

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СУРФАКТАНТНОГО БЕЛКА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ЖУРАВЛЕВА Л.Н., НОВИКОВА В.И.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №6. – С. 43-49.

THE ASSESSMENT OF THE CONCENTRATION OF SURFACTANT PROTEIN D IN THE BLOOD SERUM AND TRACHEOBRONCHIAL SECRETION IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS

ZHURAVLEVA L.N., NOVIKOVA V.I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(6):43-49.

Резюме.

Одной из ведущих причин заболеваемости у новорожденных детей является патология респираторного тракта. У недоношенных новорожденных лидирующую роль среди заболеваний дыхательной системы занимают пневмонии и респираторный дистресс-синдром (РДС).

Целью работы была оценка содержания сурфактантного белка D (SP-D) в секрете трахеобронхиального дерева и в сыворотке крови у детей с врожденной пневмонией и респираторным дистресс-синдромом.

Материал и методы. Мы наблюдали 45 новорожденных с дыхательными расстройствами (27 детей с врожденной пневмонией и 18 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без трахеобронхиальной патологии.

Результаты. Содержание SP-D в группе «условно здоровых» недоношенных составило 1,97 нг/мл (25-75 IQR 1,3-2,14 нг/мл). Концентрация SP-D в плазме пациентов с врожденной пневмонией была 35,78 нг/мл (25-75 IQR 25,57-41,63 нг/мл) в течение как 1-2 суток, так и в последующем на 10-14 сутки исследования достоверно выше ($p < 0,001$), чем у недоношенных без респираторных заболеваний, и выше, чем у детей с РДС ($p < 0,001$). Мы выявили положительную корреляционную связь между тяжестью течения пневмонии и повышением уровня SP-D в сыворотке на 1-2 сутки жизни у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Также мы определили, что уровень SP-D в сыворотке крови недоношенных новорожденных 21,8 нг/мл может служить диагностическим критерием прогностически неблагоприятного течения врожденной пневмонии.

Ключевые слова: новорождённые, респираторный дистресс-синдром, пневмония, иммунный статус, сурфактантный белок D, недоношенные дети.

Abstract.

One of the major causes of morbidity in newborns is the respiratory tract pathology. Among the premature infants, the leading cause is given to pneumonia and respiratory distress syndrome (RDS).

Objectives. To assess the concentration of surfactant protein D (SP-D) in the secretion of the tracheobronchial tree and in the blood serum of children with congenital pneumonia and respiratory distress syndrome.

Material and methods. We observed 45 newborns with respiratory disorders (27 children with congenital pneumonia and 18 children with respiratory distress syndrome), the comparison group consisted of 20 «almost healthy» newborns without any tracheobronchial pathology.

Results. The concentration of SP-D in the group of «almost healthy» premature newborns made up 1.97 ng / ml (25-75

IQR 1.3-2.14 ng / ml). The concentration of SP-D in the serum of patients with congenital pneumonia was 35.78 ng / ml (25-75 IQR 25.57-41.63 ng / ml) during 1-2 days, and thereafter on the 10th-14th day it was also significantly higher ($p < 0.001$) in comparison with premature infants without respiratory diseases and children with RDS ($p < 0.001$). We found a positive correlation between the severity of pneumonia and the increase in serum SP-D levels on the 1st - the 2nd day of life in patients with an unfavorable outcome of pneumonia ($r = 0.62$, $p < 0.001$). We also determined that the blood serum SP-D level of 21.8 ng / ml in preterm infants may be used as a diagnostic criterion for the prognostically unfavorable course of congenital pneumonia.

Key words: newborns, respiratory distress syndrome, pneumonia, immune status, surfactant protein D, premature infants.

В настоящее время в связи с увеличением количества пациентов с врожденной пневмонией и бронхолегочной дисплазией большую значимость приобретают исследования, связанные с изучением молекулярных механизмов воспаления легких и возможности терапии данных заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста.

Было отмечено, что сурфактантный белок D (SP-D) является основным регулятором функций альвеолярных макрофагов. Альвеолярные макрофаги представляют собой важный связующий компонент в системе местного иммунитета трахеобронхиального дерева и напрямую участвуют в кооперативных связях между элементами специфического и неспецифического иммунного ответа. SP-D вырабатывается нецилиарными клетками бронхиол – альвеолоцитами II типа и клетками Клара [1, 2].

Для изучения патогенетических механизмов функционирования альвеолярных макрофагов и роли SP-D в осуществлении иммунной функции легких были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных – мышах, в генетическом материале которых был утрачен ген SP-D (SP-D (-/-) мыши) [3, 4]. В данных опытах было выявлено, что у SP-D (-/-) мышей отмечаются выраженные воспалительные изменения легочной ткани и данный тип мышей более восприимчив к инфекционным заболеваниям [3]. При дальнейших исследованиях установлено, что у SP-D (-/-) мышей увеличивается образование провоспалительных цитокинов [1, 3, 5], усиливаются процессы фиброзирования легочной ткани, что приводит, в свою очередь, к формированию эмфиземы легких [6]. При гистологическом исследовании трахеобронхиальной системы SP-D (-/-) мышей были обнаружены значительные перибронхиальные и периваскулярные очаги, инфильтрированные лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами [4].

Также была выявлена молекулярная структура сурфактантного белка D. Мономерная форма данного протеина имеет молекулярную массу 43 кДа, включает в себя 4 домена (колагеноподобный, хвостовой, шейный и головной) и 375 аминокислотных остатков. [1, 7].

В физиологических условиях при отсутствии патологии легких SP-D находится в мультимерной и додекамерной форме со скрытыми хвостовыми доменами. При возникновении воспаления, которое приводит к повышению образования NO, происходит нитрозилирование цистеинов хвостового домена, сопровождающееся распадом мультимерных структур до тримеров и мономеров [8, 9].

Наличие четырех доменов в структуре сурфактантного протеина D позволяет ему участвовать как в процессах активации системы иммунитета, запускать провоспалительный каскад, так и быть активным участником противовоспалительного иммунного ответа [1, 10-12].

В некоторых исследованиях было установлено, что когда на макрофаги воздействуют мономерные или тримерные формы сурфактантного протеина D, то в результате данного воздействия они получают M1 (провоспалительный) фенотип и активируется провоспалительных цитокиновый каскад. Совершенно противоположная ситуация наблюдается при воздействии мультимерной формы SP-D, а именно, макрофаги приобретают M2 фенотип (противовоспалительный), что, в свою очередь, приводит к подавлению образования NO и провоспалительных цитокинов [1, 3, 4, 12].

Следовательно, можно сделать вывод, что SP-D – это единственный бивалентный регулятор воспаления в легких, который работает по «дуплексной» схеме, то есть может участвовать в процессах программирования макрофагов на про- или противовоспалительный фенотип.

Учитывая все вышеизложенное, целью нашего исследования была оценка содержания

SP-D в секрете трахеобронхиального дерева и в сыворотке крови у новорожденных с респираторными нарушениями.

Материал и методы

Данная работа выполнялась в 2018-2019 годах на базах родильных домов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находилось 45 новорожденных с трахеобронхиальной патологией (27 детей с врожденной пневмонией и 18 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 недоношенных новорожденных без респираторных нарушений. Все пациенты с дыхательными расстройствами были недоношенными с гестационным возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 860-2380 граммов.

Объектом исследования была сыворотка крови (у всех детей) и трахеобронхиальный аспират (ТА) новорожденных детей, забор ТА проводился только в группах детей с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. У детей группы сравнения использовали только сыворотку крови, так как они не находились на ИВЛ и получить аспират из трахеи не было возможности.

Забор биологического материала для определения сурфактантного протеина D производили на 1-2 день жизни и на 10-14 день. Забор периферической венозной крови в объеме 1 мл осуществляли в стандартные пробирки. После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 мин мы производили забор сыворотки (0,5 мл). Данный биологический материал мы хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°.

Трахеобронхиальный аспират у недоношенных новорожденных получали при санации дыхательных путей: в эндотрахеальную трубку вводили 0,5 мл стерильного физиологического раствора с последующей его аспирацией. Забор трахеобронхиального аспирата осуществляли на 1-2 сутки жизни.

В сыворотке крови и ТА определяли содержание SP-D методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Fine Test» фирмы «Wuhan Fine Biotech Co» (Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО Витязь Беларусь). Результат реакций выражали в нг/мл.

Мы изучали анамнестические данные ма-

терей новорожденных детей, анализировали присутствие факторов риска отягощенного протекания неонатального периода. Всем недоношенным детям было проведено стандартное обследование согласно клиническим протоколам. Другие диагностические исследования (консультации специалистов, КТ-МРТ-исследования) проводились при наличии показаний у новорожденных.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета «Statistica 6.0». Использовали методику расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа, полученные результаты отображались в виде медианы \pm 25-75 перцентилей (25-75 IQR). Также мы выполнили ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

В группе детей с заболеваниями трахеобронхиальной системы средний гестационный возраст составлял $32,4 \pm 2,7$ нед., масса тела при рождении – $1325,4 \pm 557,9$ грамма. В данной выборке пациентов 64,4% новорожденных имели экстремально низкую или очень низкую массу тела при рождении. При рождении у всех новорожденных была диагностирована асфиксия тяжелой или умеренной степени. С рождения новорожденным проводили различные виды вспомогательной респираторной поддержки: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) – у 23 (51,1%) новорожденных, неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением на выдохе через носовые канюли (nCPAP) – в 17 (37,8%) случаях и у 5 (11,1%) пациентов проводили оксигенотерапию через лицевую маску или носовые канюли. В последующие часы постнатального периода (в течение 1-3 суток) уже 38 новорожденных были переведены на продленную ИВЛ.

Учитывая массу тела при рождении и маленький срок гестации, в 86,7% случаев новорожденным выполняли профилактику и лечение респираторного дистресс-синдрома экзогенным сурфактантом. Однократно экзогенный сурфактант эндотрахеально получили 73,3% новорожденных и дважды – 13,3%. Показаниями для повторного введения экзогенного сурфактанта явились неадекватные показатели кислотно-основного состояния (высокое содержание лактата, метаболический ацидоз), гиперкапния, гипоксемия и выраженная потребность в дотации кисло-

рода. В группе детей с врожденной пневмонией на рентгенограммах наблюдались двустороннее снижение прозрачности легочной ткани с рентгенпрозрачными зонами, образованными воздухом в главных дыхательных путях («воздушные бронхограммы»).

Средний возраст матерей составил $31,4 \pm 7,9$ года. У большинства матерей в анамнезе имелись указания на искусственное прерывание предыдущих беременностей. Медиана паритета беременности – 2 [1, 4], родов – 2 [1, 2].

Все дети с врожденной пневмонией родились от неблагоприятно протекавшей беременности (угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность). Большинство матерей имели значительно отягощенный инфекционный анамнез (обострение хронических заболеваний или острые эпизоды инфекционной патологии во время беременности). Как правило, у одной беременной имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов.

Роды через естественные родовые пути наблюдались у 35,5% пациенток, из них у 23,7% отмечался дефект последа, по поводу которого выполнялась процедура ручного исследования матки.

В группу сравнения (контрольную) группу включены недоношенные новорожденные дети ($n=20$) без клинико-лабораторных признаков респираторных нарушений. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34-36 недель гестации, масса тела при рождении 1890-2490 г. 11(75%) детей данной группы родились от отягощено протекавшей беременности и на фоне соматической патологии у матерей. Осложнения родового акта (первичная родовая слабость, приведшая к использованию медикаментозных средств, неоднократное обвитие пуповины вокруг шеи плода и т.д.) присутствовали у 10 женщин (65%). Дети данной группы имели более высокие оценки по шкале Апгар: 6 [5, 7] баллов на 1-й минуте жизни, на 5-й минуте жизни – 7 [6, 8] баллов. Дети данной группы в клинической картине заболевания имели признаки нарушений со стороны неврологического статуса (синдром угнетения деятельности центральной нервной системы, церебральная ишемия I степени, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости). Синдром задержки внутриутробного развития наблюдался у 3 детей. Обследование и лечение данной группы пациентов также осуществлялись согласно клиническим протоколам.

Содержание SP-D у недоношенных детей без респираторных нарушений в группе сравнения составило 1,97 нг/мл (25-75 IQR 1,3-2,14 нг/мл) (табл. 1). Присутствие сурфактантного протеина D в сыворотке крови демонстрирует естественный процесс проникновения данного протеина через воздушно-кровяной барьер. Концентрация SP-D при врожденной пневмонии была в течение как 1-2 суток, так и в динамике заболевания на 10-14 сутки исследования достоверно выше ($p<0,001$), чем у недоношенных без респираторных заболеваний и выше, чем у детей с РДС ($p<0,001$). У детей с врожденной пневмонией на 12-14 день уровень SP-D был достоверно повышен, а при РДС – снижался.

Чтобы проследить взаимодействия между уровнем SP-D и развитием трахеобронхиальной патологии у недоношенных новорожденных, мы выявили корреляционную связь между концентрацией данного белка в сыворотке крови и парциальным давлением кислорода (PO_2) на первые-вторые сутки жизни ($r=0,67$, $p<0,05$).

Концентрацию SP-D в ТА проанализировали у 38 новорожденных (на 1-2 сутки) и 16 пациентов (на 10-12 сутки) с РДС и врожденной пневмонией, у которых по техническим причинам оказалось возможным получить содержимое трахеобронхиального дерева. Содержание SP-D в ТА у этих пациентов сравнили с концентрацией SP-D в плазме. Были получены достоверные различия, но в содержимом трахеобронхиального дерева отмечался более низкий уровень SP-D относительно концентрации данного протеина в кровеносном русле.

Содержание SP-D на первые-вторые сутки жизни у детей с врожденной пневмонией: ТА 5,7 нг/мл (25-75 IQR 2,4-12,0 нг/мл), а в сыворотке – 35,78 нг/мл [25-75 IQR 25,57-41,63]. Содержание SP-D на 10-14 сутки исследования: ТА 4,5 нг/мл (25-75 IQR 3,7-6,0 нг/мл), а в сыворотке – 56,72 нг/мл (25-75 IQR 42,61-58,47).

Некоторые авторы при исследовании патогенетических механизмов формирования острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) выявили высокий уровень SP-D в сыворотке крови и достаточно низкий уровень данного протеина в содержимом трахеобронхиального дерева. Также они отмечают значительную корреляцию концентрации SP-D с длительным нахождением пациентов на ИВЛ и отягощенным течением заболевания [1, 6, 8, 11]. Данный факт можно трактовать значительным повреждением воздушно-

Таблица 1 – Уровень SP- D в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией

Дни наблюдения	Группы пациентов		
	Дети с РДС (n=18) (1 группа)	Дети с врожденной пневмонией (n=25) (2 группа)	Группа сравнения (n=20) (3 группа)
1-2 день	8,32 [6,75-9,23]*	35,78[25,57 – 41,63]**	1,97 [1,3-2,14]***
12-14 день	6,52 [4,78-6,36]*	56,72 [42,61-58,47]**	2,03 [1,4-1,92]***

Примечание: * – $P_{1-2} < 0,001$; ** – $P_{1-3} < 0,01$; *** – $P_{2-3} < 0,001$.

Таблица 2 – Концентрация SP-D в исследуемых группах детей 1-2 день

Объект исследования	Группа I благоприятным исходом (n = 29)	Группа II неблагоприятный исход (n = 16)
ТА	5,7 [4,2-9,8]*	2,5 [2,1-2,8]
Сыворотка крови	27,4 [14,5-36,3]	41,98 [27,4-53,8]*

Примечание: * – $p < 0,05$.

кровенного барьера легких, которое приводит к усилению его проницаемости для SP-D, а также в последующем выражается в увеличении продукции SP-D вследствие усиления пролиферации альвеолоцитов II типа.

При анализе содержания сурфактантного белка D можно сделать вывод, что повышение данного протеина в сыворотке крови зависит от значительности повреждения клеточных структур альвеолоцитов II типа и увеличения проницаемости воздушно-кровенного барьера, что более выражено при воспалении. Этим мы можем объяснить тот факт, что уровень SP-D в сыворотке крови значительно выше у новорожденных с респираторными нарушениями, чем у недоношенных из группы сравнения без патологии трахеобронхиального тракта, и более значительно увеличен у детей с врожденной пневмонией, когда степень повреждения структур легких более выражена. Учитывая тот факт, что мы производили забор трахеального аспирата и сыворотки крови на 1-2 сутки и к концу второй недели жизни, повышение концентрации SP-D связано, вероятно, с выраженным повреждением структур альвеолоцитов II типа и значительными нарушениями системы иммунитета трахеобронхиального дерева.

Также в ходе исследования все пациенты с респираторными нарушениями были разделены на две подгруппы: группу I составили 29 новорожденных с благоприятным исходом заболевания и группу II (n=16) – с неблагоприятным. Под неблагоприятным исходом мы понимали прод-

ленную ИВЛ, формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) и летальный исход (2 случая).

Все дети с неблагоприятным исходом имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ) или очень низкую массу тела (ОНМТ) при рождении, а гестационный возраст составлял 28-33 нед. У этих детей содержание SP-D в сыворотке крови было достоверно выше, а в ТА – ниже, чем у детей, выздоровевших от пневмонии и РДС (табл. 2). Проанализировав взаимосвязь между уровнем SP-D в периферической крови в сыворотке крови, трахеальном аспирате и тяжестью состояния новорожденных, и течением пневмонии, выявляется положительная корреляционная связь между тяжестью течения пневмонии и повышением уровня SP-D в сыворотке на 1-2 сутки жизни у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии ($r=0,62$, $p < 0,001$).

Содержание SP-D в сыворотке пациентов с неблагоприятным исходом респираторных нарушений во время всего периода наблюдения было значительно выше, чем у пациентов с благоприятным прогнозом. Учитывая биологическую роль альвеолоцитов II типа и SP-D, корреляционная связь динамики уровня данного протеина и исходов течения заболевания закономерна.

В результате проведенного исследования и ROC анализа можно сделать заключение, что концентрация сурфактантного протеина D в сыворотке пациентов обладает высокой диагностической ценностью для диагностики врожденной пневмонии (рис. 1).

На первые - вторые сутки жизни недо-

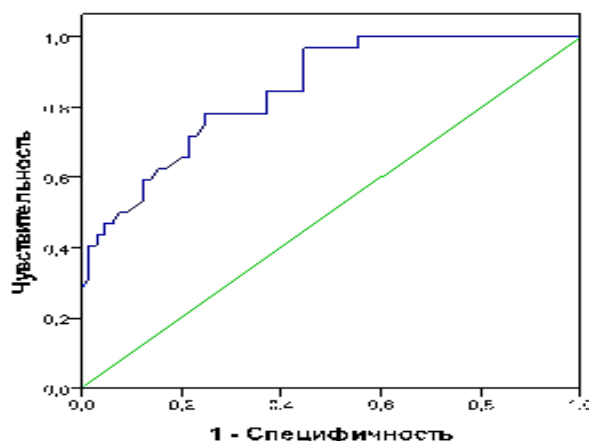


Рисунок 1 – ROC-кривая концентрации SP-D в сыворотке крови при врожденной пневмонии у новорожденных.

ношенного ребенка концентрация SP-D 21,8 нг/мл обладает чувствительностью 83,5% и специфичностью 81,0% для диагностики врожденной пневмонии (площадь под кривой (AUC) составила 0,798 (95% доверительный интервал равен 0,679-0,937 при $z=8,756$, $p<0.0001$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 80%, отрицательного результата – 71,2%.

Заключение

1. У недоношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией и респираторным дистресс-синдромом на 1-2 сутки выявлен повышенный уровень сурфактантного белка D. В динамике заболевания на 12-14 сутки концентрация SP-D увеличивалась при врожденной пневмонии и снижалась при РДС, но не достигала показателей контрольной группы.

2. У детей с неблагоприятным течением заболевания (формирование БЛД, длительное нахождение на искусственной вентиляции легких, летальный исход) уровень SP-D на 1-2 сутки жизни в содержимом трахеобронхиального дерева был ниже, а в сыворотке крови – выше, чем у детей с благоприятным вариантом течения заболевания.

3. Концентрация SP-D в сыворотке крови недоношенных новорожденных 21,8 нг/мл может служить диагностическим критерием прогностически неблагоприятного течения врожденной пневмонии.

Литература

1. Лямина, С. В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С. В. Лямина, С. В. Круглов, Т. Ю. Веденикин // *Фундам. исслед.* – 2011. – № 1. – С. 90–98.
2. Crouch, E. C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D / E. C. Crouch // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998 Nov. – Vol. 1408, N 2/3. – P. 278–289.
3. Selective inhibition of iNOS activity in vivo reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice / E. N. Atochina-Vasserman [et al.] // *J. Immunol.* – 2007 Dec. – Vol. 179, N 12. – P. 8090–8097.
4. Lymphocyte activation in the lungs of SP-D null mice / J. H. Fisher [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002 Jul. – Vol. 27, N 1. – P. 24–33.
5. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов / Е. Н. Вассерман [и др.] // *Фундам. исслед.* – 2010. – № 6. – С. 28–36.
6. Sin, D. D. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? / D. D. Sin, P. S. Pahlavan, S. F. Man // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008 Apr. – Vol. 2, N 2. – P. 65–74.
7. Sorensen, G. L. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease / G. L. Sorensen, S. Husby, U. Holmskov // *Immunobiology.* – 2007. – Vol. 212, N 4/5. – P. 381–416.
8. Airway surfactant protein D (SP-D) deficiency in adults with severe asthma / R. A. Mackay [et al.] // *Chest.* – 2016 May. – Vol. 149, N 5. – P. 1165–1172.
9. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity / A. Nayak [et al.] // *Front. Immunol.* – 2012 Jun. – Vol. 3. – P. 131.
10. Surfactant protein D inhibits interleukin-12p40 production by macrophages through the SIRP alpha/ROCK/ERK signaling pathway / R. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2017 Jun. – Vol. 353, N 6. – P. 559–567.
11. Glasser, J. Surfactants and its role in the pathology of pulmonary infection / J. R. Glasser, R. K. Mallampalli // *Microbes Infect.* – 2012 Jan. – Vol. 14, N 1. – P. 17–25.
12. Лямина, С. В. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль [Электронный ресурс] / С. В. Лямина, Т. Ю. Веденикин, И. Ю. Мальшев // *Современ. проблемы науки и образования : электрон. науч. журн.* – 2011. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4717>. – Дата доступа: 25.11.2019.

Поступила 01.10.2019 г.

Принята в печать 27.11.2019 г.

References

1. Lyamina SV, Kruglov SV, Vedenikin TYu. A new strategy for managing the immune response in lung diseases is the role of surfactant protein D as a bivalent macrophage reprogramming factor. *Fundam Issled.* 2011;(1):90-8. (In Russ.)
2. Crouch E. C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Nov;1408(2-3):278-89. doi: 10.1016/s0925-4439(98)00073-8
3. Atochina-Vasserman EN, Beers MF, Kadire H, Tomer Y, Inch A, Scott P, et al. Selective inhibition of iNOS activity in vivo reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice. *J Immunol.* 2007 Dec;179(12):8090-7. doi: 10.4049/jimmunol.179.12.8090
4. Fisher JH, Larson J, Cool C, Dow SW. Lymphocyte activation in the lungs of SP-D null mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002 Jul;27(1):24-33. doi: 10.1165/ajrcmb.27.1.4563
5. Vasserman EN, Lyamina SV, Shimshelashvili ShL, Abramova EV, Nazarov VA, Kruglov SV, i dr. SP-D controls the balance of Th1 and Th2 cytokines and has signs of endogenous macrophage reprogramming factor. *Fundam Issled.* 2010;(6):28-36. (In Russ.)
6. Sin DD, Pahlavan PS, Man SF. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? *Ther Adv Respir Dis* 2008 Apr;2(2):65-74. doi: 10.1177/1753465808088903
7. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology.* 2007;212(4-5):381-416.
8. Mackay RM, Grainge CL, Lau LC, Barber C, Clark HW, Howarth PH. Airway surfactant protein D (SP-D) deficiency in adults with severe asthma. *Chest.* 2016 May;149(5):1165-72. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.012
9. Nayak A, Dodagatta-Marri E, Tsolaki AG, Kishore U. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2012 Jun;3:131. doi: 10.3389/fimmu.2012.00131
10. Yamaguchi R, Sakamoto A, Yamamoto T, Ishimaru Y, Narahara S, Sugiuchi H, et al. Surfactant protein D inhibits interleukin-12p40 production by macrophages through the SIRP alpha/ROCK/ERK signaling pathway. *Am J Med Sci.* 2017 Jun;353(6):559-567. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.013
11. Glasser J, Mallampalli RK. Surfactants and its role in the pathology of pulmonary infection. *Microbes Infect.* 2012 Jan;14(1):17-25. doi: 10.1016/j.micinf.2011.08.019
12. Lyamina SV, Vedenikin TYu, Malyshev IYu. A modern approach to the analysis of the immune response in lung diseases: surfactant protein D and its role [Elektronnyi resurs]. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia: elektron nauch zhurn.* 2011;(4). Rezhim dostupa: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4717>. Data dostupa: 25.11.2019. (In Russ.)

Submitted 01.10.2019

Accepted 27.11.2019

Сведения об авторах:

Журавлева Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zhuravleva L.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pediatrics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Novikova V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pediatrics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра педиатрии. E-mail: liudmilaz@mail.ru – Журавлева Людмила Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatrics. E-mail: liudmilaz@mail.ru – Lyudmila N. Zhuravleva.