

# ЛЕЧЕНИЕ С ЕКЗОГЕНЕН БЕЛОДРОБЕН СЪРФАКТАНТ

Пламен Бежаров<sup>1</sup>, Момчил Ламбев<sup>1</sup>, Венета Шивачева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

<sup>2</sup>Студент, УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

## TREATMENT WITH EXOGENOUS LUNG SURFACTANT

Plamen Bekyarov<sup>1</sup>, Momchil Lambev<sup>1</sup>, Veneta Shivacheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TRS Assistant Pharmacist, Medical college, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Student, TRS Assistant Pharmacist, Medical college, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

В представения литературен обзор е разгледана структурата на ендогенния белодробен сърфактант, както и употребата на екзогенен сърфактант (Curosurf®) при различни патологични състояния на дихателната система.

Ендогенният белодробен сърфактант е липопротеинов комплекс, който се синтезира от алвеоларни клетки тип II. Той подпомага процеса на дишането и е основен компонент на белодробната имунна защита.

В клиничната практика при около 80% от недоносените новородени се развива респираторен дистрес синдром (RDS). Това състояние налага интрабронхиалното прилагане на poractant alfa (Curosurf), което води до намаляване на дихателното натоварване и повишаване на преживяемостта.

Освен при RDS белодробните сърфактанти намират приложение и в лечението на астма. Установени са различни механизми, по които сърфактантът е важен за патофизиологичното протичане на заболяването. За лечението на астма могат да се използват синтетични и естествени сърфактанти, които потискат имунния отговор. Например Alveofact®, Survanta® и Exosurf водят до концентрационно зависима супресия на лимфоцитната функция и пролиферация, а Curosurf инхибира и активацията на неутрофилите. Той също така намалява производството на супероксидни аниони и освобождаването на провъзпалителни

### ABSTRACT

The presented literature review examines the structure of the endogenous pulmonary surfactant, as well as the use of exogenous surfactant (Curosurf®) in various pathological conditions of the respiratory system.

The endogenous lung surfactant is a lipoprotein complex, synthesized by type II alveolar cells. It supports the breathing process and is a major component in the lung's immune defenses.

In clinical practice, about 80% of premature infants develop respiratory distress syndrome (RDS). This condition requires intrabronchial administration of poractant alfa (Curosurf®), which results in reduced respiratory stress and an increased survival chance.

Apart from RDS, lung surfactants are also used in the treatment of asthma. Various mechanisms have been identified by which the surfactant is important for the pathophysiological course of the disease. Synthetic and natural surfactants that suppress the immune response can be used to treat asthma. For example, Alveofact®, Survanta® and Exosurf® lead to concentration-dependent suppression of lymphocyte function and proliferation, and Curosurf® also inhibits neutrophil activation. It also reduces the production of superoxide anions and the release of proinflammatory mediators from monocytes.

Curosurf® is also relevant for Covid-19 associated pneumonia. It is believed that its intrabronchial administration will lead to improved blood oxygenation levels. Also, administration of surfactant would reduce pulmonary edema and improve the excessive inflammatory response found during the autopsy of patients with COVID-19.

медиатори от моноцитите.

Също така Curosurf е приложен и при Covid 19 асоциирана пневмония. Счита се, че интрабронхиалното му приложение ще доведе до подобряване на нивата на оксигенация на кръвта. Също така приложението на сърфактант би довело до намаляване на белодробния оток и подобряване на прекомерната възпалителна реакция, открита при направени аутопсии на пациенти с COVID-19.

**Ключови думи:** сърфактант, респираторен дистрес синдром, астма, COVID-19

## ВЪВЕДЕНИЕ

Белодробният сърфактант (СФ) е липопротеинов комплекс, който се синтезира от алвеоларни клетки тип II. Той подпомага процеса на дишането и е основен компонент на белодробната имунна защита. Повърхността на белодробния епител е изложена на постоянното влияние на вдишаните частици, патогени, алергени и окислителни газове от околната среда. Наличието на локална защитна система в епителната преграда, част от която е белодробният сърфактант, е от голямо значение за поддържането на нормална белодробна функция (21).

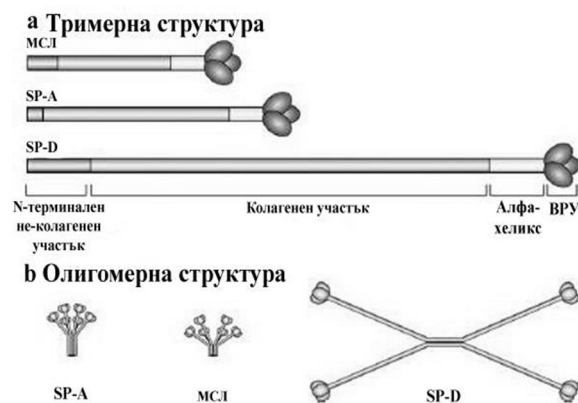
### Състав и функции на белодробни сърфактант

Изследвания на бронхо-алвеоларен лаваж (БАЛ) установяват, че сърфактантът е изграден от взаимосвързани макромолекулни липопротеинови комплекси, различаващи се по състав, структура и функции. Около 10% от белодробния сърфактант са фосфолипиди и протеини, включващи предимно хидрофобните сърфактантни протеини (SP): SP-B и SP-C и хидрофилните SP-A и SP-D. Човешкият сърфактант се синтезира и „опакова“ от тип-2 секретиращ органел, наречен ламелно тяло. В отговор на стимули, настъпили при дълбоко дишане, компонентите на ламелното тяло се секретират в тънката течна хипофаза, покриваща алвеоларния епител. Първоначално се е считало, че и четирите протеина са важни за улесняване на адсорбцията на фосфолипиди на границата въздух-течност, намалявайки повърхностното напрежение. Впоследствие проучванията показват, че само SP-B е от съществено значение за тази функция. Например бебета с ниски нива на SP-B поради генетични мутации страдат по-често от респираторен дистрес синдром. Генетични промени в

**Keywords:** surfactant, respiratory distress syndrome, asthma, COVID-19

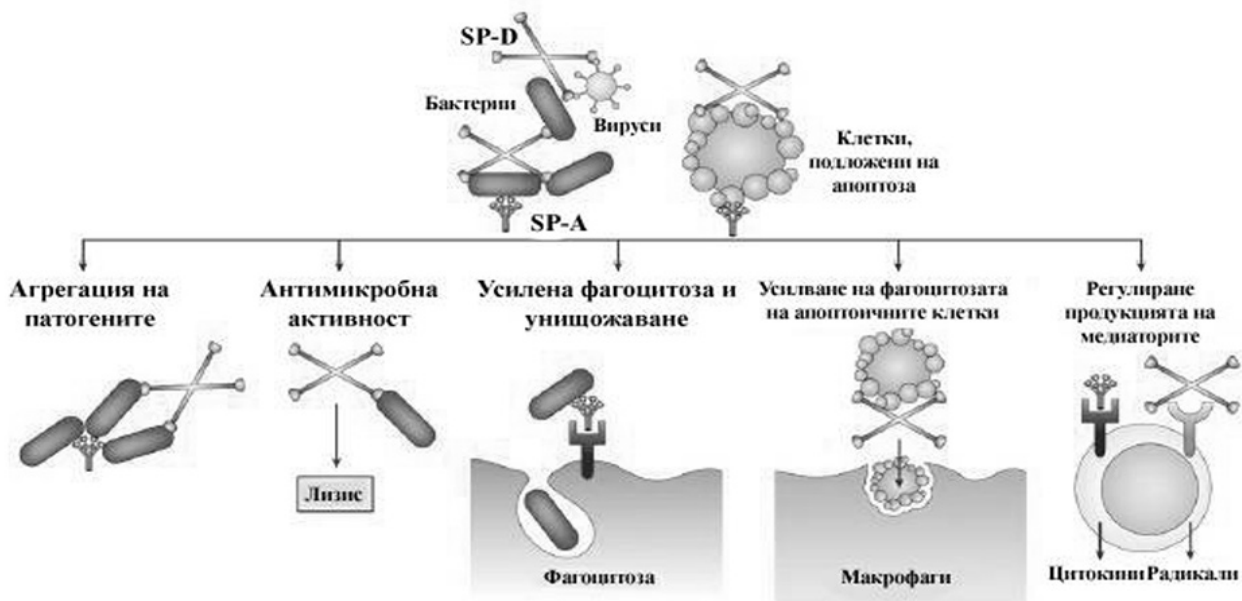
структурата на SP-C се свързват с развитието на интерстициална белодробна болест. Защитната функция на белодробния сърфактант се медиира главно от SP-A и SP-D (21).

SP-A и SP-D са членове на семейството на колектините (С-тип лектини) заради техния аминок-(N)-терминален колагеноподобен регион и карбокси-терминален лектин или въглехидрат-разпознаващ участък (ВРУ). И двата SP са мултимери: SP-A е октодекамер, наподобяващ „букет“, а SP-D има кръстовидна форма (фиг. 1) (21).



Фиг. 1. Колагенна структура. (а) Сърфактантни протеини (SP) А и D са членове на колектиновата фамилия, която функционира като участък, разпознаващ молекули. Колектините са съставени от аминок-(N)-терминален неколагенен участък и С-тип (калций-зависим) въглехидрат-разпознаващ участък (ВРУ; лектинов участък). (б) Структурно, колектините са тримерни полипептидни вериги, организирани като олигомери; SP-A и манозо-свързващия лектин (МСЛ) са октодекамери, състоящи се от шест тримерни субединици, а SP-D е додекамер, състоящ се от четири тримерни субединици (21).

SP-A е структурно подобен на C1q, компонент на системата на комплемента, който не притежава лектинов участък и маноза-свързващ лектин (МСЛ), а колектин. Колектините играят ролята на разпознавателни молекули, които чрез своите ВРУ се свързват с олигозахариди, разположени на повърхността на микроорганизми, подпомагайки тяхната фагоцитоза. Фактът, че колектините имат висок афинитет към олигозахаридите, е важен, тъй като повечето въглехидрати при животните са монозахариди. Следователно SP-A и SP-D стимулират микробната фагоцитоза от имунните клетки на вродения имунитет (макрофаги и неутрофили), действат като лигандни активатори, регулират експресията на повърхностните рецептори на имунните клетки. Освен това SP-A и SP-D спомагат за апоптозата на клетките на вродената имунна система. И двата протеина имат директен бактерициден ефект срещу бактерии и гъби (фиг. 2) (21).



Фиг. 2. Функции на SP-A и SP-D като колектини. SP-A и SP-D се свързват и опсонизират вируси, бактерии, алергени и клетки, подложени на апоптоза. Те усилват микробната фагоцитоза посредством агрегиране на бактериите и вирусите. SP-A и SP-D притежават и директен бактерициден ефект, като могат да се свързват с различни рецептори, с което модулират експресията на цитокини и проинфламаторни медиатори от имунните клетки (21).

### **Curosurf и Респираторен дистрес синдром (RDS)**

RDS е често срещано състояние при недоносени новородени, като се наблюдава при приблизително 80% от родените до 28 гестационна седмица (26). Обикновено се причинява от неадекватни нива на ендогенен белодробен сърфактант (7,23). RDS обикновено протича със сложна клинична картина, чиито симптоми се дължат на

недостатъчно развитие на дихателната система. Респираторната недостатъчност при недоносени деца, страдащи от синдрома, се дължи на недостиг в резерва на белодробен сърфактант, който помага да се създаде биофилм, покриващ вътрешните стени на алвеолите. Липсата му води до затруднено дишане, с ниска оксигенация, повишено усилие за дишане и необходимост от дихателна поддръжка (1).

Недоразвитите бели дробове се характеризират с малка повърхностна площ за газообмен и дефицит на белодробен сърфактант, който предотвратява алвеоларен колапс и има важна роля при вродения имуен отговор. Заедно тези събития отключват и допринасят за развитието на респираторен дистрес синдром (RDS). Той все още е водещата причина за неонатална заболяемост и смъртност в Западния свят. Случаите на RDS се повишават постоянно и са обратнопропорционални на гестационната възраст (24,32).

Редица проучвания посочват, че естествените (получени от животни) сърфактанти са предпочитани пред синтетичните, тъй като първите се асоциират с по-добри резултати и по-малко нежелани реакции от страна на организма (22,26). Двата най-широко използвани сърфактанта, получени от животни, са Beractant (Survanta), който е екстракт от говежди бели дробове и съдържа 25 mg/ml фосфолипиди, и poractant alfa (Curosurf),

който е екстракт от свински бели дробове и съдържа 74–76 mg/ml фосфолипиди (23,27).

В клиничната практика интрабронхиално прилагане на poractant alfa (Curosurf) показва ефикасност в намаляване на дихателното натоварване и повишаване на преживяемостта и подобряване на резултатите при новородени с RDS (24,32).

Poractant alfa се състои от фосфолипиди, главно дипалмитоилфосфатидилхолин, основния повърхностно активен агент на естествения белодробен сърфактант, както и сърфактантни протеини: SP-B и SP-C, които улесняват разпространението и адсорбцията на повърхностно активните агенти на въздушно-алвеоларната повърхност (24). Ефектите на poractant alfa не са ограничени до биофизични ефекти на намаляване на повърхностното напрежение. *In vitro* те проявяват влияние върху фагоцитните свойства на човешките моноцити в зависимост от вида на погълнатите клетки (микроорганизми или апоптотични клетки) (12,32). Poractant alfa не съдържа колектините SP-A и SP-D, които са добре познати с тяхната функция при вродения имунен отговор и повишават фагоцитозата на апоптотични неутрофили от макрофаги, при *in vitro* изследвания (32).

Откритието, че прилагането на poractant alfa ясно намалява заболеваемостта и смъртността при преждевременно родени, страдащи от тежък RDS, заедно с това, че RDS може да бъде причинен от продължително възпаление, например поради недостатъчния клирънс на апоптотични клетки, повдига въпроса дали само SP-A и SP-D участват в борбата с възпалението. Поради тази причина изследователи си задават въпроса дали и други съставни части на белодробния сърфактант, представени и при poractant alfa, повлияват възпалителния отговор чрез регулиране на фагоцитозата на апоптотичните клетки в белия дроб (32).

Апоптозата и премахването на апоптотичните клетки са жизненоважни за развитието, хомеостазата и справянето с възпалителните процеси в белите дробове. Тези процеси са включени в развитието и лечението на RDS. Заместителната терапия с екзогенни сърфактанти (poractant alfa) и вентилацията се превръщат в стандарт за лечението на недоносени бебета с тежък RDS. Намаляването на повърхностното напрежение и натоварването, при този вид терапия, осигуряват спад в смъртността и заболеваемостта (24,32).

Много проучвания съобщават и за имуномодулаторните функции на poractant alfa и негови-

те липидни съставки на различни нива на имунния отговор. Доказано е, че влошават фагоцитозата на микроорганизми от моноцитите и модулират освобождаването на противовъзпалителни цитокини. Освен това фагоцитозата на апоптотичните клетки под действието на poractant alfa е изучена *in vitro* (32).

#### **Curosurf и астма**

През последните десетилетия заболеваемостта от астма се повишава в световен мащаб. По данни на СЗО броят на възрастните с астма е над 300 милиона, а броят на заболелите деца се повишава постоянно (29).

В последните години се натрупват доказателства за ролята на белодробните сърфактанти при лечението ѝ. Установени са различни механизми, по които сърфактантът е важен за патофизиологичното протичане на заболяването. Един от механизмите е свързан с биофизичната функция на сърфактанта. Смята се, че влошаването ѝ води до обструкция на дихателните пътища, причинена от свиване на гладката мускулатура, оток на лигавицата и изтичане на течност в лумена на дихателните пътища (10,11,15,34). Нарушената функция на сърфактанта води до загуба на способността да стабилизира дихателните пътища (9). По тази причина начините на лечение, които повлияват нейното подобряване, могат да бъдат от полза при пациенти с астма. Проведено е проучване с морски свинчета, което показва, че лечението със сърфактант предотвратява появата на алергичен бронхоспазм (4) и че белодробната функция и съдържанието на газове в кръвта са по-малко засегнати след лечение с телешки сърфактант, преди излагане на антигени (16). За първи път Курашима и сътрудници наблюдават подобрене след инхалиране на сърфактант при пациенти с астматичен пристъп (14). Въз основа на тези открития е тествана хипотезата, че приложението на Curosurf преди алергенен тест, при пациенти със средно тежка астма, може да намали алергичното възпаление на дихателните пътища (6,20).

Друг важен механизъм в патофизиологичното развитие на астма е свързан с имуномодулаторните свойства на сърфактанта. Обструкцията на дихателните пътища при астма възниква поради бронхиалната хиперреактивност при вдишването на различни причинители. Тя е причинена от хроничното възпаление на белодробните пътища (5). При изследване с мишки, боледуващи от астма, сърфактантните компоненти - колектини, проявяват способността да намаляват алергичното възпаление (17,25). *In vitro*

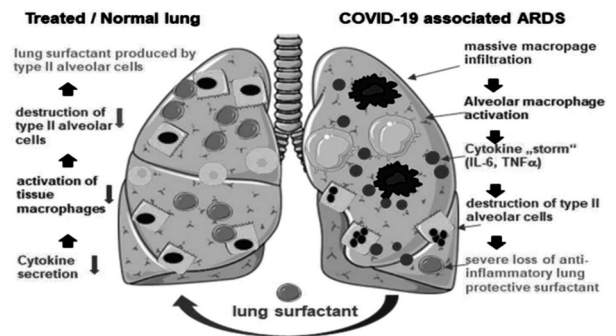
изследвания показват, че синтетичните и естествените сурфактанти потискат имунния отговор. Например Alveofact<sup>®</sup>, Survanta<sup>®</sup> и Exosurf<sup>®</sup> водят до концентрационно зависима супресия на лимфоцитната функция и пролиферация (13,33). Освен това синтетичният (Exosurf<sup>®</sup>) и естествените (Alveofact<sup>®</sup>, Curosurf<sup>®</sup>, Survanta<sup>®</sup>) продукти инхибират и активират на неутрофилите (28). Curosurf<sup>®</sup> намалява производството на супероксидни аниони и освобождаването на провъзпалителни медиатори от моноцитите (3,6,31).

### Curosurf<sup>®</sup> и Covid-19

Корона вирусът SARS-CoV-2 е разпространен повсеместно и заразява все повече хора по целия свят. Въпреки множеството клинични изпитвания все още не е открита достатъчно ефективна терапия за COVID-19, затова лечението е изцяло симптоматично (19).

След навлизане в белите дробове вирусната инфекция унищожава алвеоларните клетки. Това води до образуването на алвеоларен ексудат и протича интерстициална възпалителна реакция. Цитокинната буря и повишеното количество хемокини води до разрушаване на белодробната тъкан, което причинява остър респираторен дистрес синдром. (ARDS). Свързаният с COVID-19 ARDS се характеризира с масивна инфилтрация на макрофаги, активирани на тъканни алвеоларни макрофаги и потенциране на производството на цитокини в белия дроб (цитокинна буря), което води до унищожаване на сурфактанта. SARS-CoV-2, както и SARS-CoV влизат в клетките чрез ангиотензин конвертиращия ензимен рецептор 2 (ACE2). ACE2 е силно експресиран върху апикалната повърхност на епитела на дихателните пътища, съдовия ендотел, бъбречната и сърдечносъдовата тъкан, както и в различни други клетки (35). Докато навлизат през дихателните пътища, SARS-CoV и SARS-CoV-2 могат специфично да унищожат клетките, които експресират предимно ACE2 рецептора на техните повърхности, а именно алвеоларните клетки тип II (8,35). Като родоначални за алвеоларния епител алвеоларните клетки тип II са „защитникът на алвеолата” (18). Те поддържат алвеоларна хомеостаза, особено след микробно увреждане на белите дробове, където контролират възпалителния отговор. Чрез производството на защитния белодробен сурфактант алвеоларните клетки тип II намаляват белодробното повърхностно напрежение и по този начин улесняват дишането и обмяната на газове. Увреждането на алвеоларните клетки тип II драстично намалява производството на белодробен сурфактант и секреци-

ята му в алвеоларното пространство. Унищожаването на алвеоларните клетки е последвано от намалена кръвна оксигенация, белодробна фиброза, оток, нарушена регенерация (2,19).



Фиг. 3. Хипотетичен механизъм на действие на външно приложен белодробен сурфактант за белодробна защита при тежка ARDS, предизвикан от COVID-19 (19).

Въпреки че терапията с белодробен сурфактант е стандартна, много безопасна и ефективна при новородени с ARDS, то големи рандомизирани контролирани проучвания при възрастни не показват сходни резултати. Въпреки това приложението на екзогенен естествен белодробен сурфактант (като Curosurf<sup>®</sup> и Survanta<sup>®</sup>) е показано при пациенти с COVID-19 асоциирана пневмония. Счита се, че интрабронхиалното им приложение ще доведе до подобряване на нивата на оксигенация на кръвта. Също така приложението на сурфактант би довело до намаляване на белодробния оток и подобряване на прекомерната възпалителна реакция, открита при направени аутопсии на пациенти с COVID-19. Установено е, че чрез покриване на външната повърхност на алвеолите белодробният сурфактант действа директно върху възпалителните клетки, като води до намаляване на производството на цитокини и разрушаване на тъканите. По този начин се постига възстановяване на белодробната бариера и предотвратяване на колапс на белите дробове (19).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението с екзогенен белодробен сурфактант е показано при заболявания на дихателната система. Те са основно средство при лечението на респираторен дистрес синдром при новородени. Друго широко разпространено заболяване, при което тяхната употреба може да подобри състоянието на пациентите, е астмата. Сурфактантите са показани за приложение при възрастни, а също и при пациенти от една от

най-важните групи за обществото, а именно децата (30). Освен това използването на сурфактанти при пациенти с COVID-19 представлява обещаваща стратегия за намаляване на пораженията върху белите дробове, причинени от вируса.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ainsworth SB. 2005. Pathophysiology of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Implications for Early Treatment Strategies. *Treatments in Respiratory Medicine*. 4(6):423–37
- Alcorn JL. 2017. Pulmonary Surfactant Trafficking and Homeostasis. In *Lung Epithelial Biology in the Pathogenesis of Pulmonary Disease*, pp. 59–75. Elsevier
- Baur FM, Brenner B, Goetze-Speer B, Neu S, Speer CP. 1998. Natural porcine surfactant (Curosurf) down-regulates mRNA of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and TNF-alpha type II receptor in lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *Pediatr Res*. 44(1):32–36
- Becher G. 1985. Lung surfactant prevents allergic bronchial constriction in ovalbumin sensitized guinea pigs. *Biomed Biochim Acta*. 44(9):K57-61
- Djukanović R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, et al. 1990. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 142(2):434–57
- Erpenbeck VJ, Hagenberg A, Dulky Y, Elsner J, Bälder R, et al. 2004. Natural Porcine Surfactant Augments Airway Inflammation after Allergen Challenge in Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 169(5):578–86
- Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. 2016. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe (Sheff)*. 12(1):30–42
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 181(2):271-280.e8
- Hohlfeld J, Fabel H, Hamm H. 1997. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. *Eur Respir J*. 10(2):482–91
- Hohlfeld JM, Ahlf K, Enhorning G, Balke K, Erpenbeck VJ, et al. 1999. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 159(6):1803–9
- Jarjour NN, Enhorning G. 1999. Antigen-induced airway inflammation in atopic subjects generates dysfunction of pulmonary surfactant. *Am J Respir Crit Care Med*. 160(1):336–41
- Kingma PS, Whitsett JA. 2006. In defense of the lung: surfactant protein A and surfactant protein D. *Curr Opin Pharmacol*. 6(3):277–83
- Kremlev SG, Umstead TM, Phelps DS. 1994. Effects of surfactant protein A and surfactant lipids on lymphocyte proliferation in vitro. *Am J Physiol*. 267(4 Pt 1):L357-364
- Kurashima K, Ogawa H, Ohka T, Fujimura M, Matsuda T, Kobayashi T. 1991. A pilot study of surfactant inhalation in the treatment of asthmatic attack. *Arerugi*. 40(2):160–63
- Liu M, Wang L, Holm BA, Enhorning G. 1997. Dysfunction of guinea-pig pulmonary surfactant and type II pneumocytes after repetitive challenge with aerosolized ovalbumin. *Clin Exp Allergy*. 27(7):802–7
- Liu M, Wang L, Li E, Enhorning G. 1996. Pulmonary surfactant given prophylactically alleviates an asthma attack in guinea-pigs. *Clinical & Experimental Allergy*. 26(3):270–75
- Madan T, Kishore U, Singh M, Strong P, Clark H, et al. 2001. Surfactant proteins A and D protect mice against pulmonary hypersensitivity induced by *Aspergillus fumigatus* antigens and allergens. *J Clin Invest*. 107(4):467–75
- Mason RJ. 2006. Biology of alveolar type II cells. *Respirology*. 11(s1):S12–15
- Mirastschijski U, Dembinski R, Maedler K. 2020. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front. Med*. 7:254
- Oetomo SB, Dorrepaal C, Bos H, Gerritsen J, van der Mark TW, et al. 1996. Surfactant nebulization does not alter airflow obstruction and bronchial responsiveness to histamine in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 153(3):1148–52
- Pastva AM, Wright JR, Williams KL. 2007. Immunomodulatory Roles of Surfactant Proteins A and D: Implications in Lung Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 4(3):252–57
- Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. 2014. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 133(1):156–63
- Sánchez Luna M, Bacher P, Unnebrink K, Martinez-Tristani M, Ramos Navarro C. 2020. Beractant and poractant alfa in premature neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review of real-world evidence studies and randomized controlled trials. *J Perinatol*. 40(8):1121–34
- Speer CP, Halliday HL. 1994. Surfactant therapy in the newborn. *Current Paediatrics*. 4(1):5–9
- Strong P, Reid KBM, Clark H. 2002. Intranasal delivery of a truncated recombinant human SP-D is effective at down-regulating allergic hypersensitivity in mice sensitized to allergens of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Immunol*. 130(1):19–24

26. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, et al. 2019. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 115(4):432–50
27. Taylor G, Jackson W, Hornik CP, Koss A, Mantena S, et al. 2019. Surfactant Administration in Preterm Infants: Drug Development Opportunities. *J Pediatr*. 208:163–68
28. Tegtmeier FK, Gortner L, Ludwig A, Brandt E. 1996. In vitro modulation of induced neutrophil activation by different surfactant preparations. *Eur Respir J*. 9(4):752–57
29. Todorova A, Tsvetkova A, Mihaylova S. 2015. The use of controller medications in the management of pediatric bronchial asthma - Dynamic patterns of LTRA (montelukast) use. . 2(3):7
30. Tsvetkova A, Mihaylova S. INTEGRATING LEGISLATIVE AND HEALTH POLICIES TO PROMOTE CHILD HEALTH. , p. 5
31. Walti H, Polla BS, Bachelet M. 1997. Modified Natural Porcine Surfactant Inhibits Superoxide Anions and Proinflammatory Mediators Released by Resting and Stimulated Human Monocytes. *Pediatr Res*. 41(1):114–19
32. Willems CH, Urlichs F, Seidenspinner S, Kunzmann S, Speer CP, Kramer BW. 2012. Poractant alfa (Curosurf.) increases phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages in vivo. *Respiratory Research*. 13(1):17
33. Woerndle S, Bartmann P. 1994. The effect of three surfactant preparations on in vitro lymphocyte functions. *J Perinat Med*. 22(2):119–28
34. Wright SM, Hockey PM, Enhorning G, Strong P, Reid KB, et al. 2000. Altered airway surfactant phospholipid composition and reduced lung function in asthma. *J Appl Physiol* (1985). 89(4):1283–92
35. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 579(7798):270–73

**Адрес за кореспонденция:**

Пламен Бекяров  
УС „Помощник-фармацевт“  
Медицински колеж, Медицински университет  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна  
бул. „Цар Освободител“ 84  
Варна, 9000  
e-mail: Plamen.Bekyarov@mu-varna.bg