

СУРФАКТАНТНЫЙ АПОПРОТЕИН D У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ОРДС

С. А. Перепелица², А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹, Е. Ю. Ефремова²,
О. Б. Авакьян², М. В. Сакаева², И. И. Клинецвич²

¹ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

² ГУЗ «Перинатальный центр Калининградской области», Калининград

Surfactant Apoprotein D in Preterm Neonates with Acute Respiratory Distress Syndrome

S. A. Perepelitsa², A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹, Ye. Yu. Yefremova²,
O. B. Avakyan², M. V. Sakayeva², I. I. Klintsevich²

¹ Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Perinatal Center of the Kaliningrad Region, Kaliningrad

Цель работы — исследование продукции сурфактантного апопротеина D у недоношенных новорождённых с ОРДС во время проведения ИВЛ. **Материал и методы.** В статье представлены результаты исследования продукции сурфактантного апопротеина D (SP-D) в различных биологических жидкостях у 44 недоношенных новорождённых. Выделены две группы новорождённых, в зависимости от выраженности клинических проявлений острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В основную группу включено 25 детей с тяжёлым течением заболевания, в связи с чем всем новорождённым с рождения проводили профилактическое введение экзогенного сурфактанта «Куросураф» и искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). В группу сравнения включено 19 недоношенных новорождённых без признаков ОРДС. **Результаты.** Проведённое исследование показало, что сурфактантный апопротеин D определяется в различных биологических жидкостях рожениц и недоношенных новорождённых: амниотической жидкости, желудочном аспирате, полученном сразу после рождения, остаточной пуповинной крови, сыворотке крови через 8 часов после рождения и бронхоальвеолярной жидкости. Несмотря на малый гестационный возраст новорождённых, сурфактантная система лёгких способна продуцировать SP-D, это документируется его высоким содержанием в амниотической жидкости и остаточной пуповинной крови у недоношенных новорождённых. В ближайшие часы после рождения у недоношенных новорождённых продукция апопротеина D значительно снижается. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о внутриутробной продукции SP-D тканями плода, способствующей улучшению газообменной функции лёгких у недоношенных новорождённых в первые часы после рождения, о наличии транзиторных нарушений функции альвеоло-капиллярной мембраны у новорождённых, находящихся на ИВЛ. **Ключевые слова:** недоношенные новорождённые, острый респираторный дистресс-синдром, сурфактант, сурфактантный апопротеин D.

Objective: to study the production of surfactant apoprotein D in preterm neonates with acute respiratory distress syndrome (ARDS) during artificial ventilation (AV). **Subjects and methods.** The paper presents the results of studying the production of surfactant protein D (SP-D) in various biological fluids in 44 preterm neonates. Two groups of newborn infants were identified according to the clinical manifestations of ARDS. The study group comprised 25 infants with the severe course of the disease, in this connection the preventive administration of the exogenous surfactant Curosurf and AV were made in all the neonates at birth. The control group included 19 preterm babies without signs of ARDS. **Results.** The study has demonstrated that in parturients and preterm neonatal infants, surfactant apoprotein D is detectable in various biological fluids: amniotic fluid, the gastric aspirate obtained just after birth, residual umbilical cord blood, serum following 8 hours of birth, and bronchoalveolar fluid. Despite the low gestational age of the neonates, the lung surfactant system is able to produce SP-D, as evidenced by its high content in the amniotic fluid and residual umbilical cord blood of preterm neonates. The production of apoprotein D in preterm neonates considerably reduces in the next few hours after birth. **Conclusion.** The findings suggest that fetal tissues generate SP-D, which improves pulmonary gas exchange in preterm neonates in the first hours after birth and that alveolar-capillary membrane dysfunctions are transient in the neonates on AV. **Key words:** preterm neonates, acute respiratory distress syndrome, surfactant, surfactant apoprotein D.

Основная физиологическая функция лёгочного сурфактанта (ЛС) — уменьшение поверхностного натяжения в альвеолах [1–3] и поддержка альвеоляр-

ной стабильности. Сурфактантная система лёгких включает в себя: альвеолоциты 2-го типа, синтезирующие и секретирующие сурфактант; сурфактантный альвеолярный комплекс — неклоточный компонент, локализующийся на поверхности альвеолоцитов; альвеолярные макрофаги, утилизирующие свободный сурфактант; рецепторный аппарат лёгкого, участвующий в регуляции секреции сурфактанта. Лёгоч-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Перепелица Светлана Александровна
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

ный сурфактант человека состоит из 80–85% липидов, 8–10% — протеинов и 2–5% — углеводов [4–7]. Основными веществами, влияющими на поверхностное натяжение альвеол, являются фосфолипиды (ФЛ): фосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин и др. Около половины белков составляют сурфактант-ассоциированные белки — апопротеины: гидрофобные протеины SP-B, SP-C и гидрофильные протеины SP-A, SP-D. При изучении *in vitro* процесса формирования поверхностно-активной плёнки, установлено, что SP-A, SP-B и SP-C приводят к увеличению скорости распределения фосфолипидов на поверхности раздела фаз в альвеолах. Протеины SP-A, SP-D необходимы для равномерного распределения слоя сурфактанта по всей поверхности лёгких и для препятствования спадения альвеол в конце выдоха. Уменьшение количества сурфактанта может приводить к проникновению сывороточных белков в альвеолярное пространство, что способствует дальнейшему подавлению синтеза сурфактанта и ухудшению состояния лёгочной ткани [8–11].

Кроме того, апопротеины выполняют барьерную функцию, принимают участие в системе врождённого и адаптивного иммунитета [12–14]. Важная роль в этом процессе принадлежит сурфактант-ассоциированному апопротеину D (SP-D), который принадлежит к семейству коллагеноподобных лектинов. SP-D — мультимерный Ca^{+2} связывающий белок, синтезируется двумя типами нецилиарных периферических клеток: альвеолоцитами II типа и клетками Клара [2, 15], а также различными эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы [16]. SP-D обладает защитными свойствами [17–19], влияет на врождённый иммунный ответ. В экспериментах на трансгенных мышах показано, что при дефиците этого белка животные становятся чувствительными к инфекциям [20–22]. Удаление гена SP-D у экспериментальных животных приводит к повышенной восприимчивости лёгочной ткани к вирусным и бактериальным инфекциям [23, 24], увеличению количества альвеолярных макрофагов, нарушению синтеза фосфолипидов сурфактанта, повышению активности металлопротеаз [25], в лёгких развивается воспаление и эмфизема [21]. Апопротеин-D обладает противовоспалительными свойствами, стимулирует хемотаксис нейтрофилов, способен связываться на поверхности микроорганизмов с гликоконъюгатами, а также сегментоядерными лейкоцитами [26, 27], влияет на активность тучных, дендритных клеток, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов [28–34], снижает количество альвеолярных макрофагов, вступающих в апоптоз [35, 36], связывает липополисахарид грамотрицательных бактерий [29, 37].

Экспрессия SP-D снижается при различных заболеваниях: ОРДС, бронхиальной астме, бронхолёгочной дисплазии. В эксперименте на животных показано увеличение синтеза SP-D при гипероксии. У экспериментальных животных в ответ на инфекционную инвазию происходит повышение синтеза SP-D и интерлейкина-4.

Искусственная вентиляция лёгких, являющаяся основным методом лечения ОРДС у недоношенных новорождённых, может вызывать повреждение альвеолярного эпителия, угнетении синтеза эндогенного сурфактанта и его повышенную деградацию, что способствует вторичному дефициту сурфактанта и ухудшает течение заболевания.

Цель работы — исследование продукции сурфактантного апопротеина D у недоношенных новорождённых с ОРДС во время проведения ИВЛ.

Материалы и методы

Проводили определение SP-D в различных биологических жидкостях матерей и недоношенных новорождённых.

Объектом исследования явились:

- периферическая кровь матери в конце первого периода преждевременных родов или во время оперативного родоразрешения;
 - передние околоплодные воды;
 - бронхоальвеолярная жидкость, аспирированная сразу после рождения (БАЛ 1) и через 8 часов после введения экзогенного сурфактанта «Куросурфа» (БАЛ 2);
 - остаточная пуповинная кровь недоношенных новорождённых (ОПК);
 - центральная венозная кровь недоношенных новорождённых, полученная через 8 часов после рождения (ЦВК);
 - желудочный аспират, полученный сразу после рождения.

В конце первого периода родов у матери осуществляли забор крови из периферической вены. Забор амниотической жидкости проводили в асептических условиях методом амниоцентеза во время операции кесарева сечения, динамического осмотра родовых путей при её излитии и при амниотомии в первом периоде родов. Остаточную пуповинную кровь забирали сразу после пересечения пуповины. Исследование центральной венозной крови у новорождённых осуществляли через 8 часов после рождения.

Для исследования уровня SP-D все биологические жидкости собирали в стерильные стеклянные пробирки, отстаивали в течение 30 минут при комнатной температуре и центрифугировали при 400 об/мин в течение 10 минут. Сыворотку отбирали в стерильные пластиковые пробирки и хранили в замороженном виде до проведения анализа при $t = -20^{\circ}C$.

Содержание SP-D определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к человеческому сурфактантному протеину D на фотометре Stat Fax 2100 (США) с использованием тест-систем BioSonroe-International (Франция). Подготовку проб осуществляли автоматически с использованием Stat Fax 2600 Stat Fax 2200 (термостат-встряхиватель) фирмы AWARE-NESS TECHNOLOGY Inc. (США).

Единица измерения — пикограммы в миллилитре (пг/мл) сыворотке крови.

С помощью технологии ион-селективных электродов, на анализаторе Easy Blood Gas (США) проводили измерение парциального давления кислорода крови, с последующим расчётом альвеолярно-артериального кислородного градиента ($A-a DO_2$), респираторного коэффициента (RI). Исследовали артериализированную капиллярную кровь, набранную в капилляр с коагулянтом, из дистальных отделов рук. Показатели газообмена оценивали во время проведения ИВЛ через 2, 8, 12, 24 и 40 часов после введения «Куросурфа».

В исследование включено 44 недоношенных новорождённых с гестационным возрастом от 27 до 36 недель и массой тела при рождении от 1040 г. до 2980 г. Выделены 2 группы новорождённых, в зависимости от выраженности клинических проявлений ОРДС. В группу «А» включено 25 детей с тяжёлым течением заболевания, в связи с чем, всем новорождённым с рождения проводили профилактическое введение экзогенного сурфактанта «Куросурфа» и ИВЛ. Средняя доза сурфактанта состави-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных новорождённых при рождении ($M \pm \sigma$)

Показатель	Значения показателей в группах исследования		
	Группа «А»	Группа «В»	<i>p</i>
Масса тела при рождении, грамм	1575±382,9	2241,1±386,8	<0,005*
Рост, см	40,1±3,4	45,4±2,3	<0,005*
Срок гестации, недель	30,5±2,3	34,7±0,9	<0,005*
Оценка по шкале Апгар (балл):			
на 1-й минуте	4,4±1,8	6,7±0,6	<0,005*
на 5-й минуте	6,4±0,8	7,3±0,5	<0,005*
Длительность ИВЛ, часов	42,6±36,2	—	—

Примечание. * — $p < 0,005$ — статистически значимые отличия между группами новорождённых.

Таблица 2

Газовый состав крови у новорождённых с ОРДС ($M \pm \sigma$)

Длительность ИВЛ	Значения показателей во время исследования в группе «А»		
	pO_2 мм рт. ст.	А-а DO_2 мм рт. ст.	RI
2 часа	64,7±50,7	214,8±73,0*	4,3±1,9
8 часов	50,9±24,2	233,1±98,2	7,9±10,6
12 часов	48,2±12,4*	310,9±122,7*	7,3±4,1*
24 часа	58,7±31,1	290,5±134,5*	6,2±3,8
40 часов	63,5±28,4*	247,9±96,4	4,5±2,6

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверность отличий между показателями.

ла 180 мг/кг. В группу «В», сравнения, включено 19 недоношенных новорождённых без признаков ОРДС.

Сравнительная характеристика новорождённых обеих групп приведена в табл. 1. В группе «А» средний гестационный возраст составил $30,9 \pm 2,5$ недель, чем обусловлена достоверность различий по антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар.

При статистической обработке полученных данных применяли методы дескриптивной и вариационной статистики, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

С рождения у всех новорождённых группы «А» имелись симптомы тяжёлой дыхательной недостаточности: разлитой цианоз кожных покровов, втяжение углублённых мест грудной клетки, аускультативно дыхание равномерно ослаблено по всем полям, что явилось показанием к интубации трахеи, заместительной терапии экзогенным сурфактантом «Куросурфом» на 3-й — 5-й минутах жизни и проведению ИВЛ.

Введение «Куросурфа» в 20% случаев позволило выбрать начальный режим респираторной поддержки — СРАР; у остальных 80% новорождённых проводили полностью контролируемую вентиляцию А/С.

Проводимое лечение способствовало нормализации газового состава крови у новорождённых, находившихся на ИВЛ (табл. 2). У новорождённых через 2 часа после введения «Куросурфа» парциальное напряжение кислорода (pO_2) в крови находилось в пределах нормальных величин, к 12 часам проведения ИВЛ произошло достоверное снижение средней величины показателя ($p < 0,05$), но эти параметры находились в пределах физиологических значений. Отмечались признаки на-

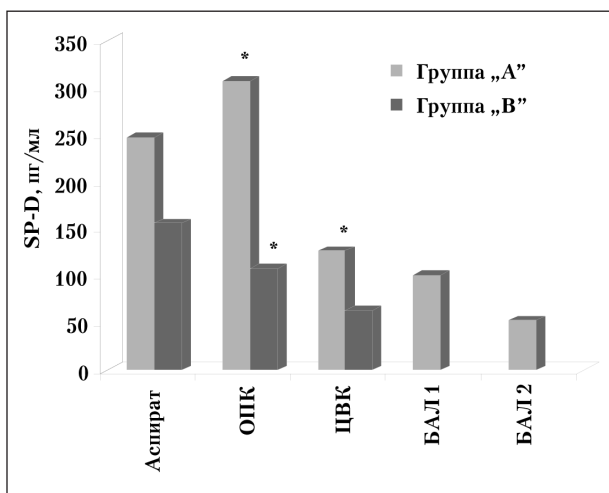
рушения функции аэрогематического барьера: достоверное ($p < 0,05$) увеличение средней величины альвелярно-артериального градиента (А-а DO_2) и респираторного индекса (RI) к 12 часам проведения ИВЛ. Выявленные изменения были кратковременные и отмечались только в первые сутки жизни.

В одном случае в течение первых часов жизни, несмотря на профилактическое введение «Куросурфа», развился ОРДС, клинико-лабораторные признаки полиорганной недостаточности прогрессивно нарастали, и наступил летальный исход. При патологоанатомическом вскрытии подтверждён диагноз болезни гиалиновых мембран.

Проводимое лечение способствовало появлению у большинства новорождённых эффективного самостоятельного дыхания, и они были экстубированы. Общая продолжительность ИВЛ составила $42,6 \pm 36,2$ часа.

Все бактериологические посевы из трахеобронхиального дерева, взятые при рождении у недоношенных новорождённых группы «А», были отрицательные. За время наблюдения у новорождённых обеих групп клинических признаков врождённой и реализации внутрибольничной инфекции не было.

В конце первого периода родов в периферической крови матерей обеих групп содержание SP-D не имело достоверных отличий и составляло $39,9 \pm 6,2$ пг/мл. Содержание исследуемого показателя в околоплодных водах варьировало от 580,9 пг/мл до 4007,6 пг/мл. Средняя величина SP-D в группе «А» составляла $2673,4 \pm 2326,1$ пг/мл, в группе «В» — $3248,9 \pm 5188,3$ пг/мл, данные различия статистически не достоверны ($p > 0,05$). Высокое содержание SP-D в амниотической жидкости свидетельствует о его внутриутробной продукции. При проведении корреляционного анализа в



Содержание SP-D в различных биологических жидкостях недоношенных новорождённых.

* – $p < 0,05$ – достоверность отличий между показателями.

группе «А» выявлена сильная прямая связь с достоверным коэффициентом корреляции содержания SP-D в амниотической жидкости и парциальным напряжением кислорода через 2 часа после рождения ($r=0,76$; $p=0,02$), что свидетельствует о внутриутробной продукции SP-D тканями плода, способствующей улучшению газообменной функции лёгких у недоношенных новорождённых в первые часы после рождения.

Концентрация SP-D в различных биологических жидкостях недоношенных новорожденных представлена на рисунке. У новорождённых обеих групп не выявлено достоверных отличий содержания SP-D в желудочном аспирате. Средняя величина показателя у больных группы «А» составляла $248,5 \pm 313,1$ пг/мл и $156,3 \pm 32,6$ пг/мл у детей группы «В». Динамика SP-D в сыворотке крови у новорождённых была следующей: при рождении у новорождённых группы «А» содержание SP-D в остаточной пуповинной крови варьировало от 62,7 до 1022,9 пг/мл, средняя величина показателя составляла $307,6 \pm 249,1$ пг/мл и была в 2,8 раза выше, чем у новорождённых группы «В», при этом у них содержание SP-D в остаточной пуповинной крови находилось в пределах от 28,5 до 226,9 пг/мл, $M \pm \sigma = 108,3 \pm 90,6$ пг/мл. Различия между этими группами статистически значимы ($p < 0,05$). Несмотря на повышенную внутриутробную продукцию SP-D у новорождённых группы «А» при рождении были признаки дыхательной недостаточности, что, возможно, связано с дисбалансом в сурфактантной системе лёгких. Проведённый корреляционный анализ показал наличие у новорождённых группы «А» сильной прямой связи содержания SP-D в остаточной пуповинной крови с респираторным индексом ($r=0,75$; $p=0,005$) и альвеолярно-артериальным градиентом через 2 часа после рождения ($r=0,72$; $p=0,007$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии транзиторных нарушений функции аэрогематического барьера у новорождённых, находящихся на ИВЛ.

Через 8 часов после рождения у новорождённых группы «А» содержание SP-D в сыворотке крови досто-

верно снизилось ($p < 0,05$) до $126,9 \pm 73,4$ пг/мл. В группе «В» также произошло снижение продукции SP-D до $63,2 \pm 26,6$ пг/мл.

Проводили определение SP-D в бронхоальвеолярной жидкости у новорождённых группы «А». Непосредственно после рождения (до введения сурфактанта «Куросурф») содержание SP-D в БАЛ составляло $100,9 \pm 115,2$ пг/мл. Через 8 часов после введения «Куросурфа» произошло снижение содержания SP-D до $52,3 \pm 51$ пг/мл, данные изменения статистически не достоверные ($p > 0,05$). Выявлена корреляционная прямая связь средней силы между содержанием SP-D в бронхоальвеолярной жидкости, полученной сразу после рождения, и длительностью ИВЛ ($r=0,64$, $p=0,04$). Внутриутробная продукция апопротеина D у новорождённых группы «А» также свидетельствует об эффективном иммунном ответе, препятствует развитию воспалительного процесса в лёгких, влияя, таким образом, на длительность ИВЛ. Снижение содержания SP-D в БАЛ новорождённых детей группы «А» через 8 часов после рождения связано, возможно, с отсутствием факторов, стимулирующих его продукцию.

Заключение

Несмотря на малый гестационный возраст новорождённых, сурфактантная система лёгких способна продуцировать SP-D, что документируется его высоким содержанием в амниотической жидкости и остаточной пуповинной крови недоношенных новорождённых. В ближайшие часы после рождения у недоношенных новорождённых продукция апопротеина D значительно снижается. У новорождённых группы «А» выявлены следующие корреляционные связи: сильная прямая связь содержания SP-D в амниотической жидкости и pO_2 в периферической крови; сильная прямая связь содержания SP-D в остаточной пуповинной крови с респираторным индексом и альвеолярно-артериальным градиентом в периферической крови через 2 часа после рождения; прямая связь средней силы между содержанием SP-D в бронхоальвеолярной жидкости, полученной сразу после рождения, и длительностью ИВЛ. Полученные результаты свидетельствуют о внутриутробной продукции SP-D тканями плода, способствующей улучшению газообменной функции лёгких у недоношенных новорождённых в первые часы после рождения, о наличии транзиторных нарушений функции альвеоло-капиллярной мембраны у новорождённых, находящихся на ИВЛ.

У недоношенных новорождённых, находящихся на ИВЛ, газообменная функция лёгких сохранена, а нарушения в альвеоло-капиллярной мембране транзиторные. В дальнейшем происходит полноценная респираторно-гемодинамическая адаптация недоношенных новорождённых, что способствует благоприятному течению неонатального периода.

Авторы приносят благодарность Малаховой С. В. за помощь в выполнении данной работы.

Литература

1. Clements J. A. Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on intrinsic surface active material. *Am. J. Physiol.* 1956; 187: 592.
2. Mead J., Whittenberger J. L., Radford E. P. Surface tension as a factor in pulmonary volume — pressure hysteresis. *J. Appl. Physiol.* 1957; 10 (2): 191–196.
3. Pattle R. E. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1958; 148 (931): 217–240.
4. King R. J., Clements J. A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.* 1972; 223 (3): 715–726.
5. Gross N. J., Barnes E., Narine K. R. Recycling of surfactant in black and beige mice: pool sizes and kinetics. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64 (5): 2017–2025.
6. Ерохин В. В., Ленеха Л. Н. Сурфактант и инфекция. М.: Алла Принт; 2004.
7. Сыромятникова Н. В. Метаболизм лёгких. Л.: Наука; 1987.
8. Клейменова Н. В., Зацепина С. Н., Рюмина И. И., Житова Е. П. Изменения морфологического состава и спектра фосфолипидов трахеобронхиальных аспиратов у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом при использовании препарата «Экзосурф Неонатал». *Педиатрия* 1995; 3: 68.
9. Maason R., Lewis J. Pulmonary Surfactant. In: Murray J., Nadel J. (eds.). *W. B. Saunders Company Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. 2000.
10. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138 (4): 990–998.
11. Persson A., Chang D., Rust K. et al. Purification and biochemical characterization of CP4 (SP-D), a collagenous surfactant associated protein. *Biochemistry* 1989; 28 (15): 6361–6367.
12. Wollmer P., Jonson B., Lachmann B. Evaluation of lung permeability. In: Robertson B., Taeusch H. W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. N. Y.: Marcel Dekker, Inc.; 1995; 84: 199–215.
13. Reid K. B. Functional roles of the lung surfactant proteins SP-A and SP-D in innate immunity. *Immunobiology* 1998; 199 (2): 200–207.
14. Crouch E. C., Persson A., Griffin G. L. et al. Interactions of pulmonary surfactant protein D (SP-D) with human blood leukocytes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (4): 410–415.
15. Crouch E. C. Structure, biologic properties, and expression of surfactant protein D (SP-D). *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1408 (2–3): 278–289.
16. van Eijk M., Haagsman H. P., Skinner T. et al. Porcine lung surfactant protein D: complementary DNA cloning, chromosomal localization, and tissue distribution. *J. Immunol.* 2000; 164 (3): 1442–1450.
17. Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 45–47.
18. Miles P. R., Bowman L., Rao K. M. et al. Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (1 Pt 1): L186–L196.
19. van Iwaarden J. F., Claassen E., Jeurissen S. H. et al. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 452–458.
20. Korfhagen T. R., Sheftelyevich V., Burhans M. S. et al. Surfactant protein-D regulates surfactant phospholipid homeostasis *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (43): 28438–28443.
21. Botas C., Poulain F., Akiyama J. et al. Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95 (20): 11869–11874.
22. Фатыхова А. И., Бозданова П. З., Данилко К. В. и соавт. Генетические маркёры дыхательных расстройств у новорождённых. Материалы IV Конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» 2007. 218–219.
23. LeVine A. M., Whitsett J. A., Hartshorn K. L. et al. Surfactant protein D enhances clearance of influenza A virus from the lung *in vivo*. *J. Immunol.* 2001; 167 (10): 5868–5873.
24. 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; 165 (7): 3934–3940.
25. Wert S. E., Yoshida M., LeVine A. M. et al. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2000; 97 (11): 5972–5977.
26. Riordan D. M., Standing J. F., Know K. Y. Surfactant protein D interacts with *Pneumocystis carinii* and mediates adherence to alveolar macrophages. *Clin. Invest.* 1995; 95: 699–710.
27. Floros J., Phelps D. S., Pison U. et al. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications. *Curr. Respirat. Med. Rev.* 2005; 1 (1): 77–84.
28. Lewis J. F., Jobe A. H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (1): 218–233.
29. Phelps D. S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269–292.
30. Erpenbeck V. J., Malherbe D. C., Sommer S. et al. Surfactant protein D regulates phagocytosis of Grass pollen-derived starch granules by alveolar macrophages. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 31–32.
31. Matthias O., Georg J. et al. Intracellular and intraalveolar localization of surfactant protein A (SP-A) in the parenchymal region of the human lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26: 91–95.
32. Van Golde L. M. G., Batenburg J. J. (eds.). *Pulmonary surfactant: From molecular biology to clinical practice*. Amsterdam: Elsevier; 1992.
33. Wright J. R. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev.* 1997; 77 (4): 931–962.
34. Wright J. R. Surfactant: A pulmonary link between innate and adaptive immunity. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 104–105.
35. Clark H., Palaniyar N., Strong P. et al. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis *in vivo*. *J. Immunol.* 2002; 169 (6): 2892–2899.
36. Clark H. W., Palaniyar N., Hawgood S. et al. A recombinant fragment of human surfactant protein D reduces alveolar macrophage apoptosis and pro-inflammatory cytokines in mice developing pulmonary emphysema. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 1010: 113–116.
37. Crouch E., Wright J. R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63: 521–554.

Поступила 08.06.09