

Статья поступила в редакцию 10.06.2023 г.

Кадочникова П.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А., Абакарова Д.А.
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
г. Екатеринбург, Россия

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ НОВОРОЖДЕННОГО

Морфофункциональная незрелость легких является одной из основных причин развития дыхательных нарушений у недоношенного новорожденного. Респираторная патология у недоношенных детей обусловлена преимущественно нарушением роста и развития легочной ткани. Созревание легких у плода происходит на всем протяжении беременности, что определяет важность изучения влияния соматической патологии матери и осложнений беременности на процесс развития легких ребенка.

В настоящей работе проанализированы литературные базы данных, включающие рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры и мета-анализы, посвященные участию пренатальных факторов риска (гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, преэклампсии, маловодия) в нарушении развития легочной ткани плода и новорожденного. Продемонстрировано участие гормонов, витаминов, маркеров ангиогенеза и цитокинов в развитии легких.

Ключевые слова: степень зрелости легких; недоношенные новорожденные; осложненное течение беременности; преэклампсия; маловодие; плацентарная недостаточность; гиповитаминоз; гестационный сахарный диабет

Kadochnikova P.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Grishkina A.A., Abakarova D.A.
Urals Research Institute for the Protection of Maternity and Infancy, Yekaterinburg, Russia

PRENATAL RISK FACTORS FOR THE FORMATION OF GROWTH DISORDERS AND DEVELOPMENT OF THE LUNGS OF A NEWBORN

Morphofunctional immaturity of the lungs is one of the main reasons for the development of respiratory disorders in a premature newborn. Respiratory pathology in premature infants is mainly due to a violation of the growth and development of lung tissue. The maturation of the lungs in the fetus occurs throughout pregnancy, which determines the importance of studying the influence of maternal somatic pathology and pregnancy complications on the development of the child's lungs.

This paper analyzes literature databases, including randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses on the involvement of prenatal risk factors (gestational diabetes mellitus, placental insufficiency, preeclampsia, oligohydramnios) in impaired development of fetal and newborn lung tissue. The participation of hormones, vitamins, markers of angiogenesis and cytokines in the development of the lungs has been demonstrated.

Key words: lung maturity; premature newborns; complicated pregnancy; preeclampsia; oligohydramnios; placental insufficiency; hypovitaminosis; gestational diabetes mellitus

Морфофункциональная незрелость легких у недоношенных новорожденных является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности и, согласно данным зарубежных исследований, встречается примерно в 45 % случаев у детей, рожденных преждевременно [1]. Незрелость легочной ткани, характеризующаяся сниженным кровоснабжением и альвеоляризацией, недостаточностью альвеолоцитов 2-го типа и дефицитом сурфактанта, обуславливает неонатальную респираторную заболеваемость (НРЗ), под которой подразумевают: респираторный дистресс-синдром (РДС) (P22.0), транзиторное тахипноэ (P22.1), врожденные пневмонии (P23), бронхолегочную дисплазию (P27.1) [2-4].

По данным различных авторов, частота дыхательных нарушений у новорожденных не имеет тенденции к снижению и колеблется от 36 % до 76 % [5-7].

Наиболее важным для жизнеспособности новорожденного является достижение каналикулярной и сакулярной стадий развития легких. Исследования строения и функции легких проводятся многими авторами, но на данный момент точно определить стадию развития легких можно только патоморфологически [8-10]. Каналикулярная стадия характеризуется образованием гемато-паренхиматозного барьера и образованием минимальных количеств сурфактанта за счет наличия альвеолоцитов [11].

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-3-10-16



YPWYWX

Кадочникова П.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А., Абакарова Д.А. ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ НОВОРОЖДЕННОГО //Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №3(94). С. 10-16.



Саккулярная стадия является переходной от каналикулярной к альвеолярной, так как в этот период продолжается дифференциация альвеолярного эпителия и развитие системы сурфактанта. В эти сроки происходит увеличение секреторной активности альвеолоцитов 2-го порядка, поверхности для газообмена [12].

Развитие легких является мультифакторным процессом, нарушение которого приводит к формированию патологических процессов у новорожденных, особенно недоношенных. Это обуславливает необходимость поиска факторов, влияющих на внутриутробный рост легких во время беременности.

Согласно исследованиям, представленным различными авторами, нарушение созревания легких плода обусловлено соматической патологией матери и осложнениями периода гестации, такими как гиповитаминоз D, гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, преэклампсия, маловодие [13-15].

Роль витамина D в развитии легких плода

В литературе имеются данные, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови матери связан с нарушением функции легких, ростом воспалительных, инфекционных или неопластических заболеваний у новорожденного [16].

Выполненное E. Mandell et al. исследование [17] подтверждает связь между уровнем витамина D в организме матери и степенью развития легких у новорожденного. Авторами продемонстрировано, что активность $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриол, наиболее биологически активная форма витамина D) опосредована его связыванием с ядерным рецептором, членом надсемейства стероидных рецепторов, который выражен экспрессируется в легких плода. В экспериментах с нокаутом ядерного рецептора установлено раннее формирование эмфиземы, снижение функции и воспалительные изменения на уровне легких [18].

Промежуточным продуктом превращения витамина D является 25-гидроксикальциферол ($25(\text{OH})\text{D}$). По его уровню в крови можно судить о насыщенности организма кальциферолом и выявить дефицит или переизбыток витамина D. Во время беременности содержание $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме матери остается неизменным, в отличие от $1,25(\text{OH})_2$, значение которого увеличивается в несколько раз с ранних стадий и сохраняется на высоком уровне на протяжении всей беременности. У плода нет эндогенной продукции $25(\text{OH})\text{D}$, и он полностью зависит от передачи данного метаболита матерью. Гиповитаминоз D часто встречается во время беременности и у новорожденных, особенно недоношенных, поскольку плацентарный перенос $25(\text{OH})\text{D}$ происходит в основном в последнем триместре [19].

О важной роли витамина D и корцептора фактора роста фибробластов (FGF23 – Fibroblast growth factor 23) в функционировании легких свидетельствуют исследования G. Gayan-Ramirez et al. [20]. По мнению авторов, легкие представляют со-

бой мишень для действия витамина D. Это обусловлено экспрессией его рецепторов различными типами клеток в легких, которые реагируют на данный витамин или могут продуцировать его локально. Моделирование дефицита витамина D на мышах показало, что экспрессия белков, ассоциированных с легочным сурфактантом A, B, C и D в легких плода, снижалась на протяжении всей беременности.

Установлено уменьшение уровня сурфактантного белка B у плодов в группе витамин D дефицитной диеты, что свидетельствует о нарушении развития легочной ткани [21].

Влияние лептина и инсулина на формирование органов дыхательной системы плода и новорожденного

Нарушение гормонального фона материнского организма оказывает непосредственное влияние на рост и развитие органов плода.

Лептин – релевантный гормон, секретируемый жировой тканью, очень важен для процессов обмена между матерью и плодом, регулируя рост и развитие многих органов, включая легкие. Нарушение баланса содержания лептина связано с такими патологиями беременности, как гестационный сахарный диабет и задержка внутриутробного развития. Экспрессия лептина и лептиновых рецепторов увеличивается в плаценте при гестационном сахарном диабете. Гиперинсулинемия может регулировать выработку лептина плацентой, действуя как циркулирующий сигнал для контроля гомеостаза плода [22]. При задержке роста плода экспрессия лептина в легких ребенка снижается в каналикулярной стадии развития легких, что является важным патогенетическим процессом, объясняющим незрелость легких [23].

Физиологический уровень инсулина играет роль стимулятора в синтезе сурфактанта, однако его высокий уровень может явиться ингибитором. При физиологической беременности существенно повышается активность гликогенолитического фермента фосфорилазы A и уменьшается уровень гликогена. Увеличение активности фосфорилазы A приводит к деградации легочного гликогена в развивающемся легком. У новорожденных от матерей с сахарным диабетом отмечается повышенный риск респираторной патологии после рождения, что связано с деградацией гликогена и нарушением участия данного полисахарида в обеспечении альвеолоцитов 2-го порядка углеводами и синтеза сурфактанта. Авторами отмечено, что избыток гликогена может привести к задержке созревания легких плода [24].

В эксперименте, проведенном на беременных овцах, установлено значительное уменьшение экспрессии мРНК у четырех основных белков сурфактанта (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D). Как считают авторы, снижение синтеза этих белков, вероятно, ухудшает способность сурфактанта снижать альвеолярное поверхностное натяжение и плавный переход к

внутриутробной жизни, увеличивая риск развития РДС [25].

Нарушение плацентарного кровотока в генезе развития заболеваний легких у плода и новорожденного

Хроническое нарушение маточно-плацентарного кровотока связано с преэклампсией и задержкой роста плода. Сниженная доставка крови плоду, связанная с хроническим нарушением маточно-плацентарного кровотока при этой патологии может компенсироваться за счет шунтирования крови, насыщенной кислородом, через венозный проток в систему мозгового кровообращения [26]. Следствием этого процесса является задержка роста плода и токсическое воздействие продуктов анаэробного гликолиза на его ткани [27].

Задержка роста плода влияет на структуру и функцию легких, воздействуя как на паренхиматозный, так и на сосудистый компоненты. Нарушение ангиогенеза в критические периоды роста легких плода ведет к нарушению альвеоляризации, способствуя развитию респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии у новорожденного [28]. В исследовании на животных выявлено, что недостаточность питания плода на саккулярной стадии за счет нарушения плацентарных кровотоков ведет к изменению экспрессии белка сурфактанта и уменьшению площади альвеолярной поверхности по отношению к объему легких, а также приводит к уменьшению роста легочных сосудов [29].

В литературе имеются данные, при тяжелой форме преэклампсии отмечается различное влияние на развитие легких плода. Иногда развитие легких может опережать гестационный возраст. Плацента в таком случае характеризуется возникновением компенсаторных реакций, присущих для более поздних сроков. Это приводит к ускорению созревания легких и к сроку гестации 25-28 недель новорожденные могут иметь альвеолярный тип строения легких [30].

В 2021 году Д.Ф. Гайбуллаевой и соавт. [31] при оценке биофизической активности плода, в 85 % случаев выявлено значительное снижение дыхательной активности при преэклампсии. Это может быть связано с тем, что формирование центра регуляции дыхательной активности происходит гораздо позже, чем формирование других центров регуляции биофизических функций, как более молодой области, и поэтому более уязвимой при гипоксии плода, возникающей при преэклампсии.

Одним из антиангиогенных факторов, обуславливающих развитие преэклампсии, является растворимый эндотелин (sEnd). В исследовании S.K. Kim et al. [32] продемонстрирован повышенный уровень sEnd в амниотической жидкости у женщин с хориоамнионитом и преэклампсией, определена корреляционная связь между его концентрацией и развитием бронхо-легочной дисплазии у новорожденных. Кроме того, высокие уровни sEnd в амниотической жидкости были связаны с почти 8-кратным увели-

чением вероятности последующего развития БЛД у младенцев, чьи матери перенесли хориоамнионит [33].

Значение околоплодных вод в развитии легочной системы плода

Одним из актуальных акушерских осложнений на современном этапе является маловодие, которое существенно влияет на ухудшение перинатального прогноза. Во время развития легких основной физической силой, испытываемой легкими, является растяжение, вызванное дыхательными движениями и легочной жидкостью в воздушных пространствах. Маловодие уменьшает размер внутригрудной полости, нарушая тем самым рост легких плода и приводя к гипоплазии легких [34]. Возникающая вследствие маловодия у плода гипоплазия легких может вызвать рост заболеваемости и смертность среди новорожденных [35]. Lindner et al. [36] наблюдали, что новорожденные, развивающиеся на фоне маловодия, имели при рождении транзиторные респираторные нарушения.

В экспериментах на животных, на модели легочной гипоплазии, индуцированной олигогидрамнионом, было показано уменьшение размера клеток, изменение их формы и нарушение дифференцировки клеток I типа, что влияет на ангиогенез и апоптоз, не нарушая клеточной пролиферации, задерживает рост тела и легких плода. Недостаток околоплодных вод в большей степени оказывает воздействие на легкие, о чем свидетельствует более низкое отношение их массы к массе тела у плодов. Маловодие значительно снижает содержание воды в легких и уменьшает размер дистальных воздушных пространств, вызывая уменьшение растяжения легких, что замедляет их развитие без изменения клеточной пролиферации [37].

Роль иммунологических факторов в формировании дыхательной системы новорожденного

Иммунологические взаимоотношения между организмами матери и плода являются двусторонним коммуникационным процессом, определенным, с одной стороны, презентацией фетальных антигенов, а с другой – распознаванием и реагированием на эти антигены материнской иммунной системы [38].

Интерлейкины (IL-1, IL-10) амниотической жидкости во время беременности осуществляют функцию регуляции воспалительных и невоспалительных процессов, направленных на сохранение беременности [39, 40].

Исследования отечественных и зарубежных авторов демонстрируют влияние иммунной системы на изменение цитокинового статуса у новорожденных с респираторными нарушениями [41]. По данным различных исследований, содержание цитокинов влияет на рост и развитие легких. IL-33 широко экспрессируется в различных типах клеток, прежде всего в негемопоэтических, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, адипоциты, бронхиальные и кишечные эпителиальные клетки. Было обнару-

жено, что повышенная экспрессия IL-33 наблюдается в эпителиальных клетках легких у пациентов с астмой, а также в эпителиальных клетках дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [42]. Исследования показывают, что фаза альвеоляризации характеризуется повышением продукции интерлейкина-33, приводящей к локальной активации врожденных иммунных ответов 2 типа. В модели на животных установлено, что уменьшение роста легких коррелирует со снижением экспрессии интерлейкина-33, нарушением активации миелоидных клеток легких, снижением дифференцировки Т-хелперов 1 типа [43].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor) – мультифункциональный цитокин, способный оказывать митогенное действие на эндотелиальные и моноцитарно-макрофагальные клетки вследствие наличия на поверхности данных клеток рецепторов к нему [44]. Кроме того, VEGF является широко известным маркером, чувствительным к гипоксии, который необходим для эмбрионального развития сосудистой системы, о чем свидетельствует смертность в эмбриональном периоде после делеции одиночной аллели VEGF у мышей.

В норме VEGF продуцируется пневмоцитами типа II, стимулирует рост сосудов путем активации пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток [45]. В процессе развития легких плода VEGF необходим для нормального ветвления дыхательных путей, альвеоляризации и созревания сурфактанта. Ингибирование передачи сигналов гипоксии посредством нокаута субъединицы индуцируемого гипоксией фактора (HIF)-2 α снижает экспрессию VEGF, приводя к респираторному дистресс-синдрому. В исследовании плацентарной рестрикции, которая характеризуется хронической гипоксемией плода, выявлено, что интратрахеальное введение VEGF после родов увеличивает общую площадь аэрации в легких недоношенных мышей, а прямое блокирование передачи сигналов VEGF у новоро-

жденных крыс снижает количество альвеол и постнатальную альвеоляризацию [46].

Исследование Hendricks-Mucoz et al. [47] показало, что младенцы с развитием позднего БЛД продемонстрировали повышенный уровень VEGF в ранних трахеальных аспиратах по сравнению с детьми без БЛД. Также было обнаружено, что в дальнейшем уровне VEGF снижались до значений, характерных для детей без БЛД. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста повышался в раннем неонатальном периоде у младенцев, которые в дальнейшем развивали БЛД. Эти результаты свидетельствуют о том, что у ребенка без бронхолегочной дисплазии уровни сфинголипидов поддерживаются на постоянном уровне, а высокие цифры VEGF характерны для детей, предрасположенных к БЛД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соматическая патология матери и осложнения течения беременности оказывают непосредственное влияние на рост и развитие легких плода и новорожденного и могут привести к проведению респираторной поддержки и терапии сурфактантом. Знание особенностей развития легких и влияния на этот процесс патологии беременной женщины может помочь в понимании патогенеза респираторных нарушений, возникающих у недоношенного новорожденного. Это обуславливает необходимость выявления у матерей факторов риска нарушения развития легких у плода и новорожденного, что может открыть новые пути для поиска способов профилактики и терапии дыхательных расстройств у новорожденных.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(11): 1267-1272. doi: 10.1080/14767058.2016.1210597
2. Thomas J, Olukade TO, Naz A, Salama H, Al-Qubaisi M, Al Rifai H, Al-Obaidly S. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section – an emerging pandemic. *J Perinat Med.* 2021; 49(7): 767-772. doi: 10.1515/jpm-2020-0402
3. Balest AL. Overview of Perinatal Respiratory Disorders. University of Pittsburgh. School of Medicine. 2021.
4. Chen L, Zosky GR. Lung development. *Photochem Photobiol Sci.* 2017; 16(3): 339-346. doi: 10.1039/c6pp00278a
5. Ovchinnikova TV, Taranushenko TE, Salmina AB, Karpova LN. Morbidity structure of premature infants born with very low and low body weight. *Pediatrics.* 2018; 97(1): 162-166. Russian (Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Карпова Л.Н. Структура заболеваемости недоношенных детей, рожденных с очень низкой и низкой массой тела // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 1. С. 162-166.) DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-162-166
6. Sokolovskaya TA, Stupak VS, Menshikova LI, Postoev VA. Morbidity and causes of mortality among preterm and term newborns in the Russian Federation. *Human Ecology.* 2021; 5: 20-27. Russian (Соколовская Т.А., Ступак В.С., Меньшикова Л.И., Постоев В.А. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации // Экология человека. 2021. № 5. С. 20-27.) DOI: 10.33396/1728-0869-2021-5-20-27

7. Ikaev ZE, Taimazova AS. Respiratory distress syndrome of newborns (literature review). *Herald of Science*. 2020; 2(2(23)): 131-135. Russian (Икаев З.Э., Таймазова А.С. Респираторный дистресс-синдром новорождённых (обзор литературы) //Вестник науки. 2020. Т. 2, № 2(23). С. 131-135.)
8. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(3): 135-42. doi: 10.1016/j.prrv.2009.12.006
9. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *Clin Biochem*. 2006; 39(1): 1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.10.008
10. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*. 2015; 34(4): 231-238. doi: 10.1891/0730-0832.34.4.231
11. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017; 367(3): 427-444. doi: 10.1007/s00441-016-2545-0
12. Merkus PJ, ten Have-Opbroek AA, Quanjer PH. Human lung growth: A review. *Pediatr Pulmonol*. 1996; 21(6): 383-397. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199606)21:6<383::aid-ppul6>3.0.co;2-m
13. Lock M, McGillick EV, Orgeig S, McMillen IC, Morrison JL. Regulation of fetal lung development in response to maternal overnutrition. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40(11): 803-816. doi: 10.1111/1440-1681.12166
14. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014; 65(4): 137-149.
15. Najrana T, Ramos LM, Eid RA, Sanchez-Esteban J. Oligohydramnios compromises lung cells size and interferes with epithelial-endothelial development. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52: 746-756. doi: 10.1002/ppul.23662
16. Velikaya OV, Vasilyeva LV, Nedomolkina SA, Nedomolkin SV. Correlation between bronchopulmonary diseases and vitamin D level. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020; 98(11): 57-64. Russian (Великая О.В., Васильева Л.В., Недомолкина С.А., Недомолкин С.В. Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D //Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 11. С. 57-64.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64
17. Mandell E, Seedorf GJ, Ryan S, Gien J, Cramer SD, Abman SH. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 309(9): L1018-26. doi: 10.1152/ajplung.00253.2015
18. Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. The Impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 308(7): L587-602. doi: 10.1152/ajplung.00117.2014
19. Cepeda SJ, Zenteno AD, Fuentes SC, Bustos BR. Vitamin D and pediatric respiratory diseases. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90(1): 94-101. doi: 10.32641/rchped.v90i1.747
20. Gayan-Ramirez G, Janssens W. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBMR Plus*. 2021; 5(12): e10569. doi: 10.1002/jbm4.10569
21. Wang P, Tan ZX, Fu L, Fan YJ, Luo B, Zhang ZH, et al. Gestational vitamin D deficiency impairs fetal lung development through suppressing type II pneumocyte differentiation. *Reprod Toxicol*. 2020; 94: 40-47. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.03.008
22. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(2): 716-727. doi: 10.1111/jcmm.13369
23. Chen H, Zhang JP, Huang H, Wang ZH, Cheng R, Cai WB. Leptin promotes fetal lung maturity and upregulates SP-A expression in pulmonary alveoli type-II epithelial cells involving TTF-1 activation. *PLoS One*. 2013; 8(7): e69297. doi: 10.1371/journal.pone.0069297
24. Gewolb IH, Barrett C, Wilson CM, Warshaw JB. Delay in pulmonary glycogen degradation in fetuses of streptozotocin diabetic rats. *Pediatr Res*. 1982; 16(10): 869-873. doi: 10.1203/00006450-198210000-00013
25. McGillick EV, Morrison JL, McMillen IC, Orgeig S. Intrafetal glucose infusion alters glucocorticoid signaling and reduces surfactant protein mRNA expression in the lung of the late-gestation sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014; 307(5): R538-45. doi: 10.1152/ajpregu.00053.2014
26. Ginosar Y, Bromberg Z, Nachmanson N, Ariel I, Skarzynski G, Hagai L, et al. Chronic hypoxia in pregnant mice impairs the placental and fetal vascular response to acute hypercapnia in BOLD-MRI hemodynamic response imaging. *Placenta*. 2021; 110: 29-38. doi: 10.1016/j.placenta.2021.05.006
27. Molokanova NP, Gavrikov LK. Influence of fetoplacental insufficiency on the formation of perinatal pathology in preterm neonates. *Current Pediatrics*. 2013; 12(6): 90-94. Russian (Молоканова Н.П., Гавриков Л.К. Влияние фетоплацентарной недостаточности на формирование перинатальной патологии у недоношенных новорожденных //Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 6. С. 90-94.) doi: 10.15690/vsp.v12i6.881
28. Sehgal A, Dassios T, Nold MF, Nold-Petry CA, Greenough A. Fetal growth restriction and neonatal-pediatric lung diseases: Vascular mechanistic links and therapeutic directions. *Paediatr Respir Rev*. 2022; 44: 19-30. doi: 10.1016/j.prrv.2022.09.002
29. Arigliani M, Spinelli AM, Liguoro I, Cogo P. Nutrition and lung growth. *Nutrients*. 2018; 10(7): 919. doi: 10.3390/nu10070919
30. Perepelitsa SA, Golubev AM, Moroz VV, Shmakova MA. Prenatal lung morphogenesis and prerequisites for the development of respiratory distress syndrome in premature neonates. *General Reanimatology*. 2010; 6(6): 53-58. Russian (Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Шмакова М.А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных //Общая реаниматология. 2010. Т. 6, № 6. С. 53-58.) doi: 10.15360/1813-9779-2010-6-53
31. Gaibullaeva DF, Parvizi NI, Razzakova NS. Biophysical activity of fetus in preeclampsia. *Re-health journal*. 2021; (10): 38-43. Russian (Гайбуллаева Д.Ф., Парвизи Н.И., Раззакова Н.С. Биофизическая активность плода при преэклампсии // Re-health journal. 2021. № 10. С. 38-43.) doi: 10.24411/2181-0443

32. Kim SK, Romero R, Savasan ZA, Xu Y, Dong Z, Lee DC, et al. Endoglin in amniotic fluid as a risk factor for the subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 69(2): 105-123. doi: 10.1111/aji.12046
33. Somashekar ST, Sammour I, Huang J, Dominguez-Bendala J, Pastori R, Alvarez-Cubela S, et al. Intra-amniotic soluble endoglin impairs lung development in neonatal rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 57(4): 468-476. doi: 10.1165/rcmb.2016-0165OC
34. Wu CS, Chen CM, Chou HC. Pulmonary hypoplasia induced by oligohydramnios: findings from animal models and a population-based study. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(1): 3-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.04.001
35. Voevodin SM, Shemanaeva TV, Serova AV. Modern aspects of the diagnosis and pathogenesis of oligohydramnios. *Gynecology.* 2017; 19(3): 77-80. Russian (Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Серова А.В. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия //Гинекология. 2017. Т. 19, № 3. С. 77-80.) doi: 10.26442/2079-5696_19.3.77-80
36. Lindner W, Pohlandt F, Grab D, Flock F. Acute respiratory failure and short-term outcome after premature rupture of the membranes and oligohydramnios before 20 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2002; 140(2): 177-182. doi: 10.1067/mpd.2002.121697
37. Najrana T, Ramos LM, Eid RA, Sanchez-Esteban J. Oligohydramnios compromises lung cells size and interferes with epithelial-endothelial development. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52(6): 746-756. doi: 10.1002/ppul.23662
38. Gazieva IA, Chistyakova GN, Remizova II, Tarasova MN. The role of cell-mediated and cytokine-dependent mechanisms for maintaining immunological tolerance in early pregnancy. *Ural Medical Journal.* 2010; 5(70): 28-35. Russian (Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Роль клеточно-опосредованных и цитокин-зависимых механизмов поддержания иммунологической толерантности в ранние сроки беременности //Уральский медицинский журнал. 2010. № 5(70). С. 28-35.)
39. Southcombe JH, Redman CWG, Sargent IL, Granne I. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2015; 181(3): 480-490. doi: 10.1111/cei.12608
40. Cheng SB, Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(6):487-500. doi: 10.1111/aji.12329
41. Dudareva MV. Pathogenetic mechanisms of immune dysfunction in newborns with respiratory disorders: Abstr. dis. ... doct. biol. sciences. Rostov-on-Don, 2012. 49 p. Russian (Дударева М.В. Патогенетические механизмы иммунной дисфункции у новорожденных с респираторными нарушениями: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2012. 49 с.)
42. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Karetnikova VN. Interleukin-33 and fibrosis: a modern view on pathogenesis. *Medical Immunology.* 2018; 20(4): 477-484. Russian (Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Каретникова В.Н. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез //Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 477-484.) doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484
43. Schlosser-Brandenburg J, Ebner F, Klopffleisch R, Kühl AA, Zentek J, Pieper R, Hartmann S. Influence of Nutrition and Maternal Bonding on Postnatal Lung Development in the Newborn Pig. *Front Immunol.* 2021; 12: 734153. doi: 10.3389/fimmu.2021.734153
44. Fomin NE, Kuroyedov AV. Markers of vascular autoregulation in primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019; 19(4): 218-223. Russian (Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме //РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019. Т. 19, № 4. С. 218-223.) doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223
45. Healy AM, Morgenthau L, Zhu X, Farber HW, Cardoso WV. VEGF is deposited in the subepithelial matrix at the leading edge of branching airways and stimulates neovascularization in the murine embryonic lung. *Dev Dyn.* 2000; 219(3): 341-352. doi: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999::AID-DVDY1061>3.0.CO;2-M
46. McGillick EV, Orgeig S, Morrison JL. Structural and molecular regulation of lung maturation by intratracheal vascular endothelial growth factor administration in the normally grown and placentally restricted fetus. *J Physiol.* 2016; 594(5): 1399-1420. doi: 10.1113/JP271113
47. Hendricks-Muñoz KD, Xu J, Voynow JA. Tracheal aspirate VEGF and sphingolipid metabolites in the preterm infant with later development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(8): 1046-1052. doi: 10.1002/ppul.24022

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КАДОЧНИКОВА Полина Андреевна

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

E-mail: polinakadochnikova@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

КАДОЧНИКОВА Полина Андреевна, очный аспирант, врач-неонатолог 2-го блока отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: polinakadochnikova@gmail.com

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: chistyakovagn@niiom.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

KADOCHNIKOVA Polina Andreevna, full-time postgraduate student, neonatologist, block 2 of the intensive care unit, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: polinakadochnikova@gmail.com

CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, honored scientist of the Russian Federation, head of the scientific department of microbiology, immunology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: chistyakovagn@niiom.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

РЕМИЗОВА Ирина Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: Remizovall@yandex.ru

ГРИШКИНА Анастасия Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

АБАКАРОВА Диана Арсеновна, младший научный сотрудник, врач-неонатолог 2 блока отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: dianka.abakarova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

REMIZOVA Irina Ivanovna, candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory of immunology and clinical microbiology, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: Remizovall@yandex.ru

GRISHKINA Anastasia Aleksandrovna, candidate of medical sciences, head of the department of pathomorphology and cytodiagnostics, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

ABAKAROVA Diana Arsenovna, junior researcher, neonatologist, block 2 of the resuscitation and intensive care unit, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: dianka.abakarova@yandex.ru