

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS4880 В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Павлинова Е.Б.¹, Киршина И.А.¹, Курмашева Е.И.¹, Власенко Н.Ю.¹, Мингаирова А.Г.¹, Савченко О.А.¹, Индутный А.В.¹, Новиков Д.Г.¹, Горбунова Л.В.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, e-mail: k140@omgtu.ru

²Академический центр лабораторной диагностики Омского государственного медицинского университета, Омск

Оксидативный стресс рассматривается как один из ключевых повреждающих факторов в развитии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных новорожденных. Предполагается, что носительство минорных аллелей генов-антиоксидантов может предрасполагать их к повышенной чувствительности к активным формам кислорода как в периоде новорожденности, так и в старшем возрасте. Цель исследования – оценить влияние полиморфизма rs4880 гена марганцевой супероксиддисмутазы (SOD2) на формирование патологии органов дыхания у детей, рожденных недоношенными. Полиморфизм rs4880 гена SOD2 исследован у 120 недоношенных детей, перенесших РДС (из них 60 впоследствии сформировали БЛД), и 60 здоровых детей. Частота встречаемости полиморфизма rs4880 в группах доношенных и преждевременно рожденных детей была сопоставима. Не установлено ассоциации определенных генотипов rs4880 с развитием БЛД. В сравнении с детьми, перенесшими РДС, в исходе БЛД значительно реже наблюдалось клиническое выздоровление, к формированию хронических заболеваний органов дыхания были предрасположены носители генотипа rs4880 C/T. Не установлено ассоциации генотипа rs4880 C/T с развитием рецидивирующего бронхита в исходе БЛД. Необходимы дальнейшие исследования для изучения вклада полиморфизма rs4880 в формирование заболеваний органов дыхания у недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, полиморфизм генов, исходы.

ROLE OF RS4880 POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC LUNG DISEASES IN PRETERM INFANTS

Pavlinova E.B.¹, Kirshina I.A.¹, Kurmasheva E.I.¹, Vlasenko N.Y.¹, Mingairova A.G.¹, Savchenko O.A.¹, Indutnyy A.V.¹, Novikov D.G.¹, Gorbunova L.V.²

¹FSFEI HE Omsk State Medical University Ministry of Public Health of Russia, Omsk, e-mail: k140@omgtu.ru

²Academic Center for Laboratory Diagnostics of Omsk State Medical University, Omsk

Oxidative stress is considered as one of the key damaging factors in the development of respiratory distress syndrome (RDS) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants. It is assumed that the carriage of minor alleles of antioxidant genes may predispose them to increased sensitivity to reactive oxygen species both in the neonatal period and at late childhood. The study aimed to evaluate the effect of rs4880 polymorphism of the manganese superoxide dismutase gene (SOD2) on the formation of respiratory pathology in premature children. The rs4880 polymorphism of the SOD2 gene was studied in 120 premature infants who underwent RDS (60 of them subsequently formed BPD) and 60 healthy children. The frequency of rs4880 polymorphism occurrence in groups of full-term and prematurely born children were comparable. The association of certain rs4880 genotypes with the development of BPD was not established. Compared to children who underwent RDS, in the outcome of BPD, clinical recovery was significantly less frequent; carriers of the rs4880 C/T genotype were predisposed to the formation of chronic lung diseases. The association of the rs4880 C/T genotype with the development of recurrent bronchitis in the outcome of BPD was not established. Further research is required to study the contribution of rs4880 polymorphism to the formation of chronic lung diseases in premature infants.

Keywords: premature infants, bronchopulmonary dysplasia, gene polymorphism, outcomes.

Преждевременные роды вносят значительный вклад в младенческую заболеваемость и смертность. У существенного числа детей, рожденных недоношенными, диагностируется хроническая патология центральной нервной системы, органов дыхания, органов зрения, также имеются отдаленные последствия в старшем возрасте.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) является одной из ведущих причин летальных исходов у недоношенных новорожденных. Ведущим фактором развития РДС является морфофункциональная незрелость органов дыхания, но в последние годы существенное значение отводится дисбалансу в системе про- и антиоксидантов [1].

Для недоношенных детей характерна низкая общая антиоксидантная емкость крови вследствие недостаточной эндогенной продукции антиоксидантов и преждевременного прекращения поступления их через плаценту [2]. При проведении первичных реанимационных мероприятий такие больные зачастую нуждаются в респираторной поддержке, включающей дополнительную оксигенацию и искусственную вентиляцию легких, что способствует образованию активных форм кислорода (АФК) [1]. Это приводит к быстрому истощению собственной антиоксидантной защиты, потенцирует оксидативный стресс и усиливает провоспалительный ответ организма, что способствует разрушению сурфактанта, повреждению легочной ткани и ухудшению респираторной функции [2].

Как следствие интенсивной терапии РДС у недоношенных новорожденных возможно формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД). Для заболевания характерно сохранение дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома, зависимости от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше [3].

Развитие БЛД определяется сложным взаимодействием внешних и внутренних факторов риска. В патогенезе заболевания оксидативный стресс является общей конечной точкой для нескольких событий, включая воспаление, гипероксию и механическую вентиляцию легких [4]. Помимо дополнительной оксигенации и механической травмы легких, образование большого количества АФК наблюдается при воспалении. Под влиянием АФК активируется синтез провоспалительных цитокинов, что усиливает миграцию нейтрофилов. Под воздействием их ферментов происходит деструкция легочных структур с последующим фиброзом, нарастание интенсивности воспаления и выработки АФК, что замыкает порочный круг патогенеза БЛД [3; 4].

Подобные изменения позволяют рассматривать РДС и БЛД как заболевания, существенный вклад в развитие и течение которых отводится воздействию АФК [2].

Защита организма от воздействия АФК обеспечивается ферментами антиоксидантной системы. Марганцевая супероксиддисмутаза (SOD2) является ключевым антиоксидантом благодаря своей уникальной генетической организации и локализации в матриксе митохондрий. Наиболее изученным ее полиморфизмом является rs4880 (*SOD2 C47T*, Ala16Val; <https://omim.org/>), характеризующийся заменой цитозина (С) на тиамин (Т) во 2 экзоне и изменением трансляции аминокислоты аланин (GCT) на валин (GTT). Это приводит к образованию вторичной структуры в форме β-полосы вместо ожидаемой α-спирали.

Вариант Ala быстро достигает матрикса митохондрии, в то время как большая часть варианта Val сосредотачивается на внутренней мембране органеллы [5]. Как результат, у носителей генотипа rs4880 T47T (вариант Val) концентрация SOD2 в матриксе митохондрии ниже на 30-40%, чем у обладателей генотипа rs4880 C47C (вариант Ala), что проявляется снижением антиоксидантной защиты клетки [5; 6]. Это позволяет предположить, что полиморфизм rs4880 может вносить существенный вклад в развитие РДС и БЛД у недоношенных новорожденных [1].

Не исключается и значение полиморфизма генов-антиоксидантов в формировании отдаленных исходов перенесенных в неонатальном периоде состояний. Так, респираторные последствия БЛД оцениваются при достижении больным возраста 3 лет. По мере роста ребенка может наступать клиническое выздоровление, однако у значительной доли больных диагностируются заболевания органов дыхания, такие как рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма, эмфизема легких, пневмосклероз или бронхоэктазы [7]. Объективные критерии, позволяющие с высокой вероятностью предсказать риск развития того или иного клинического исхода, в настоящее время отсутствуют. Рекуррентные респираторные инфекции, к которым предрасположены дети с БЛД [7; 8], могут вызывать повышенную продукцию АФК [9], а носительство минорного полиморфизма rs4880 – определять повышенную чувствительность к ним. В частности, генотип rs4880 T47T предрасполагает к появлению симптомов бронхиальной гиперреактивности у ранее здоровых лиц [10].

Исходя из вышеизложенного, цель настоящего исследования – оценить влияние полиморфизма rs4880 гена *SOD2* на формирование патологии органов дыхания у детей, рожденных недоношенными.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилась в 2 этапа. Минимальное количество наблюдений определено с помощью номограммы Альтмана. Таким образом, в исследовании приняли участие 180 детей, из них 120 человек основной группы, 60 детей контрольной группы.

На первом этапе при ретроспективном анализе медицинской документации выделялись недоношенные новорожденные, имевшие симптомы РДС в первые сутки жизни (основная группа). При сохранении зависимости от кислорода и наличии признаков дыхательной недостаточности на 28-й день жизни у части пациентов основной группы диагностировали БЛД, и такие больные выделялись в 1-ю клиническую подгруппу (60 человек). Ко 2-й подгруппе относили новорожденных, перенесших РДС без исхода в БЛД (60 человек). Критериями исключения из исследования служили врожденные пороки развития сердца и легких, тяжелое перинатальное поражение центральной нервной системы.

На втором этапе пациенты основной группы, достигшие возраста 3 лет и старше, приглашались на консультативный прием пульмонолога для оценки состояния респираторного здоровья. Дополнительно была сформирована контрольная группа, в которую вошли здоровые дети, родившиеся от доношенной беременности. Комплекс проводимого обследования включал в себя осмотр врача-специалиста, молекулярно-генетическое и иммунологическое исследование венозной крови, мультиспиральную компьютерную томографию легких, спирометрию для больных старше 6 лет. Результаты клинического обследования оформлялись в соответствии с отечественной рабочей классификацией бронхолегочных заболеваний у детей, определяя долгосрочные респираторные исходы перенесенных состояний.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета. Выделенный при помощи реагентов «SNP-экспресс» («Литех», Москва) из лейкоцитарной фракции венозной крови генетический материал исследовался посредством полимеразной цепной реакции в термоциклире «Gradient Palm Cycler» (Corbett Life Science, Австралия). В соответствии с инструкциями производителя определялся аллельный полиморфизм *SOD2* rs4880. Детекция результатов проводилась с помощью электрофореза в 3% агарозном геле на приборе «BioVision» (Vilber Loumat, Франция).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0. Качественные данные представлялись в виде абсолютных значений (процентов). Анализ произвольных таблиц осуществлялся с помощью хи-квадрата Пирсона с учетом степеней свободы; при необходимости рассчитывался относительный риск с 95% доверительным интервалом. Оценка нормальности распределения проводилась посредством критерия Шапиро-Уилка. Сравнение трех независимых групп осуществлялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p при проверке вероятности нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 105 от 14.06.2018 года). Информированное согласие родителей на участие в исследовании получено.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты были сопоставимы между собой по возрасту (Краскела-Уоллиса, $p = 0,210$) и полу (хи-квардат Пирсона, степень свободы = 2, $p = 0,652$). Распределение детей по возрасту во всех группах отличалось от нормального за счет преобладания пациентов 3-5 лет (критерий Шапиро-Уилка, $p = 0,010$), что было обусловлено совершенствованием

медицинских подходов к выхаживанию глубоконедоношенных новорожденных и улучшением выживаемости данной категории больных.

Анализ распределения полиморфных вариантов rs4880 среди пациентов основной и контрольной групп не выявил значимого преобладания определенного аллеля у недоношенных детей (табл. 1). В обеих группах было отмечено доминирование варианта *C47T*, носительство которого наблюдалось практически у каждого второго пациента.

Таблица 1

Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей основной и контрольной группы

Группа	Аллельные варианты полиморфизма rs4880, человек (%)			Всего, человек (%)	хи-квадрат Пирсона, p
	<i>C47C</i>	<i>C47C</i>	<i>C47C</i>		
Основная	23 (19,0)	64 (53,5)	33 (27,5)	120 (100)	0,110
Контрольная	20 (33,5)	26 (43,5)	14 (23,0)	60 (100)	

Примечание: хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 2, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы.

При оценке генетического полиморфизма детей, рожденных недоношенными, отмечено преобладание лиц с гетерозиготным генотипом rs4880 *C47T* во всех группах пациентов, независимо от их массы тела при рождении (табл. 2).

Таблица 2

Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей основной группы в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела при рождении, грамм	Аллельные варианты полиморфизма rs4880, человек (%)			Всего, человек (%)	хи-квадрат Пирсона, p
	<i>C47C</i>	<i>C47T</i>	<i>T47T</i>		
1000 и менее	8 (22,0)	15 (42,0)	13 (36,0)	36 (100,0)	0,498
1001-1500	10 (20,0)	28 (56,0)	12 (24,0)	50 (100,0)	
1501-2500	5 (15,0)	21 (61,5)	8 (23,5)	34 (100,0)	

Примечание: хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 4, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы.

При изучении анамнеза пациентов основной группы отмечено, что к развитию БЛД были предрасположены дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела, в то время как новорожденные с низкой массой тела чаще переносили РДС без исхода в БЛД (хи-квадрат

Пирсона, $p = 0,001$; табл. 3). Значимого превалирования определенных генотипов rs4880 среди детей 1-й подгруппы в сравнении со 2-й подгруппой не установлено.

Таблица 3

Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей 1-й и 2-й подгруппы основной группы в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела при рождении, грамм	Подгруппы основной группы	Всего, человек (%)	Аллельные варианты полиморфизма rs4880, человек (%)			хи-квадрат Пирсона, p
			<i>C47C</i>	<i>C47T</i>	<i>T47T</i>	
1000 и менее	1	27 (75,0)*	6 (16,5)	10 (28,0)	11 (30,5)	0,550#
	2	9 (25,0)	2 (5,5)	5 (14,0)	2 (5,5)	
1001-1500	1	23 (46,0)	2 (4,0)	14 (28,0)	7 (14,0)	0,163#
	2	27 (54,0)	8 (16,0)	14 (28,0)	5 (10,0)	
1501-2500	1	10 (29,0)	0 (0,0)	8 (23,5)	2 (5,5)	0,233#
	2	24 (71,0)*	5 (15,0)	13 (38,5)	6 (17,5)	

Примечание: * хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 2, $p = 0,001$; различия между признаками значимы. # хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 2, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы.

Среди пациентов 1-й подгруппы установлено преобладание больных с БЛД легкого течения (38 человек, 63,0%), с меньшей частотой регистрировались случаи среднетяжелой (13 человек, 22,0%) и тяжелой формы заболевания (9 человек, 15,0%). Значимые различия по частоте встречаемости аллельных вариантов полиморфизма rs4880 у пациентов в зависимости от степени тяжести БЛД не установлены, во всех группах преобладали носители гетерозиготного генотипа rs4880 *C47T* (табл. 4).

Таблица 4

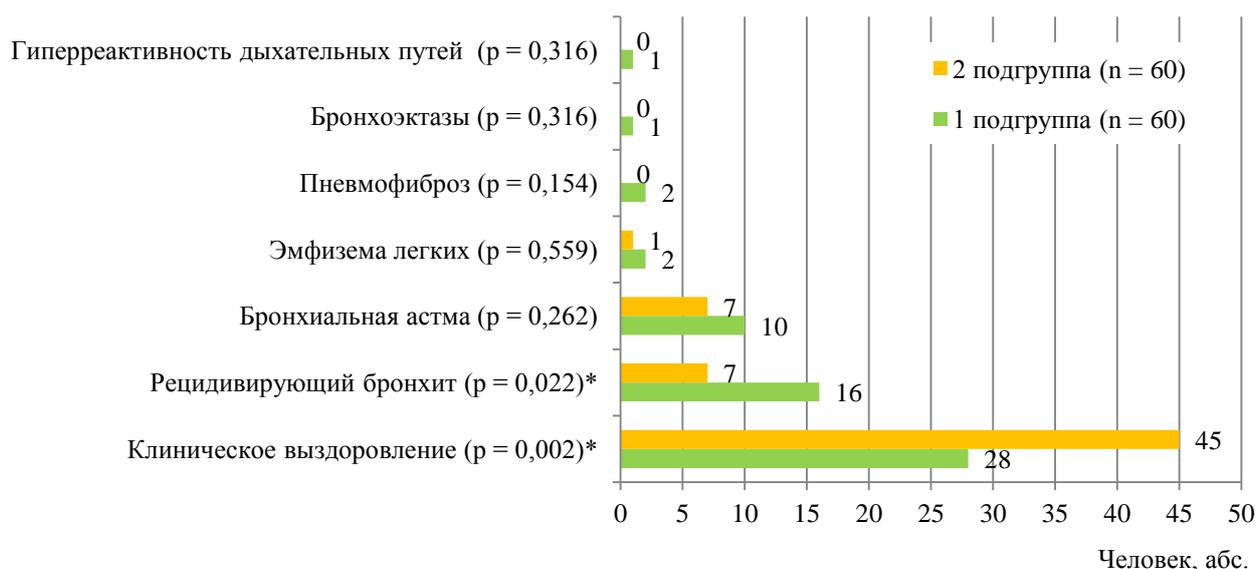
Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей 1-й подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести БЛД	Аллельные варианты полиморфизма rs4880, человек (%)			Всего, человек (%)	хи-квадрат Пирсона, p
	<i>C47C</i>	<i>C47T</i>	<i>T47T</i>		
Легкая	4 (10,5)	21 (55,5)	13 (34,0)	38 (100)	0,848
Среднетяжелая	3 (23,0)	6 (46,0)	4 (31,0)	13 (100)	
Тяжелая	1 (11,0)	5 (56,0)	3 (33,0)	9 (100)	

Примечание: хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 4, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы.

Таким образом, установлено, что заболеваемость в периоде новорожденности (БЛД или РДС) связана с массой при рождении, значимого влияния полиморфизма rs4880 на формирование краткосрочных респираторных исходов не отмечено.

Структура заболеваний органов дыхания у детей основной группы в старшем возрасте представлена на рисунке.



Заболевания органов дыхания у детей основной группы в старшем возрасте, абс.

*Примечание: * хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 1, $p < 0,05$, различия между признаками значимы*

В сравнении со 2-й подгруппой, в исходе перенесенной БЛД клиническое выздоровление наблюдалось значимо реже (относительный риск 0,62; 95,0% доверительный интервал 4,6; 8,5), в структуре респираторной патологии преобладал рецидивирующий бронхит.

Не установлено ассоциаций аллельных вариантов rs4880 C47C и T47T с клиническим выздоровлением в исходе БЛД или РДС, в то время как у детей 1-й подгруппы с гетерозиготным генотипом rs4880 C47T значимо чаще наблюдалось развитие респираторной патологии (табл. 5).

Таблица 5

Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей 1-й и 2-й подгруппы основной группы в зависимости от состояния органов дыхания в старшем возрасте

Состояние органов	Подгруппы	Аллельные варианты полиморфизма rs4880,	Всего,
-------------------	-----------	---	--------

дыхания	основной группы	человек (%)			человек (%)
		<i>C47C</i>	<i>C47T</i>	<i>T47T</i>	
Клиническое выздоровление	1	4 (7,0)	13 (21,5)	11 (18,5)	28 (47,0)
	2	11 (18,0)	24 (40,0)*	10 (17,0)	45 (75,0)*
Патология органов дыхания	1	4 (7,0)	19 (31,0)*	9 (15,0)	32 (53,0)*
	2	4 (7,0)	8 (13,0)	3 (5,0)	15 (25,0)
хи-квадрат Пирсона, <i>p</i>		0,264	0,006*	0,201	0,002*

Примечание: * хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 1, $p < 0,05$, различия между признаками значимы.

Учитывая отсутствие значимых отличий по частоте формирования отдаленных исходов у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания (хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 2, $p = 0,190$), данный результат позволяет предположить наличие определенного вклада полиморфизма rs4880 *C47T* в развитие респираторной патологии в старшем возрасте у детей, рожденных недоношенными.

Оценивая значения гетерозиготного генотипа rs4880 *C47T* для формирования неблагоприятных исходов БЛД, мы сопоставили частоту встречаемости наиболее частых её респираторных последствий (рецидивирующего бронхита и клинического выздоровления) (табл. 6). Установлено, что носительство генотипа rs4880 *C47T* не было ассоциировано с большей вероятностью развития рецидивирующего бронхита в исходе БЛД.

Таблица 6

Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей 1-й подгруппы основной группы в зависимости от состояния органов дыхания в старшем возрасте

Состояние органов дыхания	Аллельные варианты полиморфизма rs4880, человек (%)			Всего, человек (%)	хи-квадрат Пирсона, <i>p</i>
	<i>C47C</i>	<i>C47T</i>	<i>T47T</i>		
Клиническое выздоровление	4 (7,0)	13 (21,5)	11 (18,5)	28 (47,0)	0,139
Рецидивирующий бронхит	2 (3,5)	12 (20,0)	2 (3,5)	16 (27,0)	

Примечание: хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 2, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы.

В настоящее время респираторные последствия недоношенности являются результатом взаимодействия генетических факторов, внутриутробного окружения и

постнатальных факторов [11]. Нами была предпринята попытка оценить не модифицируемые факторы риска развития ближайших и отдаленных респираторных расстройств у детей, рожденных преждевременно.

Полиморфизм rs4880 гена SOD2 когорты недоношенных новорожденных, принявших участие в настоящем исследовании, не имел значимых отличий от генетического профиля детей, рожденных в срок, что частично согласовывается с литературными данными. В частности, в ранних публикациях С. Poggi et al. и В. Giusti et al. отмечены меньшая масса тела при рождении и более высокий риск развития БЛД у детей при носительстве генотипа rs4880 *C47T* [1; 12], однако эти данные не нашли подтверждения в последующих исследованиях [13].

Полученные в настоящей работе сведения об отсутствии вклада определенных генотипов в формирование БЛД согласуются с результатами V. Sampath et al. Исследователи установили, что частота встречаемости аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, развивших и не развивших БЛД, была сопоставима. Также не зафиксировано вклада полиморфизма rs4880 в формирование тяжелой БЛД [13].

На геномном уровне отмечено отсутствие значимых генов-кандидатов, оказывающих влияние на развитие и течение БЛД, и существенное разнообразие однонуклеотидных полиморфизмов генов-предикторов в зависимости от расы и/или национальности больного [11]. Так, для полиморфизма rs4880 установлено неравномерное распределение частоты среди различных национальностей. Имеются данные о повышенной встречаемости варианта rs4880 *T47T* у представителей азиатских народов [6]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о преобладании гетерозиготного генотипа rs4880 *C47T* в обеих обследованных выборках, что близко к данным, полученным M.S. Katsarou et al. при оценке генетического разнообразия населения Юго-Восточной Европы [14]. Вероятно, это объясняется тесным соседством и исторической общностью развития славянских государств данного макрорегиона, способствовавшим интенсивной миграции населения.

Развитие хронической патологии органов дыхания в исходе БЛД более характерно для тяжелого течения заболевания [8]. Среди пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, доминировала БЛД легкого течения, что обусловлено совершенствованием методик выхаживания недоношенных новорожденных [15], тяжелую БЛД сформировали 9 (15,0%) человек 1-й подгруппы. В изучаемой выборке больных не установлено связи между исходом патологического процесса и его тяжестью, также остается открытым вопрос о роли полиморфизма rs4880. Заслуживает внимания факт более высокой частоты развития неблагоприятных исходов у носителей генотипа rs4880 *C47T* в 1-й подгруппе в сравнении со

2-й, однако при детальном анализе гипотеза о вкладе данного полиморфизма в формирование респираторной патологии среди реконвалесцентов БЛД не подтверждается. Это позволяет сделать вывод о том, что последствия БЛД определяются комплексным воздействием множества факторов [8], среди которых значимость генетической предрасположенности остается предметом дальнейшего изучения.

Выводы

1. У детей, рожденных недоношенными, и их здоровых сверстников отмечена сопоставимая частота встречаемости полиморфизма rs4880 с преобладанием варианта *C47T*.
2. В исходе перенесенной БЛД носители гетерозиготного генотипа rs4880 *C47T* значимо чаще формировали хронические заболевания органов дыхания в сравнении с детьми, гомозиготными по *C* и *T* аллелям, но вклад полиморфизма rs4880 *C47T* в развитие самого частого неблагоприятного исхода БЛД, рецидивирующего бронхита, не доказан.
3. Респираторные последствия БЛД определяются комплексным воздействием множества факторов, среди которых значение полиморфизма rs4880 требует дальнейшего изучения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А.

Список литературы

1. Giusti B., Vestrini A., Poggi C., Magi A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. *Free Radic Res.* 2012. vol. 46. no. 9. P. 1130–1139. DOI: 10.3109/10715762.2012.692787.
2. Marseglia L., D'Angelo G., Granese R., Falsaperla R., Reiter R. J., Corsello G., Gitto E. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2019. vol. 142. P. 132–137. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.029.
3. Беяшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.* 2015. №3(9). С. 50-68.
4. Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic. Biol. Med.* 2019. vol. 142. P. 61–72. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.

5. Bresciani G., Cruz I. B.M., de Paz J.A., Cuevas M.J., González-Gallego J. The MnSOD Ala16Val SNP: Relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic. Res.* 2013. vol. 47. no. 10. P. 781–792. DOI: 10.3109/10715762.2013.836275.
6. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Распространенность полиморфизма ALA16VAL гена SOD2 в выборках монголоидов и европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014. №2(96). С. 29-31.
7. Запевалова Е.Ю., Ключина Ю.Б., Бойцова Е.В., Кирбятьева М.А. Клиническое течение и структурные изменения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе // Педиатр. 2016. №8(1). С. 50-57. DOI: 10.17816/PED7150-57.
8. Казакова К.А. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы // Педиатрическая фармакология. 2016. №13(4). С. 367–372. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1609.
9. Zawrotniak M., Kozik A., Rapala-Kozik M. Selected mucolytic, anti-inflammatory and cardiovascular drugs change the ability of neutrophils to form extracellular traps (NETs). *Acta Biochim Pol.* 2015. vol. 62. no. 3. P. 465-473. DOI: 10.18388/abp.2015_1055.
10. Siedlinski M., van Diemen C. C., Postma D. S., Vonk J. M., Boezen H. M. Superoxide dismutases, lung function and bronchial responsiveness in a general population. *Eur. Respir J.* 2009. vol. 33. P. 986-992. DOI: 10.1183/09031936.00171507.
11. Lal C.V., Ambalavanan N. Genetic Predisposition to Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2015. vol. 39. no. 8. P. 584–591. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.09.004.
12. Poggi C., Giusti B., Vestri A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. suppl. 4. P. 131-134. DOI: 10.3109/14767058.2012.714976.
13. Sampath V., Garland J.S., Helbling D., Dimmock D., Mulrooney N.P., Simpson P.M., Murray J.C., Dagle J.M. Antioxidant response genes sequence variants and BPD susceptibility in VLBW infants. *Pediatr Res.* 2014. vol. 77. no. 3. P. 477–483. DOI: 10.1038/pr.2014.200.
14. Katsarou M.S., Giakoumaki M., Papadimitriou A., Demertzis N., Androutsopoulos V., Drakoulis N. Genetically driven antioxidant capacity in a Caucasian Southeastern European population. *Mech Ageing Dev.* 2018. vol. 172. P. 1–5. DOI:10.1016/j.mad.2017.08.010.
15. Павлинова Е.Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2012. 46 с.