

УДК 577.112:616.9-022.1:[616.98:578.834.1]  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>

## Роль белков сурфактанта SP-A и SP-D при вирусной инфекции, фокус на COVID-19

Харламова О.С.<sup>1,2</sup>, Николаев К.Ю.<sup>1,3</sup>, Рагино Ю.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТuПМ – ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 25 (ГКБ № 25)

Россия, 630075, г. Новосибирск, ул. А. Невского, 1а

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет (НГУ)

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

### РЕЗЮМЕ

Неотъемлемой частью поддержания физиологического функционирования бронхолегочной системы и эффективного газообмена является иммунологический ответ на инвазию вирусных патогенов. Одними из ключевых белков, участвующих в идентификации вирусных частиц, являются представители семейства коллагенсодержащих лектинов типа С (легочные коллектины). Они обладают образ-распознающими рецепторами, которые идентифицируют ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны, в частности, вирусные гликопротеины. К легочным коллектинам относятся белки сурфактанта SP-A и SP-D, которые состоят из тримеризованных единиц и олигомеризуются в структуры более высокого порядка. Эти белки играют ключевую роль в распознавании и элиминации микробных патогенов (вирусов, бактерий, грибов, паразитов, наночастиц, аллергенов) посредством разнообразных механизмов.

С учетом бремени пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, крайне важно обратить внимание на роль белков сурфактанта SP-A и SP-D в патогенезе ответа на данную вирусную инвазию. В настоящее время известны указания на непосредственное взаимодействие белков сурфактанта и вирусов, принадлежащих к семейству Coronaviridae. Белки SP-A и SP-D модулируют воспалительные реакции и синтез цитокинов, при этом предотвращая чрезмерную воспалительную реакцию (цитокиновый шторм). Также существует предположение, что непосредственно SARS-CoV-2 подавляет и изменяет выработку белков сурфактанта. Таким образом, очевидна патогенетическая ключевая роль белков сурфактанта SP-A и SP-D в ответе на вирусный патоген SARS-CoV-2. Это на сегодняшний день является перспективным направлением трансляционной медицины как с точки зрения детального понимания патогенеза коронавирусной инфекции для оценки диагностических и прогностических потенциалов белков сурфактанта SP-A и SP-D при COVID-19, так и с точки зрения терапевтического потенциала рекомбинантных фрагментов человеческих SP-A и SP-D.

**Ключевые слова:** сурфактант, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, биомаркер, вирусная инфекция, коронавирусная инфекция, COVID19, SARS-CoV-2

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Материал статьи является частью бюджетной темы НИИТuПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

**Для цитирования:** Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И. Роль белков сурфактанта SP-A и SP-D при вирусной инфекции, фокус на COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):195–206. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.

✉ Харламова Ольга Сергеевна, [olga.kharlamova2016@yandex.ru](mailto:olga.kharlamova2016@yandex.ru)

## The role of surfactant proteins SP-A and SP-D in viral infection: a focus on COVID-19

Kharlamova O.S.<sup>1,2</sup>, Nikolaev K.Yu.<sup>1,3</sup>, Ragino Yu.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 25  
1a, A. Nevskogo Str., Novosibirsk, 630075, Russian Federation

<sup>3</sup>Novosibirsk State University  
2, Pirogova Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

### ABSTRACT

An immune response to invasion of viral pathogens is an integral part of maintaining the physiological functioning of the bronchopulmonary system and effective gas exchange. Collagen-containing C-type lectins (lung collectins) are some of the key proteins in the identification of viral particles. They have image-recognizing receptors that identify pathogen-associated molecular patterns, particularly viral glycoproteins. The surfactant proteins SP-A and SP-D, which are composed of trimerized units, belong to pulmonary collectins and oligomerize into higher-order structures. These proteins play an essential role in recognition and elimination of microbial pathogens (viruses, bacteria, fungi, parasites, nanoparticles, allergens) through a variety of mechanisms.

Taking into account the burden of the novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus, it is important to consider the role of the surfactant proteins SP-A and SP-D in the pathogenesis of the immune response to viral invasion. Currently, there are data on the direct relationship between surfactant proteins and viruses belonging to the Coronaviridae family. The SP-A and SP-D proteins modulate inflammatory responses and cytokine synthesis, but prevent an excessive inflammatory response (cytokine storm). There is also an assumption that SARS-CoV-2 directly suppresses and alters the production of surfactant proteins. Thus, the key pathogenetic role of the surfactant proteins SP-A and SP-D in the response to the viral pathogen SARS-CoV-2 is evident. Today, this is a promising area of translational medicine, which will contribute to a profound understanding of the pathogenesis of coronavirus infection for assessing the diagnostic and prognostic potentials of the surfactant proteins SP-A and SP-D in COVID-19. Additionally, it will help evaluate the therapeutic potential of recombinant fragments of human SP-A and SP-D.

**Keywords:** surfactant, surfactant protein A, surfactant protein D, biomarker, viral infection, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The material of the article is part of the budget topic of NIITPM – branch of ICIG SB RAS "Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment."

**For citation:** Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I. The role of surfactant proteins SP-A and SP-D in viral infection: a focus on COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):195–206. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.

## ВВЕДЕНИЕ

Неотъемлемой частью поддержания физиологического функционирования бронхолегочной системы и эффективного газообмена является иммуно-

логический ответ на инвазию вирусных патогенов. Одними из ключевых белков, участвующих в идентификации вирусных частиц, являются представители семейства коллагенсодержащих лектинов типа С (легочные коллектины). Они обладают образ-распоз-

нающими рецепторами, которые идентифицируют ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны, в частности вирусные гликопротеины [1].

К легочным коллектинам относятся белки сурфактанта SP-A и SP-D, которые состоят из тримеризованных единиц и олигомеризуются в структуры более высокого порядка [2]. Эти белки играют ключевую роль в распознавании и элиминации микробных патогенов (вирусов, бактерий, грибов, паразитов) посредством разнообразных механизмов [2, 3]. С учетом бремени пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, крайне важно обратить внимание на роль белков сурфактанта SP-A и SP-D в патогенезе ответа на данную вирусную инвазию. Во-первых, при вирусном диффузном альвеолярном повреждении с микроангиопатией SP-A и SP-D модулируют воспалительные реакции и синтез цитокинов (действуя как проактивное звено между врожденным и адаптивным иммунитетом), при этом предотвращая чрезмерную воспалительную реакцию (цитокиновый шторм) [4]. Во-вторых, известны указания на непосредственное взаимодействие белков сурфактанта и вирусов, принадлежащих к семейству Coronaviridae, по классическому лектин-углеводному С-типу [5]. В-третьих, существует предположение, что непосредственно SARS-CoV-2 не только подавляет выработку белков сурфактанта [6], но и вызывает выработку измененного сурфактанта [7]. Это обусловлено тем, что кристаллическая структура рецептор-связывающего домена (RBD, receptor-binding domain) спайкового белка SARS-CoV-2 связана с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента (ACE2, angiotensin-converting enzyme) клеток альвеолярного эпителия II типа [8], которые непосредственно синтезируют белки сурфактанта SP-A и SP-D [1].

Таким образом, несмотря на немногочисленные исследования о роли белков сурфактанта SP-A и SP-D при новой коронавирусной инфекции, очевидна их патогенетическая ключевая роль в ответе на вирусный патоген SARS-CoV-2. Это на сегодняшний день является перспективным направлением как с точки зрения детального понимания патогенеза коронавирусной инфекции и вытекающих прогностических потенциалов белков сурфактанта SP-A и SP-D при COVID-19, так и с точки зрения терапевтического потенциала рекомбинантных молекул SP-A и SP-D.

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ СУРФАКТАНТА SP-A И SP-D

Легочный сурфактант – липопротеиновый комплекс слизистой оболочки легких, состоящий на 90% из липидов (в основном фосфолипидов) и на 10% из

белков: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D [3, 4]. Как уже говорилось, сурфактант вырабатывается преимущественно клетками альвеолярного II типа, имеющими кубовидную форму, синтезирующие поверхностно активные вещества из типичных органелл, называемых пластинчатыми телами [9]. Поверхностно активные белки SP-B и SP-C представляют собой небольшие гидрофобные пептиды, они участвуют в упаковке и переработке поверхностно-активного вещества, а также вносят свой вклад в его биофизические свойства [10].

Напротив, белки сурфактанта SP-A и SP-D являются крупными, растворимыми, гидрофильными белками, которые экспрессируются на большинстве поверхностей слизистой оболочки и играют ключевую многофункциональную роль в иммунном ответе на патогенную инвазию и иммунологическом гомеостазе легких [1]. Как было сказано выше, SP-A и SP-D являются кальций-зависимыми (С-типа) лектинами с коллагеновыми областями, которые относятся к группе белков, называемых коллектинами. Коллектины – это олигомеризованные белки, состоящие из тримерных звеньев с тремя полипептидными цепями [11]. Каждая цепь имеет тройную спиральную коллагеновую область, состоящую из повторяющихся триплетов Gly-X-Y,  $\alpha$ -спиральную шейку и С-конец, содержащий лектин С-типа или область CRD (рис. 1) [2].

Через взаимодействие их N-концевых доменов эти тримерные единицы олигомеризуются в октадекамерную структуру для SP-A, образуя молекулу 630 кДа, состоящую из 18 цепей, и додекамерную крестообразную структуру для SP-D 520 кДа, которая может далее собираться в «звездчатые мультимеры» и (или) «астральные тела» [12]. Эта мультимеризация усиливает общую avidность связывания с углеводными мишенями и повышает способность к агглютинации патогенов. В то время как тример SP-D является моногенной единицей, SP-A образуется из двух генных продуктов SP-A1 и SP-A2, которые имеют некоторые функциональные различия [13].

Белки сурфактанта SP-A и SP-D реализуют многочисленные функции врожденной и адаптивной иммунной системы при патогенной инвазии бронхолегочной системы (рис. 2) [1].

Белки сурфактанта SP-A и SP-D связывают и опсонизируют вирусы, бактерии, червей и аллергены (включая пыльцу и наночастицы) [14]. Они усиливают микробный фагоцитоз врожденными иммунными клетками, такими как макрофаги и нейтрофилы, опсонизируя и агрегируя бактерии и вирусы, действуя в качестве лиганда активации и регулируя экспрессию поверхностных рецепторов иммунных клеток, ответственных за распознавание патогена [1].

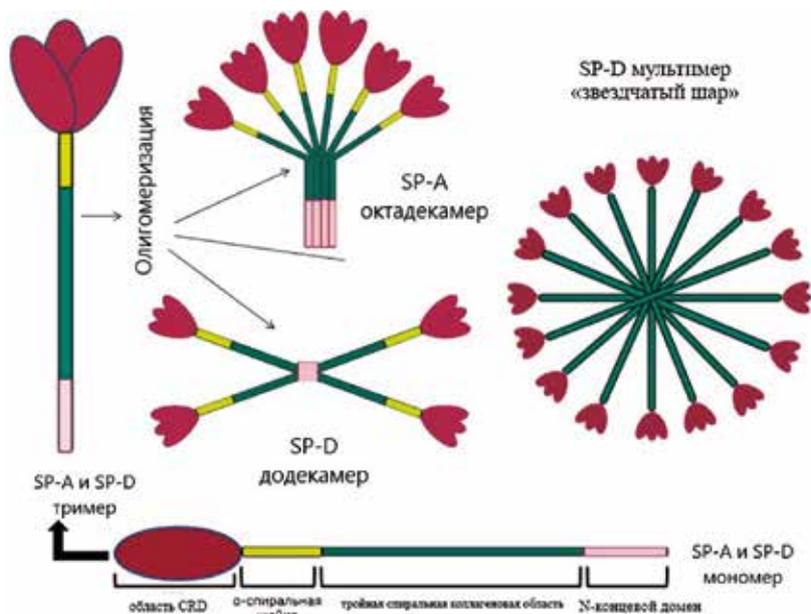


Рис. 1. Структура белков сурфактанта SP-A и SP-D (адаптировано из [2])

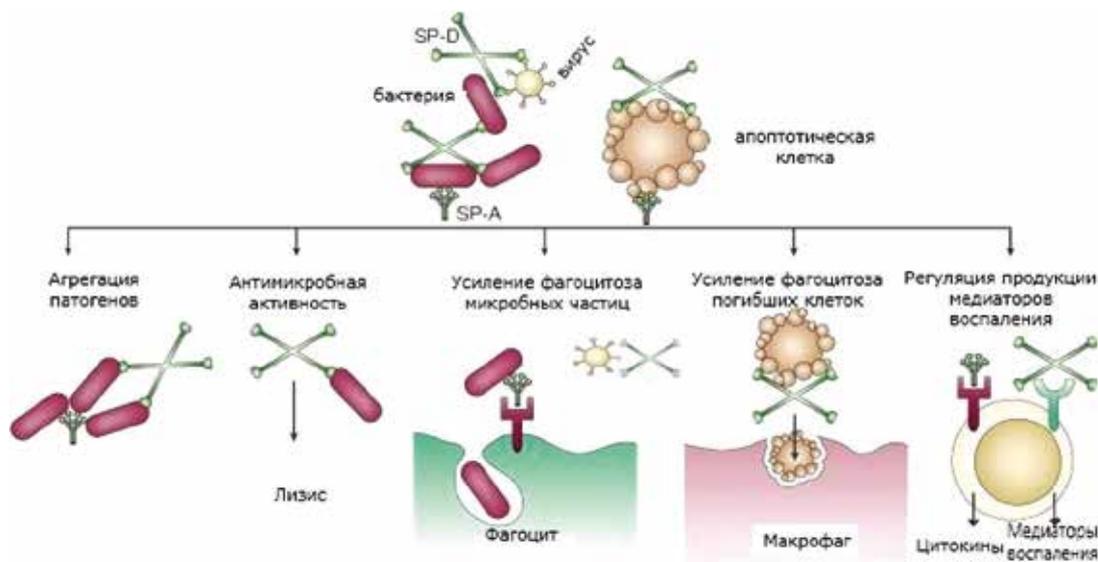


Рис. 2. Иммунные функции белков сурфактанта SP-A и SP-D (адаптировано из [1])

Оба белка обладают прямой бактерицидной активностью против бактерий и грибов [15]. Кроме того, SP-A и SP-D также способствуют поглощению апоптотических клеток врожденными иммунными клетками и регулируют выработку цитокинов и свободных радикалов контекстно-зависимым образом. Например, SP-A ингибирует продукцию липополисахарид-стимулированного оксида азота (NO) альвеолярными макрофагами, выделенными из нормальных легких, но способствует выработке NO в макрофагах, активированных  $IFN\gamma$  [14, 15].

SP-A и SP-D связывают врожденный и адаптивный иммунитет для регуляции защиты при патогенной инвазии бронхолегочной системы. Несмотря на то что и SP-A, и SP-D могут связываться непосредственно с T-клетками и ингибировать пролиферацию, также SP-A может косвенно ингибировать пролиферацию T-клеток через подавление созревания дендритных клеток (ДК) [15]. Было показано, что SP-D усиливает поглощение и презентацию антигена [1, 14]. Результаты *in vitro* показывают, что комбинированная роль SP-A и SP-D заключается в

модуляции иммунологической среды легких таким образом, чтобы защитить хозяина, но при этом предотвратить чрезмерную воспалительную реакцию, которая потенциально может повредить альвеоларно-капиллярную мембрану и нарушить газообмен, как в случае гипериндукции провоспалительных цитокинов при развитии цитокинового шторма в ответ на патогенную инвазию SARS-CoV-2 [16].

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ БЕЛКАМИ СУРФАКТАНТА SP-A И SP-D И ВИРУСАМИ

Далее будут рассмотрены способы специфического взаимодействия белков сурфактанта SP-A и SP-D с различными вирусными частицами и более подробно взаимодействие белков с коронавирусами. В настоящее время активно изучается связь белков сурфактанта с тримеризованными и гликозилированными белками на поверхности вирусных капсидов, таких как SARS-CoV, SARS-CoV-2, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус гриппа А. Существует предположение, что сурфактантные белки SP-A и SP-D совместно эволюционировали с этими вирусами для нейтрализации их через связывание с гликозилированными белками вирусного прикрепления, делая невозможным связывание с клеткой-хозяином [14].

Это взаимодействие также усиливает их агрегацию, опсонизацию и клиренс фагоцитами. Многие вирусы в оболочке экспрессируют белки слияния типа I, в частности, SARS-CoV-2 имеет спайковый белок (S) или S-белок [17], гомотримерный белок слияния F-типа у парамиксовирусов и другие белки слияния 1-го класса у вирусов гриппа, вируса Эболы, ВИЧ и др. [1, 14]. Белки слияния гриппа А (influenza A virus, IAV) и респираторно-синцитиального вируса (respiratory syncytial virus, RSV) представлены тримером с тремя копиями одного белка [18]. Белок оболочки слияния ВИЧ состоит из двух нековалентно ассоциированных гликопротеинов (120 и 41 кДа) – gp120 и gp41 соответственно [19]. Обсуждаемые белки слияния имеют тримерную конфигурацию, аналогичную тримерной структуре SP-A и SP-D, что позволяет предположить совместное эволюционирование для обеспечения избирательного связывания с этими вирусными поверхностными молекулами [14]. Данная конфигурация сурфактантных белков SP-A и SP-D позволяет напрямую связываться с белками слияния вирусов для их нейтрализации, и в последующем за счет нескольких сайтов связывания на молекулу происходит дальнейшая агрегация и элиминация вируса.

Вирусы гриппа А ежегодно вызывают инфекции дыхательных путей с высоким уровнем распространенности и в ряде случаев сопровождаются избыточной смертностью [20]. Взаимодействие белков сурфактанта SP-A и SP-D с вирусами гриппа достаточно широко изучено. Белок SP-D связывается с высокоманнозными олигосахаридами в непосредственной близости от сайтов связывания сиаловой кислоты гемагглютинина гриппа, что нейтрализует его пространственно, ингибируя его прикрепление к клеткам-хозяевам [21]. Напротив, вирус гриппа А связывается с сиалированным остатком аспарагина 187 белка SP-A кальций-независимым образом, что делает невозможным связывание вируса гриппа с сиалированными рецепторами [22, 23]. Также подтверждено, что белок SP-A через остатки сиаловой кислоты в качестве опсонина принимает участие в фагоцитозе вируса гриппа А альвеоларными макрофагами [23]. Инфекция гриппа А может нарушать развитие респираторного взрыва нейтрофилов в ответ на вирусную инфекцию, что приводит к дегрануляции и внутриклеточному уничтожению бактерий фагоцитарными клетками, тем самым повышая восприимчивость человека к бактериальным суперинфекциям, и является важной причиной смертности во время эпидемий сезонного гриппа [2]. Белок сурфактанта SP-D значительно потенцирует реакцию респираторного взрыва нейтрофилов в ответ на вирус гриппа А *in vitro*, таким образом демонстрируя провоспалительный ответ [24].

Инфекции РСВ являются основной причиной инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных и детей [25]. РСВ – ведущая причина бронхолита и госпитализации младенцев в развитых странах [26]. Показано, что генетические полиморфизмы генов SP-A и SP-D ассоциируются с восприимчивостью к тяжелой РСВ-инфекции, что подчеркивает их важность в иммунном ответе [27]. В эксперименте было продемонстрировано, что мыши SP-A<sup>-/-</sup> и SP-D<sup>-/-</sup> имеют как сниженную способность к клиренсу РСВ, так и повышенную воспалительную реакцию в легких [28]. В настоящее время полностью не изучен механизм взаимодействия белков сурфактанта SP-A и SP-D и РСВ. РСВ имеет два основных поверхностных гликопротеина, белок G, который важен для прикрепления вируса к клетке-хозяину, и белок F, тримерный белок слияния типа I, важный для слияния вируса с мембраной клетки-хозяина.

В одном исследовании было показано, что SP-A *in vitro* связывается с белком слияния F РСВ, но не связан с белком G [29]. Однако другое исследование показало, что SP-A связывается с РСВ через белок G кальций-зависимым образом, нейтрализуя вирус и

повышая клиренс *in vivo* [30]. В эксперименте продемонстрировано, что рекомбинантный тримерный фрагмент близкородственной молекулы (белок сурфактанта SP-D) сохраняет многие функции нативного белка, а важность олигомерной структуры SP-A в его взаимодействии с РСВ не определена [26]. Таким образом, механизм, посредством которого SP-A и SP-D связываются с РСВ, остается неясным и требует дальнейшего изучения. Однако, учитывая эффективность в экспериментах как rfhSP-A, так и rfhSP-D в нейтрализации РСВ, представляется вероятным, что нейтрализация вируса происходит через связывание белков SP-A и SP-D с белком слияния РСВ, который также является тримерным белком со спиральной конформацией [31].

Вирус иммунодефицита человека является одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в мире [32]. Гликопротеин ВИЧ (gp)120 необходим для проникновения вируса в клетки и является основной мишенью для связывания ВИЧ различными лектинами типа С [33]. В настоящее время продемонстрирована способность белков сурфактанта SP-A и SP-D связывать тримеризованный gp120 [34, 35]. Связывание SP-A ингибирует соединение CD4 с помощью gp120, подчеркивая потенциальную роль SP-A в нейтрализации ВИЧ путем блокирования CD4-опосредованного слияния [35]. Ассоциация SP-D с gp120 предотвращает взаимодействие DC-SIGN (мембранный белок, С-лектиновый рецептор макрофагов и дендритных клеток), что также было показано в некоторой степени для SP-A [34, 36]. Однако в эксперименте белки сурфактанта SP-A и SP-D не препятствовали связыванию циановирина с gp120, что вероятно подтверждает соединение SP-A и SP-D с gp120 по типу DC-SIGN-gp120, где ни один высокоманнозный N-связанный сайт гликозилирования не отвечает за слияние DC-SIGN [34]. Это контрастирует с циановирином, который нейтрализуется путем нацеливания на определенный набор N-связанных гликозилирований [34, 35]. Также важно, что SP-D связывает gp 41, который необходим для образования тримера gp 120 и помогает в слиянии вирусной мембраны с клеточной мембраной [37].

Поскольку как SP-A, так и SP-D были идентифицированы в женских мочеполовых путях, связывание этих белков с gp 120 может быть важным при ВИЧ-инфекции (как первичный очаг инфекции) и в легких (как общий резервуар ВИЧ-инфекции) [38, 39]. Было продемонстрировано, что это связывание нейтрализует ВИЧ и предотвращает прямую инфекцию CD4+ Т-клеточной линии PM1. Однако SP-A и SP-D усиливали инфицирование незрелых моноци-

тарных DCs и перенос на CD4+ Т-клеточную линию при совместной культуре [34, 35]. Механизм, с помощью которого коллектины усиливают этот перенос, в настоящее время не ясен. Дальнейшая работа по изучению взаимодействия SP-A и SP-D с ВИЧ имеет важное значение для выяснения роли этих белков в ВИЧ-инфекции. В ряде работ высказывается предположение, что функциональные рекомбинантные фрагменты сурфактантных белков SP-A и SP-D могут обладать терапевтическим потенциалом для предотвращения инфицирования и распространения ВИЧ [37, 40].

## РОЛЬ БЕЛКОВ СУРФАКТАНТА SP-A И SP-D ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

До появления в 2003 г. коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome, SARS (SARS-CoV)) было известно около 10 коронавирусов животных и человека. Вскоре последовало открытие вируса SARS-CoV циветты и летучей мыши, а также коронавирусов человека NL63 и HKU1, и к настоящему времени известно около 40 представителей семейства [41]. Внезапная первая эпидемия атипичной пневмонии (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS (MERS-CoV) 2012 г.)), ее высокая смертность, скоротечное возобновление через год и экономические потери, а также последующая вспышка ближневосточного респираторного синдрома привели к активному исследованию эпидемиологических, клинических, патологических, иммунологических, вирусологических и других фундаментальных научных аспектов группы коронавирусов. После вспышки атипичной пневмонии SARS и MERS в настоящее время мировая пандемия другого вирусного заболевания под названием COVID-19, вызванного бета-коронавирусом SARS-CoV-2 [42]. С учетом данных на сегодняшний день, COVID-19 не очень отличается от SARS по своим клиническим особенностям. Однако он имеет коэффициент смертности 2,3%, что ниже, чем у SARS (9,5%), и намного ниже, чем у MERS (34,4%). Однако COVID-19 может распространяться в сообществе значительно легче, чем MERS и SARS [43].

MERS-CoV, SARS-CoV-2 и SARS-CoV являются РНК-вирусами, последние два содержат самые большие геномы из всех РНК-вирусов [44, 45]. Геномная РНК SARS-CoV-2 имеет размер 26,4–31,7 кб [44], возможно, самый большой среди всех известных РНК-вирусов [46]. Геном SARS-CoV-2 более чем на 85% схож с геномом SARS-схожего вируса ZC45 (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1), и вместе эти

типы вирусов образуют уникальное подсемейство Orthocoronavirinae с другим SARS-подобным вирусом ZXC21 в подроде *Sarbecovirus*.

SARS-CoV-2 обладает геномной структурой, характерной для других бета-коронавирусов. Как и другие коронавирусы, его геном содержит 14 открытых рамок считывания (ORF), кодирующих 27 белков. *ORF1* и *ORF2* в 5'-концевой области генома кодируют 15 неструктурных белков, важных для репликации вируса [47, 48]. 3'-концевая область генома кодирует структурные белки, а именно спайковый белок (S), оболочечный белок (E), мембранный белок (M) и нуклеокапсид (N), а также восемь вспомогательных белков [48]. Вирус SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют отличия в спайковом белке (S) – фуриноподобный участок расщепления в SARS-CoV-2 облегчает праймирование спайкового белка (S) и может повысить эффективность распространения SARS-CoV-2 по сравнению с другими бета-коронавирусами [49]. Спайковый белок (S) относится к белкам слияния вирусов I класса и является тримеризованным.

Проведенные исследования показали, что большинство белков SARS-CoV-2 высоко гомологичны (95–100%) белкам вируса SARS-CoV, что указывает на эволюционное сходство между ними. Однако два белка (*orf8* и *orf10*) в SARS-CoV-2 не имеют гомологичных белков [50]. Белок *orf8* SARS-CoV-2 не содержит известного функционального домена, который запускает внутриклеточные пути стресса и активирует NOD-подобные рецепторы NLRP3 инфламмасом [51]. Поэтому клинически значим последующий анализ биологической функции этих двух специфических белков (*orf8* и *orf10*) при SARS-CoV-2.

Патогенные коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 используют рецептор ACE2 для доступа, заражения и разрушения выстилки альвеол и продуцирующих белки сурфактанта пневмоцитов II типа [8]. В целом патологические особенности COVID-19 во многом напоминают те, которые наблюдаются при SARS и MERS [52]. Биопсия и посмертные образцы при COVID-19 выявляют диффузное повреждение альвеол, утечку белка, воспаление в стенках альвеол и десквамацию пневмоцитов II типа, что характерно для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [53]. При ОРДС наблюдается нарушение активности белков сурфактанта легких и изменение его состава [54].

При COVID-19 истощение сурфактанта также может происходить через индуцированный вирусом лизис пневмоцитов II типа с ассоциированным образованием гиалиновой мембраны [53]. Патологические данные у этих тяжелобольных взрослых

напоминают «первичный дефицит сурфактанта» у недоношенных детей с ОРДС, в терапии которого успешно используются препараты экзогенного сурфактанта [55]. С учетом вышесказанного, на сегодняшний день уже существует ряд исследований о применении экзогенного легочного сурфактанта при ОРДС, связанном с SARS-CoV-2 [56]. Данные исследования подтверждают активное участие белков сурфактанта в патогенезе COVID-ассоциированного тяжелого поражения легких, а также дает возможность рассмотреть использование рекомбинантных молекул белков сурфактанта в качестве терапии.

Но в настоящее время единичны исследования о конкретных механизмах взаимодействия белков сурфактанта SP-A, SP-D и SARS-CoV-2. Далее более подробно рассмотрим строение спайкового белка (S) слияния SARS-CoV и SARS-CoV-2 для анализа возможных взаимодействий с белками сурфактанта, так как именно с этим тримеризованным белком происходит вероятное связывание SP-A и SP-D для вирусной нейтрализации и последующей агрегации и элиминации вируса. Несмотря на то, что слияние белков SARS-CoV и SARS-CoV-2 структурно не является идентичным, слияние субъединиц в конечном счете складывается именно в тримерные структуры, в которых три С-концевые области упаковываются снаружи центрального N-концевого тримерного ядра [57].

Спайковый белок (S) SARS-CoV-2 имеет две функциональные субъединицы, опосредующие проникновение коронавируса [58]. Субъединица S1 отвечает за связывание с рецепторами клеток-хозяев через рецептор-связывающий домен [59]. Связывание с рецептором обеспечивает конформационные изменения в субъединице S2, что позволяет слитному пептиду проникать в мембрану клетки-хозяина [57]. HR1 или область гептад 1, расположенная в субъединице S2, образует гомотримерную ориентацию, которая открывает три высококонсервативные гидрофобные канавки на внешней поверхности области, которые позволяют ассоциироваться с гептадным повтором 2 (HR2). Далее в процессе слияния формируется структура с шестью спиралями (6 НВ), что помогает приближать вирусные и клеточные мембраны для слияния вирусов и проникновения в клетки-мишени с использованием рецептора ACE2 [8].

Именно тримерная структура 6 НВ характеризует белки слияния класса I, с которыми, как известно, взаимодействует белок сурфактанта SP-D. Для белка SP-D продемонстрирована такая связь с рекомбинантными тримерными белками SARS-CoV, причем связывание является кальций-зависимым и ингибируется мальтозой, проявляя характеристики класси-

ческого лектин-углеводного взаимодействия типа С [5]. При этом в эксперименте сывороточный коллектин, маннан-связывающий лектин (MBL) не проявляли обнаруживаемого связывания с очищенным S-белком SARS-CoV. Примечательно, что существуют лигандные различия между коллектинами, и это взаимодействие специфично именно для SP-D [14].

Y.P. Wu и соавт. (2009) продемонстрировали, что мониторинг системного уровня SP-D информативен для мониторинга целостности альвеол при пневмонии SARS, а также выявлена значимая корреляция между уровнем плазмы SP-D и специфическими антителами к SARS-CoV, что еще раз подтверждает роль SP-D во взаимосвязи врожденных и адаптивных иммунных путей при патогенной инвазии бронхолегочной системы [60]. С учетом высокой гомологии спайкового белка (S) SARS-CoV с SARS-CoV-2 (76,42%, по данным J. Xu и соавт., 2020), возможно предположить аналогичный классический лектин-углеводный механизм связывания с участием кальция и мультимеризацией полноразмерного белка для облегчения элиминации вируса [17].

В данном контексте актуально исследование M.H. Hsieh и соавт. (2021), которое было направлено на изучение вероятной защитной роли rfhSP-D (recombinant fragment of human SP-D, рекомбинантный фрагмент человеческого SP-D) против инфекции SARS-CoV-2. Было продемонстрировано дозозависимое связывание rfhSP-D с S1-спайковым белком SARS-CoV-2 и его RBD [61].

Важно отметить, что в исследовании rfhSP-D ингибировал взаимодействие белка S1 с культурой клеток, сверхэкспрессирующих человеческий рецептор ACE2. Защитная роль rfhSP-D против инфекции SARS-CoV-2 в качестве ингибитора проникновения была дополнительно подтверждена использованием псевдотипированных лентивирусных частиц, экспрессирующих белок S1 SARS-CoV-2 [61]. Очевидно, что белок сурфактанта SP-D играет одну из ключевых ролей в ответе на патогенную инвазию коронавирусной этиологии. С учетом вышесказанного, к настоящему времени уже появились единичные исследования о потенциальной роли SP-D в качестве маркера прогнозирования исхода и возможности терапии COVID-19 [62].

Что касается белка сурфактанта SP-A, считается, что его вируснейтрализующая активность ниже чем у SP-D, тем не менее белок, как уже говорилось, играет важную роль во врожденном иммунном ответе на различные вирусы [63]. В настоящее время представлены лишь единичные исследования, посвященные типу взаимодействия SP-A с группой коронавирусов. Например, C.J. Funk и соавт. (2012)

продемонстрировали, что и SP-A, и SP-D связываются со штаммом коронавируса HCoV-229E и ингибируют вирусную инфекцию клеток бронхиального эпителия человека (16HBE) [64]. Можно предположить, что взаимодействие белка сурфактанта SP-A с SARS-CoV-2 происходит также посредством прямого взаимодействия между лектиновым доменом и молекулой гликозилированного белка на поверхности вируса. Для белка SP-A показано множество прямых взаимодействий с тримеризованными белками, в том числе белками слияния I типа. Например, отмечено, что SP-A связывается с вирусом простого герпеса [65], который также имеет тримеризованные поверхностные белки, аналогичные белкам вируса гриппа и РСВ, обсуждаемых выше. Взаимодействие между SP-A и SARS-CoV-2 не изучалось, но оно, вероятно, зависит от статуса гликозилирования самого белка SP-A, и от функциональных вариантов SP-A1 и SP-A2 у человека.

Значительный объем имеющихся данных показывает, что вероятно врожденные иммунные белки SP-A1 и SP-A2 играют, по крайней мере, косвенную роль в COVID-19-инфекции. Так, функциональные особенности SP-A1 и SP-A2 влияют на восприимчивость к сопутствующим инфекциям при COVID-19, наличие или отсутствие тяжелых осложнений COVID-19 у пациентов с одним и более не-SARS-CoV-2 патогенов [66]. Было отмечено, что около 26% пациентов с COVID-19 инфицированы другими патогенами, одним из наиболее распространенных патогенов был РСВ. Показано, что именно SP-A повышает клиренс РСВ, а функциональный тримерный фрагмент SP-A обладает высокой эффективностью в снижении именно РСВ-инфекции [26]. Крайне важно также то, что продемонстрирована ассоциация генетических вариантов SP-A с развитием ОРДС [27].

Как известно, варианты SP-A дифференцированно влияют на регуляцию и функцию макрофагов, что крайне важно в свете развития у пациентов с COVID-19 гиперергического иммунного ответа, свидетельствующего об активации макрофагов. Так, в исследовании M.M. Roschewski и соавт. (2020) выдвинули гипотезу о вовлечении врожденного иммунитета и активации воспалительных процессов в макрофагах в патогенезе COVID-19 по причине гиперергического воспаления, которое имеет общие характеристики с синдромом активации макрофагов [16]. Вполне вероятно, что величина воспалительного ответа будет варьировать в зависимости от генотипа SP-A, который, как было показано, по-разному влияет на ряд процессов в альвеоле, альвеолярном макрофаге и эпителиальных клетках [66].

Таким образом, белки сурфактанта SP-A и SP-D, имея тримерную структуру, достигают высокой аффинности к лиганду с повторяющейся поверхностной структурой, что является преимуществом для связывания с вирусными белками. Также эти белки обладают широкой селективностью, позволяющей им распознавать множество быстро изменяющихся патогенов, в частности структурно сходные тримерные вирусные белки слияния, в том числе спайковый белок (S) коронавируса. Это предотвращает их прикрепление к клетке-хозяину, нейтрализует вирус и усиливает его клиренс из организма, одновременно модулируя адаптивную иммунную систему. В настоящее время очевидна ведущая роль белков сурфактанта SP-A и SP-D не только в иммунном ответе бронхолегочной системы, но и всего организма в целом в ответ на патогенную (в частности, вирусную) инвазию.

Учитывая сказанное выше, очевидна одна из ключевых ролей белков сурфактанта SP-A и SP-D в патогенезе коронавирусной инвазии, что с учетом бремени пандемии COVID-19 формирует весомые предпосылки для детального изучения взаимодействия данных белков с SARS-CoV-2 и анализа системной роли SP-A и SP-D.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕЛКОВ СУРФАКТАНТА SP-A И SP-D ПРИ COVID-19

Обращаем внимание на ряд ключевых моментов, по которым обосновано более глубокое и детальное изучение роли белков сурфактанта SP-A и SP-D в патогенезе COVID-19. Во-первых, белки сурфактанта SP-A и SP-D, имея высокую аффинность к лиганду, взаимодействуют со спайковым белком (S) коронавируса при первичном контакте с патогеном. Во-вторых, именно при патогенной инвазии SARS-CoV-2 через рецептор ACE2 происходит заражение и разрушение пневмоцитов II типа, продуцирующих белки сурфактанта, что отражается на синтезе, секреции и функции белков SP-A и SP-D. В-третьих, уникальная комбинированная роль SP-A и SP-D в модуляции каскада иммунологических реакций состоит в том, чтобы несмотря на активную защиту, предотвратить чрезмерную воспалительную реакцию, которая потенциально может повредить альвеолярно-капиллярную мембрану и нарушить газообмен, как в случае гипериндукции провоспалительных цитокинов при новой коронавирусной инфекции. Роль SP-A и SP-D в поддержании легкого в гипореактивном состоянии является ключевой, поскольку aberrантное воспаление может быстро повлиять на жизненно важный газообмен легких через тонкую альвеолярно-капиллярную мембрану.

В-четвертых, белки SP-A и SP-D принимают участие в развитии тяжелых жизнеугрожающих осложнений, которые сопровождаются нарушением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

Важно оценить диагностический и прогностический потенциал SP-A и SP-D при коронавирусной инфекции. В настоящее время в качестве диагностических и прогностических маркеров белки сурфактанта SP-A и SP-D используются при многих острых заболеваниях бронхолегочной системы, таких как внебольничная пневмония [4, 9, 11, 14], ОРДС [9, 54–56], муковисцидоз [4, 36] и легочный интерстициальный фиброз [1, 4, 36], рак легкого [1, 9]. Кроме того, они играют важную роль в модуляции хронических заболеваний легких и (или) бронхолегочной дисплазии [1, 4, 9]. Интересно, что за последнее десятилетие внелегочная системная функция этих белков активно изучается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее перспективных направлений является оценка терапевтического потенциала рекомбинантных молекул SP-A и SP-D в противовоспалительной терапии различных заболеваний, особенно инфекционной природы [14]. Перспективно разработать формы рекомбинантного SP-D с изменением домена шейки-CRD с повышенным сродством к SARS-CoV-2, как это уже было выполнено для молекулы мутантного тримерного SP-D с повышенной аффинностью к вирусу гриппа А [67]. Таким образом, существует потенциал для разработки различных форм рекомбинантных фрагментов белков сурфактанта SP-A и SP-D в терапии COVID-19.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(1):58–68. DOI: 10.1038/nri1528.
2. Yasmin H., Kishore U. Biological activities of SP-A and SP-D against extracellular and intracellular pathogens. The collectin protein family and its multiple biological activities. Ed. Kishore U., Madan T., Sim R.B. *Cham, Springer.* 2021:103–133. DOI: 10.1007/978-3-030-67048-1\_5.
3. Chroneos Z.C., Sever-Chroneos Z., Shepherd V.L. Pulmonary surfactant: An immunological perspective. *Cell Physiol. Biochem.* 2010;25(1):13–26. DOI: 10.1159/000272047.
4. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: Dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Front. Immunol.* 2021;11:622598. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622598.
5. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T.K., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology.* 2007;212(3):201–211. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.

6. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses*. 2020;144:110020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
7. Ghata A., Dam P., Tasdemir D., Kati A., Sellami H., Sezgin G.C., et al. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 2021;51:101413. DOI: 10.1016/j.cocis.2020.101413.
8. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.* 2020;55(4):2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.
9. Han S., Mallampalli R.K. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(5):765–774. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR.
10. Schürch D., Ospina O.L., Cruz A., Pérez-Gil J. Combined and independent action of proteins SP-B and SP-C in the surface behavior and mechanical stability of pulmonary surfactant films. *Biophys. J.* 2010;99(10):3290–3299. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.09.039.
11. Sano H., Kuroki Y. The lung collectins, SP-A and SP-D, modulate pulmonary innate immunity. *Mol. Immunol.* 2005;42(3):279–287. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.07.014.
12. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tsolaki A.G., Kishore U. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity. *Front. Immunol.* 2012;3:131. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00131.
13. McCormick S.M., Boggaram V., Mendelson C.R. Characterization of mRNA transcripts and organization of human SP-A1 and SP-A2 genes. *Am. J. Physiol.* 1994;266(Pt1):L354–366. DOI: 10.1152/ajplung.1994.266.4.L354.
14. Watson A., Phipps M.J.S., Clark H.W., Skylaris C.-K., Madsen J. Surfactant proteins A and D: Trimerized innate immunity proteins with an affinity for viral fusion proteins. *J. Innate Immun.* 2019;11(1):13–28. DOI: 10.1159/000492974.
15. Pastva A.M., Wright J.R., Williams K.L. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: Implications in lung disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007;4(3):252–257. DOI: 10.1513/pats.200701-018AW.
16. Roschewski M., Lionakis M.S., Sharman J.P., Roswarski J., Goy A., Monticelli M.A. et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020;5(48):eabd0110. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd0110.
17. Xu J., Zhao S., Teng T., Abdalla A.E., Zhu W., Xie L. et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020;12(2):244. DOI: 10.3390/v12020244.
18. Laporte M., Naesens L. Airway proteases: An emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. *Curr. Opin. Virol.* 2017;24:16–24. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.03.018.
19. Cai L., Gochin M., Liu K. Biochemistry and biophysics of HIV-1 gp41 – membrane interactions and implications for HIV-1 envelope protein mediated viral-cell fusion and fusion inhibitor design. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011;11(24):2959–2984. DOI: 10.2174/156802611798808497.
20. Hartshorn K.L., Crouch E.C., White M.R., Eggleton P., Tauber A.I., Chang D. et al. Evidence for a protective role of pulmonary surfactant protein D (SP-D) against influenza A viruses. *J. Clin. Invest.* 1994;94(1):311–319. DOI: 10.1172/JCI117323.
21. Hartshorn K.L., Webby R., White M.R., Tecle T., Pan C., Boucher S. et al. Role of viral hemagglutinin glycosylation in anti-influenza activities of recombinant surfactant protein D. *Respir. Res.* 2008;9(1):65. DOI: 10.1186/1465-9921-9-65.
22. LeVine A.M., Hartshorn K., Elliott J., Whitsett J., Korfhagen T. Absence of SP-A modulates innate and adaptive defense responses to pulmonary influenza infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002;282(3):L563–72. DOI:10.1152/ajplung.00280.2001.
23. Benne C.A., Benaissa-Trouw B., van Strijp J.A., Kraaijeveld C.A., van Iwaarden J.F. Surfactant protein A, but not surfactant protein D, is an opsonin for influenza A virus phagocytosis by rat alveolar macrophages. *Eur. J. Immunol.* 1997;27(4):886–890. DOI: 10.1002/eji.1830270413.
24. White M.R., Crouch E., Vesona J., Tacke P.J., Batenburg J.J., Leth-Larsen R. et al. Respiratory innate immune proteins differentially modulate the neutrophil respiratory burst response to influenza A virus. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005;289(4):L606–616. DOI: 10.1152/ajplung.00130.2005.
25. Griese M. Respiratory syncytial virus and pulmonary surfactant. *Viral Immunol.* 2002;15(2):357–363. DOI: 10.1089/08828240260066279.
26. Watson A., Kronqvist N., Spalluto C.M., Griffiths M., Staples K.J., Wilkinson T. et al. Novel expression of a functional trimeric fragment of human SP-A with efficacy in neutralisation of RSV. *Immunobiology*. 2017;222(2):111–118. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.10.015.
27. Thomas N.J., DiAngelo S., Hess J.C., Fan R., Ball M.W., Geskey J.M. et al. Transmission of surfactant protein variants and haplotypes in children hospitalized with respiratory syncytial virus. *Pediatr. Res.* 2009;66(1):70–73. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3181a1d768.
28. LeVine A.M., Elliott J., Whitsett J.A., Srikiatkachorn A., Crouch E., DeSilva N. et al. Surfactant protein-d enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004;31(2):193–199. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0107oc.
29. Ghildyal R., Hartley C., Varrasso A., Meanger J., Voelker D.R., Anders E.M. et al. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J. Infect. Dis.* 1999;180(6):2009–2013. DOI: 10.1086/315134.
30. Hickling T.P., Malhotra R., Bright H., McDowell W., Blair E.D., Sim R.B. Lung surfactant protein A provides a route of entry for respiratory syncytial virus into host cells. *Viral Immunol.* 2000;13(1):125–135. DOI:10.1089/vim.2000.13.125.
31. McLellan J.S., Yang Y., Graham B.S., Kwong P.D. Structure of respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in the postfusion conformation reveals preservation of neutralizing epitopes. *J. Virol.* 2011;85(15):7788–7796. DOI: 10.1128/JVI.00555-11.
32. Global Statistics. The Global HIV/AIDS Epidemic. 2021. URL: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics> (Available: 02.06.2022).
33. Hong P.W., Flummerfelt K.B., de Parseval A., Gurney K., Elder J.H., Lee B. Human immunodeficiency virus envelope

- (gp120) binding to DC-SIGN and primary dendritic cells is carbohydrate dependent but does not involve 2G12 or cyanovirin binding sites: Implications for structural analyses of gp120-DC-SIGN binding. *J. Virol.* 2002;76(24):12855–12865. DOI: 10.1128/jvi.76.24.12855-12865.2002.
34. Madsen J., Gaiha G.D., Palaniyar N., Dong T., Mitchell D.A., Clark H.W. Surfactant protein D modulates HIV infection of both T-cells and dendritic cells. *PLoS One.* 2013;8(3):e59047. DOI: 10.1371/journal.pone.0059047.
  35. Gaiha G.D., Dong T., Palaniyar N., Mitchell D.A., Reid K.B., Clark H.W. Surfactant protein A binds to HIV and inhibits direct infection of CD4+ cells, but enhances dendritic cell-mediated viral transfer. *J. Immunol.* 2008;181(1):601–609. DOI: 10.4049/jimmunol.181.1.601.
  36. Kishore U., Bulla R., Madan T. Editorial: Odyssey of surfactant proteins SP-A and SP-D: Innate immune surveillance molecules. *Front. Immunol.* 2020;11:394. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00394.
  37. Pandit H., Gopal S., Sonawani A., Yadav A.K., Qaseem A.S., Warke H. et al. Surfactant protein D inhibits HIV-1 infection of target cells via interference with gp120-CD4 interaction and modulates pro-inflammatory cytokine production. *PLoS One.* 2014;9(7):e102395. DOI: 10.1371/journal.pone.0102395.
  38. Clarke J.R., Taylor I.K., Fleming J., Nukuna A., Williamson J.D., Mitchell D.M. The epidemiology of HIV-1 infection of the lung in AIDS patients. *AIDS.* 1993;7(4):555–560. DOI: 10.1097/00002030-199304000-00015.
  39. Chun T.W., Carruth L., Finzi D., Shen X., DiGiuseppe J.A., Taylor H. et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature.* 1997;387(6629):183–188. DOI: 10.1038/387183a0.
  40. Meschi J., Crouch E.C., Skolnik P., Yahya K., Holmskov U., Leth-Larsen R. et al. Surfactant protein D binds to human immunodeficiency virus (HIV) envelope protein gp120 and inhibits HIV replication. *J. Gen. Virol.* 2005;86(Pt11):3097–3107. DOI: 10.1099/vir.0.80764-0.
  41. Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007;20(4):660–694. DOI: 10.1128/CMR.00023-07.
  42. Chathappady House N.N., Palissery S., Sebastian H. Coronaviruses: A review on SARS, MERS and COVID-19. *Microbiol. Insights.* 2021;14:11786361211002481. DOI: 10.1177/11786361211002481.
  43. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O., Ippolito G., Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: Are they closely related? *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(6):729–734. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.026.
  44. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., Lau C.C., Tsang A.K., Lau J.H. et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012;86(7):3995–4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11.
  45. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
  46. Naqvi A.A.T., Fatima K., Mohammad T. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020;1866(10):165878. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.
  47. Malik Y.S., Sircar S., Bhat S., Sharun K., Dhama K., Dadar M. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) – current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet. Q.* 2020;40(1):68–76. DOI: 10.1080/01652176.2020.1727993.
  48. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P. Commentary genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):325–328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
  49. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020;28(2):174–184. DOI: 10.20944/preprints202004.0075.v1.
  50. Chan J.F.W., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K.W., Yuan S. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):221–236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
  51. Shi C.S., Nabar N.R., Huang N.N., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. *Cell Death Discov.* 2019;5:101. DOI: 10.1038/s41420-019-0181-7.
  52. Ng D.L., Al Hosani F., Keating M.K., Gerber S.I., Jones T.L., Metcalfe M.G. et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016;186(3):652–658. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
  53. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  54. Dushianthan A., Goss V., Cusack R., Grocott M.P., Postle A.D. Altered molecular specificity of surfactant phosphatidylcholine synthesis in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir. Res.* 2014;15(1):128. DOI: 10.1186/s12931-014-0128-8.
  55. Zebialowicz Ahlström J., Massaro F., Mikolka P., Feinstein R., Perchiazzi G., Basabe-Burgos O. et al. Synthetic surfactant with a recombinant surfactant protein C analogue improves lung function and attenuates inflammation in a model of acute respiratory distress syndrome in adult rabbits. *Respir. Res.* 2019;20(1):245. DOI: 10.1186/s12931-019-1220-x.
  56. Cattel F., Giordano S., Bertiond C., Lupia T., Corcione S., Scaldaferrri M. et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2021;288:103645. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103645.
  57. White J.M., Delos S.E., Brecher M., Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2008;43(3):189–219. DOI: 10.1080/10409230802058320.

58. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
59. Shang J., Wan Y., Luo C. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(21):11727–11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
60. Wu Y.P., Liu Z.H., Wei R. Elevated plasma surfactant protein D (SP-D) levels and a direct correlation with anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus-specific IgG antibody in SARS patients. *Scand. J. Immunol.* 2009;69(6):508–515. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02245.x.
61. Hsieh M.H., Beirag N., Murugaiah V. Human surfactant protein D binds spike protein and acts as an entry inhibitor of SARS-CoV-2 pseudotyped viral particles. *Front. Immunol.* 2021;12:641360. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641360.
62. Kergel B., Kergel F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y. et al. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19? *Lung*. 2020;198(5):777–784. DOI: 10.1007/s00408-020-00393-8.
63. Cañadas O., Olmeda B., Alonso A., Pérez-Gil J. Lipid-protein and protein-protein interactions in the pulmonary surfactant system and their role in lung homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3708. DOI: 10.3390/ijms21103708.
64. Funk C.J., Wang J., Ito Y., Travanty E.A., Voelker D.R., Holmes K.V. et al. Infection of human alveolar macrophages by human coronavirus strain 229E. *J. Gen. Virol.* 2012;93(Pt3):494–503. DOI: 10.1099/vir.0.038414-0.
65. Van Iwaarden J.F., van Strijp J.A., Ebskamp M.J., Welmers A.C., Verhoef J., van Golde L.M. Surfactant protein A is opsonic in phagocytosis of herpes simplex virus type 1 by rat alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.* 1991;261(Pt1):L204–209. DOI: 10.1152/ajplung.1991.261.2.L204.
66. Tekos F., Skaperda Z., Goutzourelas N., Phelps D.S., Floros J., Kouretas D. The importance of redox status in the frame of lifestyle approaches and the genetics of the lung innate immune molecules, SP-A1 and SP-A2, on differential outcomes of COVID-19 infection. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):784. DOI: 10.3390/antiox9090784.
67. Crouch E., Nikolaidis N., McCormack F.X., McDonald B., Allen K., Rynkiewicz M.J. et al. Mutagenesis of surfactant protein D informed by evolution and x-ray crystallography enhances defenses against influenza A virus *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 2011;286(47):40681–40692. DOI: 10.1074/jbc.M111.300673.

## Информация об авторах

**Харламова Ольга Сергеевна** – мл. науч. сотрудник, лаборатория неотложной терапии, НИИТиПМ – ИЦиГ СО РАН; зав. терапевтическим отделением, (ГКБ № 25), г. Новосибирск, olga.kharlamova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8788-685X>

**Николаев Константин Юрьевич** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник с возложением обязанностей зав. лабораторией неотложной терапии, НИИТиПМ – ИЦиГ СО РАН; НГУ, г. Новосибирск, nikolaevky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИТиПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) **Харламова Ольга Сергеевна**, olga.kharlamova2016@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.06.2021;  
одобрена после рецензирования 27.07.2021;  
принята к публикации 05.10.2021