системе «оксиданты – антиоксиданты», выражающимся в относительном избытке АФК в сочетании с недостаточной эффективностью системы АОЗ. Особенностью ОС при БЛД является то, что АФК генерируются как за счет использования высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси при ИВЛ, так и за счет их образования клетками, участвующими в процессе воспаления. Считают, что ОС, как правило, возникает после родов, однако также доказано его негативное влияние на плод в случае болезни матери во время беременности [6].

Известно, что внутриклеточные и внеклеточные антиоксиданты экспрессированы на относительно низком уровне в легких человека и не могут адекватно активироваться под воздействием агрессивных воздействий. Следует отметить, что недоношенные дети особенно чувствительны к ОС из-за относительного дефицита в системе АОЗ и чрезмерного количества АФК (даже концентрация кислорода в воздухе является для них супрафизиологичной) [6, 19]. Кроме того, недоношенные дети дефицитны в отношении веществ, обладающих антиоксидантной активностью (витамины А, Е и церулоплазмин), и некоторых эссенциальных микроэлементов (Cu, Zn, Se, Fe), являющихся кофакторами синтеза и активности многих компонентов системы АОЗ [28]. Однако некоторые исследователи обнаружили нормальную или увеличенную экспрессию Mn СОД и активность внеклеточной СОД в ткани легких детей с РДС, впоследствии развивших БЛД [29]. Показано, что ОС непосредственно вовлечен в патогенез этого заболевания, что подтверждают исследования Chang L. et al. 2003. У экспериментальных моделей животных (гестационный возраст 140 дней), получавших 100% кислород в течение 10 суток, обнаружены схожие с БЛД клинические черты и морфологические изменения в легких (ателектазы, воспаление, фиброз, нарушение процесса альвеологенеза). Применение металлопорфирина АЕОЛ 10113, обладающего выраженной антиоксидантной активностью (способен обезвреживать супероксидный и гидроксильный

радикалы, пероксинитрит, перекиси водорода и липидов) у животных практически нивелировало эти изменения. Авторы предположили, что применение данного препарата приводит к снижению транскрипции ядерного фактора κB (NF κB) и синтеза провоспалительных цитокинов [8]. Это исследование доказывает предположение о том, что сам по себе экзогенный O_2 посредством генерации АФК, которые превосходят возможности системы АОЗ по их нейтрализации, может вызывать многие или все патологические изменения характерные для «тяжелой» или «классической» БЛД, впервые описанной Northway et al. в 1967 году. Экспериментальные исследования, проведенные другой группой авторов, продемонстрировали иную модель, сопоставимую с «новой» или «легкой» БЛД, которая развивается у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. В этой модели животные (срок гестации 125 дней) находились на ИВЛ с FiO_2 необходимым для поддержания нормальных значений газового состава крови и имели сходные с БЛД морфологические изменения (основным было задержка альвеолярного развития, а не фиброз и повреждение дистальных дыхательных путей) [10]. Результаты данного исследования подтверждают, что не только токсичность O_2 вызывает задержку развития легких, хотя и вносит существенный вклад посредством инициации ОС, который легко возникает у недоношенных из-за незрелости системы АОЗ [41].

АФК вызывают значительное повреждение ткани легкого как за счет нарушения функционирования различных ферментных систем, инактивации ингибиторов протеаз, угнетения синтеза ДНК и сурфактанта, инициации ПОЛ, так и за счет их прямого и опосредованного через продукты ПОЛ хемоаттрактантного действия по отношению к клеткам воспаления [12, 17, 37, 40]. Во-первых, ПОЛ приводит к увеличению проницаемости липидного бислоя мембран, что обуславливает разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, следствием которого является энергетическое голодание клеток и их гибель. Во-вторых, ПОЛ приводит к уменьшению стабильности липидного бислоя мембраны, что может привести к ее электрическому пробое собственным мембранным потенциалом и к полной потере ее барьерных свойств. Оксиданты активируют NF κB , который в свою очередь активирует гены, ответственные за синтез IL-1 β , IL-8, ФНО- α и других провоспалительных цитокинов, что приводит к привлечению нейтрофилов и эскалации генерации АФК [26]. Последние стимулируют высвобождение матриксных металлопротеиназ и повышают коллагеназную активность, что ведет к разрушению компонентов эстрацеллюлярного матрикса [39]. Одним из основных ростовых факторов, приводящих к фиброзированию ткани легкого, является трансформирующий фактор роста β (TGF- β), содержание которого в легких детей с БЛД повышено. Важно, что в неактивном состоянии этот фактор присутствует в достаточных количествах в ткани легких здоровых людей и способен активироваться свободными радикалами. Таким образом, АФК играют важную роль в инициации процессов фиброгенеза за счет активации TGF- β .

Помимо изложенного выше они также ответственны за развитие бронхоспазма и вазоконстрикции, повышение проницаемости эпителия и эндотелия, усиление секреции слизи в дыхательных путях (ДП).

Другими потенциально негативными эффектами АФК являются нарушение реактивности сосудов легких, приводящее к усилению внутрилегочного шунтирования деоксигенированной крови, и замедление клиренса вазоактивных соединений (серотонин, норэпинефрин, эйкозаноиды и др.). Это способствует усилению нарушения функции легких у пациентов группы риска по развитию БЛД [12].

Все вышеизложенное отражает разнообразие механизмов, посредством которых ОС ведет к повреждению легочной ткани, что обуславливает увеличение продолжительности и ужесточение параметров ИВЛ, а также вынуждает практического доктора повышать концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, что замыкает порочный круг патогенеза данного заболевания.

ИВЛ. Установлено, что ИВЛ обусловленное повреждение ткани легкого реализуется посредством двух основных механизмов: альвеолярной нестабильности, приводящей к ателектазированию (ателектотравма), и регионарного перерастяжения альвеол и дыхательных путей (баротравма и волюмтравма).

Так, ателектотравма возникает за счет повторяющихся циклов спадания и раздувания альвеол в процессе ИВЛ. Появление невентилируемых и неперфузируемых участков (ателектазов) является не только последствием, но и причиной повреждения легких. Некоторые авторы считают, что стратегии ИВЛ, предполагающие использование низкого положительного давления конца выдоха (ПДКВ), ассоциируются с более выраженным повреждением ткани легких и меньшей эффективностью терапии препаратами экзогенного сурфактанта. Адекватное ПДКВ приводит к повышению функциональной остаточной емкости, и, таким образом, легкие становятся более защищенными от ателектотравмы, что ведет к использованию более низких FiO_2 и, следовательно, меньшему их повреждению [9, 24].

Волюмтравма является результатом перерастяжения структур легкого, обусловленного использованием неадекватно большого дыхательного объема в процессе ИВЛ. Повреждение легких возникает из-за «растяжения» альвеол, дыхательных путей, базальной мембраны и эндотелия капилляров. Проницаемость капилляров повышается, что вызывает диффузию жидкости, белка, клеток крови сначала в интерстиций, а потом и в альвеолярное пространство. Это ведет к отеку и воспалению ткани легкого. Кроме того, повреждение альвеолокапиллярного барьера приводит к попаданию медиаторов воспаления и инфекционных агентов в кровяное русло с исходом в системный воспалительный ответ и поражению других систем организма. [24].

Не меньшее значение в формировании БЛД придается баротравме. Хотя результаты некоторых экспериментальных исследований, проведенных на

животных, указывают на меньшую повреждающую ее способность при ИВЛ по сравнению с неадекватно большим дыхательным объемом [9, 23, 24].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что использование недостаточного ПДКВ (предрасполагает к ателектотравме) и неадекватно большого дыхательного объема является основной причиной повреждения легких при ИВЛ.

Инфекция. Известно, что пренатальное или постнатальное инфицирование способствует развитию БЛД, так как обуславливает выработку медиаторов и приток клеток воспаления в ткань легких. Различные инфекции (ЦМВ, *U. Urealyticum* и др.) повышают риск развития БЛД. Результаты исследований показали, что *U. Urealyticum* имеет важное значение в патогенезе данной патологии у детей с массой тела при рождении <1250 гр. [43]. Помимо постнатальной инфекции, хориоамнионит может играть ключевую роль в развитии воспалительного ответа у плода, что может привести к еще более раннему повреждению легких и служить дальнейшим субстратом для развития БЛД [24, 44]. В дополнении к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов инфекционное поражение легких, врожденное или нозокомиальное, может увеличивать потребность в ИВЛ, что является причиной дальнейшего их повреждения [9, 24, 32].

Генетические факторы. Возможно, существует наследственная предрасположенность к развитию БЛД, но механизм ее реализации еще не до конца освещен и может быть связан с процессом репарации легких (повышенная или сниженная активность процессов реконструкции нормальной ткани легкого или пролиферация фибробластов с исходом в фиброз). В последние годы было установлено, что гены, регулирующие рост и развитие легких, подвержены влиянию медиаторов воспаления (TGF- β и др.). Скорее всего, последние стимулируют экспрессию генов, ответственных за развитие фиброза [23].

В настоящее время многими авторами придается большое значение незначительным на первый взгляд этиологическим факторам. Однако в совокупности с другими последние оказывают свое негативное действие и могут способствовать развитию БЛД. Показано, что открытый артериальный проток (ОАП) ведет к увеличению объема крови, протекающего по легочному стволу. Это является причиной развития интерстициального отека, снижения комплайенса легких и увеличения резистентности дыхательных путей. Результаты некоторых исследований продемонстрировали ассоциацию между ОАП и развитием БЛД, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Нозокомиальная инфекция потенцирует эффекты ОАП в генезе данной патологии. Установлено, что состояние нутритивного статуса и обеспеченность витамином А влияют на процессы дифференцировки, регенерации и реэпителизации в бронхолегочной системе. Некоторые исследователи свидетельствуют об ассоциации этих факторов (недостаточное питание и дефицит витамина А) с развитием БЛД [13]. Гемотрансфузии являются дополнительным фактором риска развития БЛД за счет перегрузки

несвязанным железом, что при учете особенностей недоношенных детей (низкие уровни трансферрина, церулоплазмينا, низкая феррооксидазная активность) может усугублять ОС вследствие катализируемой железом генерации АФК. Исследования, посвященные изучению роли гемоксигеназы при ОС у недоношенных детей, выявили, что ей свойственен антиоксидантный эффект [12]. Последний может быть обусловлен различными механизмами: снижением количества прооксидантного гема, обезвреживанием перекиси водорода во время деградации гема, индукцией синтеза ферритина и регуляцией продукции супероксидных радикалов [38]. Кроме того, другие возможные механизмы связаны с образованием угарного газа в процессе деградации гема. Угарный газ может модулировать воспалительный процесс посредством снижения адгезивной способности и экстравазации нейтрофилов, ингибирования синтеза провоспалительных (IL-1b и ФНО-а) и увеличения синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-10) [34].

Воспаление. В литературе существует точка зрения о том, что БЛД возникает вследствие вторичных воспалительных изменений, обусловленных токсическим действием АФК на ткань легких [12, 15]. Возможно, воспалительный процесс в легких обусловлен острым повреждением АФК, приводящим к аккумуляции и активации нейтрофилов, высвобождающих еще большие количества АФК, протеаз и провоспалительных цитокинов [39]. Доказательством этого служит значительное снижение выраженности рентгенологических изменений, снижение активности воспалительного процесса (за счет снижения сосудистой проницаемости и хемотаксиса нейтрофилов) после введения рекомбинантной СОД.

Данное положение подтверждается и экспериментальными исследованиями. Увеличение концентрации цитокинов, таких как IL-8, было обнаружено в трахеальных аспиратах детей, у которых впоследствии развилась БЛД. У крыс аналогами IL-8 человека являются CINC-1 (cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1) и MIP-2 (macrophage inflammatory protein-2). На животных проверена гипотеза о том, что гипероксия приводит к увеличению уровней нейтрофильных цитокинов (CINC-1 и MIP-2) в легких новорожденных крыс и, что их блокада специфическими антителами может ослаблять обусловленное ею повреждение и предотвращать развитие БЛД [22]. Экспериментальная группа животных находилась на FiO₂ 95%, а контрольная – на FiO₂ 21% в течение 8 дней. Установлено увеличение концентрации CINC-1 и MIP-2 в десять и более раз в легких животных, находившихся под воздействием гипероксии по сравнению с контролем. Лечение антителами к данным агентам привело к снижению на 90% количества нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) на 6-е сутки терапии и на 50% концентрации миелопероксидазы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипероксия приводит к повышению концентраций нейтрофильных цитокинов, которые впоследствии обуславливают приток нейтрофилов и дополнительное повреждение ткани легких [22].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что воспаление может являться результатом действия не только ОС, но и других факторов. К развитию процесса воспаления приводит повреждение эпителия ДП, эндотелия сосудов легких, что обуславливает высвобождение провоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов. Приток клеток воспаления (особенно гранулоцитов) потенцирует воспалительную реакцию посредством продукции еще большего количества цитокинов (IL-8, макрофагального воспалительного протеина – 1 (MIP-1), TGF- β и др.) и высвобождения протеаз (эластазы и др.) [9, 16, 24, 36]. Результаты исследования БАЛЖ свидетельствуют о том, что приток нейтрофилов в легкие и высвобождение провоспалительных цитокинов имеют место у недоношенных детей [30]. Миграция нейтрофилов начинается вскоре после рождения а, возможно, даже антенатально, в связи с чем раннее использование парентеральных глюкокортикостероидов (ГКС) снижает риск развития БЛД, хотя побочные эффекты этой терапии представляют серьезную проблему [5]. Известно, что ингаляционные ГКС также улучшают функцию легких, способствуют ранней экстубации, но не снижают риск развития БЛД [20]. Механизмы разрешения воспалительного процесса и восстановления функции легких у детей с БЛД исследованы недостаточно и поэтому встает вопрос об обоснованности длительного применения ингаляционных ГКС у данной группы пациентов [7].

В группе детей, у которых впоследствии развилась БЛД, обнаружены признаки воспалительного ответа уже на первой неделе жизни [35]. Так в первые сутки жизни в образцах БАЛЖ обнаружены провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8) уровни которых достигали пика к концу второй недели после рождения [18]. Установлено, что IL-1 β играет ключевую роль в процессе воспаления, индуцируя высвобождение провоспалительных медиаторов, активируя клетки, участвующие в воспалительном ответе, и приводя в активное положение адгезивные молекулы на эндотелии сосудов [18]. TNF- α совместно с IL-1 β индуцируют синтез коллагена фибробластами и вызывают фиброз легких [31]. Уровень TNF- α начинает расти позже и достигает максимального значения на 14-28 сутки [3]. Продукция провоспалительных цитокинов регулируется посредством противовоспалительного IL-10. В первые сутки жизни в группе детей, у которых впоследствии развилась БЛД, в образцах БАЛЖ обнаружены и-РНК провоспалительных цитокинов и отсутствие и-РНК IL-10. Дефицит экспрессии макрофагами противовоспалительных цитокинов может предрасполагать к хроническому течению воспалительного процесса [27].

В результате гистологических и цитологических исследований ткани легких детей с БЛД обнаружено повышенное количество клеток воспаления и продуцируемых ими фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и лейкотриенов В₄, С₄, D₄, Е₄. Эти факторы также вовлечены в патогенез БЛД за счет их хемоаттрактантного эффекта, а также способности активировать лейкоциты и повреждать эндотелий. Кроме того, ФАТ вызывает бронхоспазм и вазоконстрикцию, а его уровни коррелируют с тяжестью течения БЛД [21].

Повышенная сосудистая проницаемость ведет к первичному притоку нейтрофилов, а впоследствии моноцитов и лимфоцитов из сосудистого компартмента легких в интерстиций и альвеолярное пространство. Непосредственный контакт между активированными клетками воспаления приводит к дальнейшей выработке провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [35]. В дополнение к этому активированные нейтрофилы высвобождают АФК и эластазу, обуславливая дополнительное повреждение легких. Проведенные в эксперименте на животных иммуногистохимические исследования ткани легкого показали, что инфильтрация клетками воспаления ассоциирована с повреждением мембран эндотелиоцитов и интерстициальных сульфатированных гликозаминогликанов, которые задерживают ток альбумина и ионов, предотвращают развитие фиброза, влияют на процессы пролиферации и дифференцировки [33].

Существуют два исхода воспалительного процесса на стадии формирования БЛД. Первый – восстановление нормальной структуры ткани легких и нормализация их функции. Второй – фиброзирование, приводящее к длительному нарушению функции легких. В различных регионах легких у одного и того же человека эти два процесса протекают с различной скоростью, конкурируя между собой, что и объясняет неравномерность их поражения [23, 24].

В литературе имеются единичные публикации, посвященные проблеме продолжающегося повреждения легких при БЛД в стадии хронического заболевания. Результаты цитологического исследования БАЛЖ у детей с БЛД в динамике показали, что воспалительный процесс в легких персистирует длительно – в течение первых семи лет жизни [1]. Причем активность воспалительного процесса может увеличиваться за счет рецидивирующих респираторных инфекций характерных для детей с БЛД в стадии хронической болезни. Клетки воспаления в эту стадию заболевания являются основным источником АФК. В то же время альвеолярная стадия развития легких продолжается постнатально с наибольшей интенсивностью процесса альвеоляризации на первом году жизни. Поэтому, персистенция воспаления и ОС у детей с БЛД может вести к дополнительному повреждению ткани легких и нарушению их развития, обуславливая тяжесть течения и неблагоприятные исходы болезни. Несмотря на то, что изучение БЛД у детей проводится на протяжении многих лет, до настоящего времени все еще нет окончательной ясности по этому вопросу, но его решение поможет снизить инвалидизацию и повысить качество жизни детей с данной патологией.

Литература

1. Богданова, А. В., Старевская, С. В., Попов, С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Под ред. А. Н. Кокосова. – СПб. – 2004. – с. 263-284.
2. Albertine, K.H., Jones, G.P., Starcher, B.C., Bohnsack, J.F., Davis, P.L., Cho, S.C., Carlton, D.P., Bland, R.D. Chronic lung injury in preterm lambs: disordered respiratory tract development. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999, 159.-945 – 958.
3. Bagchi, A., Viscardi, R.M., Taciak, V., Ensor, J.E., McCrea, K.A., Hasday, J.D. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. // *Pediatr Res.* – 1994, 36.-244 – 252.
4. Banks, B.A., Stouffer, N., Cnaan, A., Ning, Y., Merrill, J.D., Ballard, R.A., Ballard, P.L., North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial Collaborators. Association of plasma cortisol and chronic lung disease in preterm infants. // *Pediatrics.* – 2001,107.-494 – 498.
5. Bhuta, T., Ohlsson, A. Systematic review and meta-analysis of early postnatal dexamethasone for prevention of chronic lung disease. // *Arch. Dis. Child.* – 1998, 79.-F26 – F33.
6. Buhimschi, I.A., Buhimschi, C.S., Pupkin, M., Weiner, C.P. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003,189.-181-188.
7. Bush, A., Tiddens, H., Silverman, M. Clinical implications of inflammation in young children. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000, Vol 162.-pp S11 – S14.
8. Chang Ling-Yi, L. et al. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003, Vol 167.-pp 57 – 64.
9. Clark, R.H., Gerstmann, D.R., Jobe, A.H., Moffitt, S.T., Slutsky, A.S., Yoder, B.A. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. // *J Pediatr.* – 2001, 139.-478-486.
10. Coalson, J.J. et al. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999, 160.-1333 – 1346.
11. Cochran, D.P., Pilling, D.W., Shaw, N.J. The relationship of pulmonary interstitial emphysema to subsequent type of chronic lung disease. // *Br J Radiol.* – 1994, 67.-1155 – 1157.
12. Dani, C., Cecchi, A., Bertini, G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. // *MINERVA PEDIATR.* – 2004, 56.-381-394.
13. Darlow, B.A., Graham, P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. // *Cochrane Database Syst Rev.*-2002;(4):CD000501.
14. Davis, J.M., Dickerson, B., Metlay, L., Penney, D.P. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. // *Pediatr Pulmonol.* – 1991, 10.-157 – 163.

15. Davis, J.M., Rosenfeld, W. Chronic lung disease. In: Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.D., editors. // *Neonatology*. 5ed ed. Philadelphia, PA: Lippincott.-1999.-p.509-532.
16. De Dooy, J.J., Mahieu, L.M., van Bever, H.P. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. // *Eur J Pediatr*. – 2001, 160.-457-463.
17. Dekhuijzen, P. N. R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur. Respir. J.* – 2004, 23.-629-636.
18. Dinarello, C.A., Wolff, S.M. The role of interleukin-1 in disease. // *N Engl J Med*. – 1993, 328.-106 – 113.
19. Frank, L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. // *Clin Perinatol*. – 1992, 19.-541 – 562.
20. Greenough, A. Chronic lung disease of prematurity-prevention by inhaled steroids. // *Lancet*. – 1999, 354.-266 – 267.
21. Groneck, P., Gotze-Speer, B., Oppermann, M., Eiffert, H., Speer, C.P. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. // *Pediatrics*. – 1994, 93.-712 – 718.
22. Hui Deng, S. Nicholas Mason, Richard, L. Auten, Jr. Lung inflammation in hyperoxia can be prevented by antichemokine treatment in newborn rats. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000, Vol 162.-pp 2316 – 2323.
23. Jobe, A.H., Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001, 163.-1723-1729.
24. Jobe, A.H., Ikegami, M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. // *Early Hum Dev*. – 1998, 53.-81-94.
25. Jobe, A.H., Ikegami, M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. // *Curr Opin Pediatr*. – 2001,13.-124 – 129.
26. Johnston, C.J., Wright, T.W., Reed, C.K., Finkelstein, J.N. Comparison of adult and newborn pulmonary cytokine mRNA expression after hyperoxia. // *Exp Lung Res*. – 1997, 23.-537 – 552.
27. Jones, C.A., Cayabyab, R.G., Kwong, K.Y., Stotts, C., Wong, B., Hamdan, H., Minoo, P., deLemos, R.A. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. // *Pediatr Res*. – 1996, 39.-966 – 975.
28. Kelly, F.J. Free radicals disorders of preterm infants. // *Br Med Bull*. – 1993, 49.-668-678.
29. Kinnula Vuokko, L., Crapo James, D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2003, Vol 167.-1600 – 1619.
30. Kotecha, S., Wangoo, A., Silverman, M., Shaw, R. J. Increase in interleukin (IL)-1-beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. // *Pediatr. Res*. – 1996, 40.-250 – 256.

31. Kovacs, E.J., DiPietro, L.A. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. // *FASEB J.* – 1994, 8.-854 – 861.
32. Lyon, A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intrauterine infection. // *Eur J Pediatr.* – 2000, 159.-789-802.
33. Murch, S.H., Costeloe, K., Klein, N.J., Rees, H., McIntosh N., Keeling J.W., MacDonald T.T. Mucosal tumor necrosis factor- α production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. // *Pediatr Res.* – 1996, 40.-484 – 489.
34. Otterberin, L.E., et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. // *Nat Med.* – 2000, 6.-422-428.
35. Ozdemir, A., Brown, M.A., Morgan, W.J. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. // *Pediatr Pulmonol.* – 1997, 23.-292 – 306.
36. Papoff, P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growthf actors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease. // *Clin Perinatol.* – 2000, 27.-717-31.
37. Rahman, I., MacNee, W., Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. // *Eur. Respir. J.* – 2000, 16.-534-554.
38. Samb, A., et al. Heme oxygenase modulates oxidant-signaled airway smooth muscle contractility: role of bilirubin. // *Am J Physiol.* – 2002, 283.-L596-603.
39. Saugstad, O.D. Bronchopummonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. // *Semin Neonatol.* – 2003, 8.-39-49.
40. Saugstad, O.D. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. // *Biol Neonate.* – 1998, 74(Suppl 1).-21 – 28.
41. Tanswell, A. Keith, Jankov, Robert, P. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two? // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003, Vol 167.-pp 1 – 6.
42. Varsila, E., Pesonen, E., Andersson, S. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease. // *Acta Paediatr.* – 1995, 84.-1296 – 1299.
43. Wang, E.E., Cassell, G.H., Sanchez, P.J., Regan, J.A., Payne, N.R., Liu, P.P. Ureaplasma urealyticum and chronic lung disease of prematurity: critical appraisal of the literature on causation. // *Clin Infect Dis.* – 1993, 17.-S112 – S116.
44. Watterberg, K.L., Demers, L.M., Scott, S.M., Murphy, S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. // *Pediatrics.* – 1996, 97.-210 – 215.
45. Watterberg, K.L., Scott, S.M., Backstrom, C., Gifford, K.L., Cook, K.L. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. // *Pediatrics.* – 2000, 105.-320 – 324.