

SP-D представляет собой многомерные Ca^{2+} -связывающие лектины, вырабатываемые альвеолоцитами II типа и нецилиарными клетками бронхоиол легких — клетками Клара [18, 29]. Высокое содержание глицина (22%), гидроксипролина и гидроксисилизина в аминокислотном составе SP-D указывает на то, что белок имеет коллагеноподобную структуру, и SP-D наряду с SP-A, конглютинами, бычьим коллектином-43 и маннозсвязывающим лектином принадлежит к семейству коллектинов, являясь членом С-типа семейства лектинов. Основная функция легочных коллектинов заключается в модулировании защитных функций и воспаления [16, 21].

Мономер белка SP-D имеет молекулярную массу 43 кДа, состоит из 375 аминокислот, включает 4 домена: NH_2 -хвостовой домен, коллагеноподобный домен, домен «шейки» и С-концевой лектиновый домен «головки», распознающий COOH -группы углеводов и лектин С-типа [6]. Охарактеризован предполагаемый рецептор для SP-D — GP-340 [20].

SP-D существует в различных олигомерных состояниях: в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера [4, 5]. Такая мультифункциональная структура SP-D способствует реализации целого ряда функций, в первую очередь обеспечивает возможность активации иммунного ответа как провоспалительной, так и противовоспалительной направленности [9]. Такая двойственность эффектов обусловлена тем, что олигомерные формы SP-D альтернативно воздействуют на функциональную АМ, поскольку мультимеры и додекамеры SP-D взаимодействуют с одним типом рецепторов на поверхности клеток, обеспечивая противовоспалительную направленность иммунного ответа, в то время как S-нитрозилированные тримеры и мономеры, взаимодействуя с другими рецепторами, активируют провоспалительный путь [5, 8].

Показано, что отсутствие гена SP-D у мышей приводит к выраженному воспалению в легких наряду с усилением восприимчивости экспериментальных животных к инфекциям [19]. В легких мышей, лишенных гена SP-D, наблюдалась выраженная инфильтрация макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в перибронхиальных и периваскулярных областях [17].

Полагают, что иммуномодулирующее действие SP-D реализуется путем ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции интерлейкина (ИЛ)-2, а также за счет способности белка ингибировать связывание специфических IgE и блокировать аллерген-индуцированный выброс гистамина из базофилов [24].

Кроме того, SP-D вовлечен в легочный гомеостаз. *In vitro* было продемонстрировано, что белок взаимодействует с фосфо- и гликолипидами клеток [25]. В отсутствие микробных лигандов SP-D связывается непосредственно с альвеолярными макрофагами, являясь, таким образом, посредником генерации кислородных радикалов, а также действует как мощный стимулятор хемотаксиса для фагоцитов [4, 14].

Усиление клеточной инфильтрации тканей легких сопровождается увеличением размеров макрофагов, что в свою очередь связывают с усилением оксидантного стресса в легких. Это предположение было подтверждено тем, что в АМ, выделенных у мышей с генотипом SP-D (–/–), интенсивность процессов свободнорадикального окисления была в 10 раз выше, чем в нормальных макрофагах, о чем свидетельствовало возрастание концентрации перекиси водорода. Установлено, что SP-D проявляет антиоксидантные свойства, способствуя снижению образования свободных радикалов [30].

В экспериментах при моделировании воспаления в легких мышей, лишенных гена SP-D, было выявлено возрастание экспрессии индуцибельной NO-синтазы (*i*NOS) и продукции NO. Показано, что ингибирование *i*NOS у SP-D (–/–) мышей сопровождалось уменьшением выраженности воспаления и увеличением количества клеток в бронхоальвеолярном лаваже [11]. В свою очередь NO может контролировать эффекты SP-D [12].

Таким образом, результаты экспериментов, полученные на SP-D (–/–) мышцах, свидетельствовали о том, что патогенетическими факторами ХОБЛ, опосредующими влияние снижения уровня SP-D, являются усиление оксидативного стресса, а также процессы апоптоза и некроза в легких [13, 15].

На уровне макрофага формируется механизм положительной обратной связи, который, при необходимости, обеспечивает быстрый адекватный ответ клеток, запускающий механизмы врожденного иммунитета, способствующие элиминации и уничтожению патогена. В то же время при нарушениях системы регуляции может провоцироваться чрезмерная активность процессов воспаления, что будет проявляться клинически обострениями заболевания [4].

SP-D рассматривают в качестве фактора программирования макрофагов. Под влиянием тримеров, а также мономеров этого белка макрофаги приобретают преимущественно провоспалительный M1 фенотип, что характеризуется усилением продукции оксида азота (NO) и провоспалительных цитокинов. В то же время действие мульт-

тимеров SP-D способствует формированию противовоспалительного фенотипа – M2, который характеризуется подавлением продукции NO и снижением выработки провоспалительных цитокинов [2].

В целом мультифункциональная структура белка позволяет SP-D выступать в качестве бивалентного фактора контроля фенотипа макрофагов и определять двойственность иммунного ответа, обеспечивая возможность активации иммунного ответа провоспалительной или противовоспалительной направленности.

В настоящее время описаны изменения уровня SP-D при различных заболеваниях легких, полученные данные позволяют исследователям утверждать, что белок может быть использован не только как маркер поражения легочной ткани, но и в качестве вещества, оказывающего влияние на ключевые звенья патогенеза воспалительной реакции [4, 22].

В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы воспаления в легких с целью разработки методов лечения ряда заболеваний, что особенно актуально в связи с увеличением заболеваемости бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), саркоидозом, инфекционными заболеваниями органов дыхательных путей [28].

Показано, что у пациентов с ХОБЛ AM по сравнению со здоровыми людьми имеют выраженный M1 фенотип, что обуславливает направленность иммунного ответа по Th1-пути.

Полагают, что снижение содержания SP-D при заболеваниях легких может быть связано с тем, что AM могут поглощать и разрушать SP-D [27] и/или с тем, что из-за повреждения легочного эпителия и нарушения проницаемости капилляров, характерного для процесса воспаления, SP-D попадает в системный кровоток, что подтверждается увеличением уровня белка в сыворотке. В свою очередь уменьшение концентрации SP-D в легких при ХОБЛ приводит к повышенной восприимчивости органа к инфекциям, а последующая колонизация микроорганизмами увеличивает риск обострений ХОБЛ и прогрессирование заболевания [3, 23].

Заключение

В настоящее время актуальной задачей остается определение маркеров воспаления и повреждения легких и дыхательных путей, с учетом роли воспаления в патогенезе заболеваний легких и возрастания заболеваемости болезнями системы дыхания. К настоящему времени показано, что разные

олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на активность и функции альвеолярных макрофагов, что связано со способностью мультимеров и додекамеров этого белка к взаимодействию с разными типами рецепторов на поверхности AM.

Анализ роли SP-D в регуляции функций макрофагов свидетельствует о том, что белок представляет собой уникальный фактор альтернативного репрограммирования клеток, способный программировать макрофаги и на M1, и на M2 фенотип, вследствие чего SP-D рассматривают в качестве бивалентного регулятора воспаления в легких и дыхательных путях.

Полученные к настоящему времени данные о структуре сурфактантного белка D и особенностях его взаимодействия альвеолярными макрофагами при различных заболеваниях легких свидетельствуют о том, что белок может быть использован не только как маркер повреждения легких, но и как агент воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины. Особенности продукции белка, его роль и функции подлежат дальнейшему изучению. Результаты такого рода исследований, безусловно, откроют новые перспективы для поиска патогенетически обоснованных направлений диагностики и лечения заболеваний легких и верхних дыхательных путей.

Список литературы

1. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т.2. № 4. – С. 61–64.
2. Вассерман Е.Н., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л. и соавт. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 6. – С. 28–36.
3. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. – М: Мед.лит., 2011. – 96 с.
4. Лямина С.В., Круглов С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 90–98.
5. Лямина С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких // Терапевт. – 2011. – № 2. – С. 47–48.
6. Малышев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 101–107.
7. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких // Общая реаниматология. – 2007. – Т.3, № 1. – С. 66–77.

8. Филоненко Т.Г. Роль сурфактант-ассоциированного белка SP-A в системе местной защиты легких // Патология. – 2012. – № 3. – С. 117.
9. Хамидулина Л.И., Данилко К.В., Файзуллина Р.М., Викторова Т.В. Полиморфизм генов белков сурфактанта В и D как фактор предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 51–55.
10. Цветкова О.А., Веселовская М.В. полиморфные варианты гена сурфактантного белка С у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2007. – № 9. – С. 65–69.
11. Atochina E.N., Beers M.F., Hawgood S. et al. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2004. – Vol. 30. – P. 271–279.
12. Atochina-Vasserman E.N., Kadire H., Tomer Y. et al. Selective inhibition of iNOS activity *in vivo* reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice // Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 179 (12). – P. 8090–8097.
13. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M. et al. OSCAR Is a Receptor for Surfactant Protein D That Activates TNF- α Release from Human CCR2⁺ Inflammatory Monocytes // J Immunol. – 2015. – Vol. 194 (7). – P. 3317–3326.
14. Cai G.Z., Griffin G., Senior R. et al. Recombinant SP-D carbohydrate recognition domain is a chemoattractant for human neutrophils // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276. – P. 131.
15. Cheng G., Ueda T., Numao T. et al. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma // EurRespir J. – 2000. – Vol. 16. – P. 831–835.
16. Crouch E.C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1408. – P. 278–289.
17. Dodagatta-Marri E., Qaseem A.S., Karbani N. et al. Purification of surfactant protein D (SP-D) from pooled amniotic fluid and bronchoalveolar lavage // Methods Mol Biol. – 2014. – Vol. 1100. – P. 273–290.
18. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K. et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma // Allergy. – 2015. – Mar 2. [Epub ahead of print].
19. Hillaire M.L., van Eijk M., Vogelzang-van Trierum S.E. et al. Assessment of the antiviral properties of recombinant surfactant protein D against influenza B virus *in vitro* // Virus Res. – 2015. – Vol. 195. – P. 43–46.
20. Holmskov U., Lawson P., Teisner B. et al. Isolation and characterization of a new member of the scavenger receptor superfamily, glycoprotein-340 (gp-340), as a lung surfactant protein-D binding molecule // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 13743.
21. Kati C., Alacam H., Duran L. et al. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism // Clin. Lab. – 2014. – Vol. 60(9). – P. 1457–1364.
22. LeVine A.M., Whitsett J.A., Gwozdz J.A. et al. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 3934–3940.
23. Lock-Johansson S., Vestbo J., Sorensen G.L. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease // Respir. Res. – 2014. – Vol. 15(1). – P. 147.
24. Madan T., Kishore U., Shah A. et al. Lung surfactant proteins A and D can inhibit specific IgE binding to the allergens of *Aspergillus fumigatus* and block allergen-induced histamine release from human basophils // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 110. – P. 241.
25. Ogasawara Y., McCormack F., Mason R., Voelker D. Chimeras of surfactant proteins A and D identify the carbohydrate recognition domains as essential for phospholipid interaction // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 29785.
26. Sato S., Hanibuchi M., Fukuya A. et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D, but Not Krebs von den Lungen-6 // Lung. – 2014. – Vol. 192 (5). – P. 711–717.
27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man P.S. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD: Potential Biological Roles of SP-D in COPD // Ther. Adv. Resp. Dis. – 2008. – Vol. 2 (2). – P. 65–74.
28. Xu J., Singhera G.K., Dorscheid D.R. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium // Respir. Res. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 26.
29. Yao H.Y., Wang W., Zhang P.H. et al. Determination and clinical significance of serum surfactant proteins A and D in children with bronchiolitis // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi. – 2013. – Vol. 15 (11). – P. 987–989.
30. Yoshida M., Korfhagen Th.R., Whitsett J.A. Surfactant Protein D Regulates NF- κ B and Matrix Metalloproteinase Production in Alveolar Macrophages via Oxidant-Sensitive Pathways // The Journal of Immunology. – 2001. – Vol. 166. – P. 7514–7519.

References

- Antonov A.G., Ryndin A.Ju. Surfaktant BL v kompleksnoj terapii respiratornyh narushenij u novorozhdennyh detej // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2007. T.2. no. 4. pp. 61–64.
- Vasserman E.N., Ljamina S.V., Shimshelashvili Sh.L. i soavt. SP-D kontroliruet balans Th1 i Th2 citokinov i obladaet priznakami jendogenno go faktora reprogramirovanija makrofagov // Fundamentalnye issledovanija. 2010. no. 6. pp. 28–36.
- Vaujer R. Surfaktant v neonatologii. Profilaktika i lechenie respiratornogo distress-sindroma novorozhdennyh: per. s nem. M: Med.lit., 2011. 96 p.
- Ljamina S.V., Kruglov S.V., Vedenikin T.Ju., Malyshev I.Ju. Novaja strategija upravljenija immunnym otvetom pri zabolevanijah legkih rol surfaktantnogo belka D kak bivalentnogo faktora reprogramirovanija makrofagov // Fundamentalnye issledovanija. 2011. no. 1. pp. 90–98.
- Ljamina S.V. Novaja strategija upravljenija immunnym otvetom pri zabolevanijah legkih // Terapevt. 2011. no. 2. pp. 47–48.
- Malyshev I.Ju., Ljamina S.V., Shimshelashvili Sh.L., Vasserman E.N. Funkcionalnye otveta alveoljarnyh makrofagov, surfaktantnyj belok D i zabolevanija legkih // Pulmonologija. 2011. no. 3. pp. 101–107.
- Rozenberg O.A. Legochnyj surfaktant i ego primenenie pri zabolevanijah legkih // Obshhaja reanimatologija. 2007. T.3, no. 1. pp. 66–77.
- Filonenko T.G. Rol surfaktant-associirovannogo belka SP-A v sisteme mestnoj zashhity legkih // Patologija. 2012. no. 3. pp. 117.
- Hamidullina L.I., Danilko K.V., Fajzullina R.M., Viktorova T.V. Polimorfizm genov belkov surfaktanta B i D kak faktor predraspolozhennosti k razvitiyu dyhatelnyh narushenij u novorozhdennyh // Pediatrija. 2010. T. 89, no. 1. pp. 51–55.
- Cvetkova O.A., Veselovskaja M.V. polimorfnye varianty gena surfaktantnogo belka S u bolnyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih // Terapevticheskoj arhiv. 2007. no. 9. pp. 65–69.
- Atochina E.N., Beers M.F., Hawgood S. et al. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2004. Vol. 30. pp. 271–279.
- Atochina-Vasserman E.N., Kadire H., Tomer Y. et al. Selective inhibition of iNOS activity *in vivo* reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice // Journal of Immunology. 2007. Vol. 179 (12). pp. 8090–8097.

13. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M. et al. OSCAR Is a Receptor for Surfactant Protein D That Activates TNF- α Release from Human CCR2+ Inflammatory Monocytes // *J Immunol.* 2015. Vol. 194 (7). pp. 3317–3326.
14. Cai G.Z., Griffin G., Senior R. et al. Recombinant SP-D carbohydrate recognition domain is a chemoattractant for human neutrophils // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 276. pp. 131.
15. Cheng G., Ueda T., Numao T. et al. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma // *EurRespir J.* 2000. Vol. 16. pp. 831–835.
16. Crouch E.C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol. 1408. pp. 278–289.
17. Dodagatta-Marri E., Qaseem A.S., Karbani N. et al. Purification of surfactant protein D (SP-D) from pooled amniotic fluid and bronchoalveolar lavage // *Methods Mol Biol.* 2014. Vol. 1100. pp. 273–290.
18. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K. et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma // *Allergy.* 2015. Mar 2. [Epub ahead of print].
19. Hillaire M.L., van Eijk M., Vogelzang-van Trierum S.E. et al. Assessment of the antiviral properties of recombinant surfactant protein D against influenza B virus in vitro // *Virus Res.* 2015. Vol. 195. pp. 43–46.
20. Holmskov U., Lawson P., Teisner B. et al. Isolation and characterization of a new member of the scavenger receptor superfamily, glycoprotein-340 (gp-340), as a lung surfactant protein-D binding molecule // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. pp. 13743.
21. Kati C., Alacam H., Duran L. et al. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism // *Clin. Lab.* 2014. Vol. 60(9). pp. 1457–1364.
22. LeVine A.M., Whitsett J.A., Gwozdz J.A. et al. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. pp. 3934–3940.
23. Lock-Johansson S., Vestbo J., Sorensen G.L. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease // *Respir. Res.* 2014. Vol. 15(1). pp. 147.
24. Madan T., Kishore U., Shah A. et al. Lung surfactant proteins A and D can inhibit specific IgE binding to the allergens of *Aspergillus fumigatus* and block allergen-induced histamine release from human basophils // *Clin. Exp. Immunol.* 1997. Vol. 110. pp. 241.
25. Ogasawara Y., McCormack F., Mason R., Voelker D. Chimeras of surfactant proteins A and D identify the carbohydrate recognition domains as essential for phospholipid interaction // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. pp. 29785.
26. Sato S., Hanibuchi M., Fukuya A. et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D, but Not Krebs von den Lungen-6 // *Lung.* 2014. Vol. 192 (5). pp. 711–717.
27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man P.S. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD: Potential Biological Roles of SP-D in COPD // *Ther. Adv. Resp. Dis.* 2008. Vol. 2 (2). pp. 65–74.
28. Xu J., Singhera G.K., Dorscheid D.R. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium // *Respir. Res.* 2015. Vol. 16 (1). pp. 26.
29. Yao H.Y., Wang W., Zhang P.H. et al. Determination and clinical significance of serum surfactant proteins A and D in children with bronchiolitis // *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi.* 2013. Vol. 15 (11). pp. 987–989.
30. Yoshida M., Korfhagen Th.R., Whitsett J.A. Surfactant Protein D Regulates NF- κ B and Matrix Metalloproteinase Production in Alveolar Macrophages via Oxidant-Sensitive Pathways // *The Journal of Immunology.* 2001. Vol. 166. pp. 7514–7519.

Рецензенты:

Шатманов С.Т., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Гистология, патанатомия», медицинский факультет, ОшГУ, г. Ош;

Шамшиев А.А., д.м.н., профессор, кафедры «Хирургия», координатор здравоохранения, факультет последипломного медицинского образования ОшГУ, ЦСМ № 1, г. Ош.