

## Влияние курения на уровни сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у пациентов без бронхолегочных заболеваний

Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН)  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Ежегодно около 6 млн человек умирают из-за употребления табака. Дыхательный эпителий – первая линия защиты против экзогенной инвазии, в частности вредных вдыхаемых частиц, патогенов и аллергенов. Однако эпителий дыхательных путей является не просто физическим барьером, но и регулятором иммунологических и воспалительных реакций посредством секреции медиаторов воспаления и рекрутинга иммунных клеток. Важным компонентом легочной иммунной системы является сурфактант, в частности его белки SP-A и SP-D, синтезируемые в основном пневмоцитами II типа.

**Цель.** Оценить уровень сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у курящих пациентов без наличия бронхолегочных заболеваний.

**Материалы и методы.** В исследование включены 59 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение по поводу гипертонической болезни. Общая группа разделена на подгруппы: некурящие пациенты ( $n = 31$ ) и «здоровые курильщики» ( $n = 28$ ). Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования. Содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Подгруппы не различались по полу, возрасту, росту, массе тела, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений, частоте дыхательных движений, а также по распределению сопутствующей патологии. Сравнимые подгруппы достоверно отличались по уровню тромбоцитов, по остальным основным параметрам общего анализа крови, биохимического анализа различий не отмечено. Выявлено, что уровень в крови сурфактантных белков SP-A и SP-D в подгруппе «здоровых курильщиков» достоверно выше в сравнении с подгруппой некурящих пациентов. При корреляционном анализе прямая связь получена для сурфактантных белков SP-A и SP-D и курения ( $R = 0,360$ ;  $p = 0,006$ ;  $R = 0,274$ ;  $p = 0,037$ ). Обратная корреляционная связь выявлена SP-D с возрастом ( $R = -0,315$ ;  $p = 0,016$ ) и прямая связь белка SP-A – с диастолическим артериальным давлением ( $R = 0,271$ ;  $p = 0,039$ ). В подгруппе некурящих получена обратная связь SP-D с возрастом ( $R = -0,438$ ;  $p = 0,016$ ) и систолическим артериальным давлением ( $R = -0,433$ ;  $p = 0,017$ ).

**Заключение.** Отмечены более высокий уровень сурфактантных белков SP-A и SP-D в группе курящих пациентов, их прямая связь патогенетически обоснована (воспалительные изменения, структурные аномалии в паренхиме легких при воздействии сигаретного дыма). Белок SP-D более значим в сравнении с SP-A при ремоделировании сосудистой стенки, матрикса ткани легкого, при окислительном повреждении ткани легкого и апоптозе, что объясняет его обратную связь с возрастом и систолическим артериальным давлением.

**Ключевые слова:** сурфактант, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, биомаркер, курение.

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

**Источники финансирования.** Материал статьи является частью бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекуляр-

✉ Харламова Ольга Сергеевна, e-mail: olga.kharlamova2016@yandex.ru.

но-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению». Работа выполнена в рамках государственного задания по интеграционному проекту (0324-2018-0040) «Разработка новых способов экспресс-диагностики заболеваний человека на основе детекции органоспецифических маркеров с помощью современных физических и физико-химических подходов».

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН (протокол № 15 от 10.04.2018).

**Для цитирования:** Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Влияние курения на уровни сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у пациентов без бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 104–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-104-111>.

## Effects of smoking on the level of sp-a and sp-d surfactant proteins in the blood of patients without bronchopulmonary diseases

**Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I.**

*Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

### ABSTRACT

Every year, about six million people die from tobacco use. Respiratory epithelium is the first line of defense against exogenous invasion, in particular, harmful inhaled particles, pathogens and allergens. However, the epithelium of the respiratory tract is also a regulator of immunological and inflammatory reactions through secretion of inflammation and immune cell recruitment mediators. An important component of the pulmonary immune system is the surfactant, and, in particular, its proteins SP-A and SP-D, synthesized mainly by type II pneumocytes.

**Aim.** To assess the levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in the blood of smoking patients without bronchopulmonary diseases.

**Materials and methods.** The study included 59 patients admitted to the department of internal medicine with hypertension. The general group was divided into subgroups: non-smoking patients ( $n = 31$ ) and healthy smokers ( $n = 28$ ). All patients underwent clinical, functional, diagnostic and laboratory tests. The content of surfactant proteins SP-A and SP-D in the blood was determined by enzyme immunoassay.

**Results.** The subgroups did not differ in sex, age, height, body weight, blood pressure, heart rate, respiratory rate, and the distribution of comorbidities. The subgroups differed in the platelet level; in other main parameters of complete blood count and blood biochemistry no differences were revealed. It was found that the blood levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in the subgroup of healthy smokers were significantly higher in comparison with the subgroup of non-smoking patients. The correlation analysis revealed a direct relationship between surfactant proteins SP-A and SP-D and smoking ( $R = 0.360$ ,  $p = 0.006$ ,  $R = 0.274$ ,  $p = 0.037$ ), a negative correlation between SP-D protein and age ( $R = -0.315$ ,  $p = 0.016$ ), and a direct relationship between SP-A protein and diastolic blood pressure ( $R = 0.271$ ,  $p = 0.039$ ). In the non-smoking subgroup, a negative correlation between SP-D and age ( $R = -0.438$ ,  $p = 0.016$ ) and between SP-D and systolic blood pressure ( $R = -0.433$ ,  $p = 0.017$ ) was identified.

**Conclusion.** The direct relationship between higher levels of the surfactant proteins SP-A and SP-D and smoking in the group of healthy smokers is justified (inflammatory changes, structural abnormalities in the lung parenchyma under the influence of cigarette smoke). The SP-D protein is more significant in comparison with the SP-A protein in vascular wall remodeling, lung tissue matrix, oxidative lung tissue damage, and apoptosis, which explains its negative correlation with age and systolic blood pressure.

**Key words:** surfactant, surfactant protein A, surfactant protein D, biomarker, smoking.

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

**Source of financing.** This article is a part of the government-funded research topic of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine “Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia for improving approaches to their diagnosis, prevention and treatment.” This work was carried out within the state assignment for an integration project (0324-2018-0040) “Development of new methods for the rapid diagnosis of human diseases based on the detection of organ-specific markers using modern physical and physicochemical approaches.”

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Protocol No. 15 of April 10, 2018).

**For citation:** Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Effects of smoking on the level of sp-a and sp-d surfactant proteins in the blood of patients without bronchopulmonary diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 104–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-104-111>.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на усилия, направленные на снижение распространенности курения, ежегодно около 6 млн человек во всем мире умирают из-за употребления табака [1]. Курение сигарет вносит значительный вклад в патогенез хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), гипертонии, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также является признанным фактором риска для неинфекционных заболеваний с воспалительными компонентами, такими как атеросклероз, болезнь Крона, ревматоидный артрит, псориаз, офтальмопатия Грейвса и инсулинзависимый сахарный диабет [2–5]. Кроме того, у курильщиков наблюдается повышенная восприимчивость к микробным инфекциям (инфекции дыхательных путей, бактериальный менингит и пародонтит) и ухудшение заживления ран [6]. Дыхательный эпителий – первая линия защиты против экзогенной инвазии, в частности вредных вдыхаемых частиц, патогенов и аллергенов. Однако эпителий дыхательных путей является не просто физическим барьером, но и регулятором иммунологических и воспалительных реакций посредством секреции медиаторов воспаления и рекрутинга иммунных клеток [7–9]. Важным компонентом легочной иммунной системы является сурфактант, в частности его белки SP-A и SP-D, синтезируемые в основном пневмоцитами II типа [10].

Физиологически сурфактантные белки SP-A и SP-D встречаются в небольших количествах в крови, табачный дым вызывает повышенную альвеоло-капиллярную утечку поверхностно-активных белков в кровь, и их уровень может помочь в оценке повреждения легких, вызванного дымом. Возможность использования сурфактантных белков в качестве маркеров повреждения альвеолярного эпителия при курении не изучена, также лишь единичные исследо-

вания уровней SP-A и SP-D у пациентов с ХОБЛ. В связи с вышесказанным, изучение данных механизмов является актуальным в современной медицинской науке для ранней идентификации курильщиков, подверженных риску ХОБЛ.

Цель исследования – оценить уровень сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у курящих пациентов без наличия бронхолегочных заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 59 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение по поводу гипертонической болезни. Критерии включения пациентов в исследование: ухудшение течения гипертонической болезни (средний показатель систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт. ст. при автоматическом измерении артериального давления в кабинете у врача), пациенты обоих полов в возрасте 18–75 лет, отсутствие острых и хронических заболеваний бронхов и легких, отсутствие изменений по данным спирографии и рентгенографии органов грудной клетки, согласие на участие в данном исследовании и заполнение соответствующей формы добровольного информированного согласия.

Критерии исключения пациентов: наличие острого инфекционного процесса на момент включения в исследование, наличие онкологических заболеваний, предшествующие курсы химиотерапии или лучевой терапии, иммунодефицитное заболевание, перенесенный (активный) туберкулез легких, клинически значимое, по мнению исследователя, нестабильное кардиологическое заболевание, например неконтролируемая симптоматическая аритмия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность с застойными явлениями 3–4-й степени согласно классификации NYHA, тяжелая степень почечной

недостаточности, определяемая при значении рСКФ, рассчитанном по формуле СКД-ЕРІ (сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек) с учетом концентрации креатинина в сыворотке крови менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сахарный диабет (СД) 1-го типа, период беременности или лактации, известное сопутствующее заболевание, представляющее опасность для жизни, при котором ожидаемая продолжительность жизни составит менее 18 мес с момента включения в исследование.

Общая группа разделена на подгруппы: некурящие пациенты ( $n = 31$ ) и «здоровые курильщики» ( $n = 28$ ). «Здоровые курильщики» – термин, используемый в современной литературе, подразумевает у данных пациентов отсутствие респираторных симптомов или минимальные респираторные симптомы (такие как кашель, выделение мокроты, одышка после незначительных физических нагрузок), которые могут быть обнаружены только с помощью клинического опроса [11]. В подгруппу здоровых курильщиков были включены пациенты с минимальным индексом курения от 2 пачка/лет.

Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования. Лабораторная диагностика (гемограмма, биохимический анализ крови) проводилась на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 480 (Бекмен Культер, США) и гематологическом анализаторе Siemens adiva2120i, вс 5300 (Германия). Содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D

в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) с использованием тест-системы ELISA BioVendor (R&D, США). Рентгенографическое исследование органов грудной клетки проводилось на аппарате «ТелеКоРД-МТ» (комплекс рентгеновский диагностический телеуправляемый, Россия), исследование функции внешнего дыхания – на аппарате Spirolab I спирометр (Италия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 10.05. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение и стандартное отклонение  $M \pm SD$ . При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался  $t$ -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана, 25- и 75-й процентиля  $Me$  (25%; 75%). Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена ( $R$ ). При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы  $p$  принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов				
Показатель	Общая группа пациентов, $n = 59$	Подгруппа «здоровых курильщиков», $n = 28$	Подгруппа некурящих пациентов, $n = 31$	$p$
Пол, мужчины/женщины, $n$ (%)	32 (54,2) / 27 (45,8)	17 (60,7) / 11 (39,3)	15 (48,4) / 16 (51,6)	0,421
Возраст, лет, $Me$ (25%; 75%)	55 (47; 68)	53 (48; 65)	61 (44; 68)	0,543
Рост, см, $M \pm SD$	169,2 $\pm$ 9,0	170,6 $\pm$ 9,6	168,0 $\pm$ 8,3	0,113
Масса тела, кг, $Me$ (25%; 75%)	79 (69; 85)	80 (71; 83)	75 (65; 86)	0,101
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., $M \pm SD$	157 $\pm$ 26	162,7 $\pm$ 26,8	152,3 $\pm$ 24,3	0,343
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., $M \pm SD$	89 $\pm$ 12	91,8 $\pm$ 12,7	86,3 $\pm$ 10,5	0,320
Частота дыхательных движений, уд./мин, $M \pm SD$	17,6 $\pm$ 4,8	17,3 $\pm$ 6,4	18,0 $\pm$ 2,6	0,716
Частота сердечных сокращений, уд./мин, $M \pm SD$	84,2 $\pm$ 10,2	83,4 $\pm$ 10,1	83,8 $\pm$ 10,4	0,113
Количество пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, $n$ (%)	8 (13,6)	4 (14,3)	4 (12,9)	0,885
Количество пациентов с ожирением, ИМТ $\geq 30$ , $n$ (%)	21 (35,6)	10 (35,7)	11 (35,4)	0,933

Примечание. ИМТ – индекс массы тела,  $p$  – достоверность различия подгрупп некурящих пациентов и «здоровых курильщиков» (здесь и в табл. 2, 3).

Подгруппы не различались по полу, возрасту, росту, массе тела, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений, частоте дыхательных движений, а также по распределению сопутствующей патологии.

Характеристика лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ, анализ уровней сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови) пациентов представлена в табл. 2, 3.

Сравниваемые подгруппы достоверно отличались по уровню тромбоцитов, по остальным основным параметрам общего анализа крови, биохимического анализа различий не выявлено. Выявлено, что уровень в крови сурфактантных белков SP-A и SP-D в подгруппе «здоровых курильщиков» достоверно выше в сравнении с подгруппой некурящих пациентов.

Значимые корреляционные связи в общей группе пациентов представлены в табл. 4.

Таблица 2

Общий анализ крови, биохимический анализ пациентов				
Показатель	Общая группа пациентов, <i>n</i> = 59	Подгруппа «здоровых курильщиков», <i>n</i> = 28	Подгруппа некурящих пациентов, <i>n</i> = 31	<i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , <i>Me</i> (25%; 75%)	8,1 (6,6; 10,1)	9,0 (6,5; 10,5)	7,6 (6,6; 9,7)	0,427
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$ , <i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	4,5 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,9	4,5 $\pm$ 0,5	0,737
Гемоглобин, г/л, <i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	135,3 $\pm$ 22,7	135,8 $\pm$ 27,7	134,8 $\pm$ 17,4	0,762
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , <i>Me</i> (25%; 75%)	225 (176; 267)	184 (150; 236)	249 (202; 268)	0,016
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч, <i>Me</i> (25%; 75%)	8 (5; 13)	8 (4; 13)	9 (6; 12)	0,861
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л, <i>Me</i> (25%; 75%)	18,5 (12,0; 29,2)	21,5 (14,1; 33,7)	15,0 (11,3; 23,2)	0,069
Аспаргатаминотрансфераза, МЕ/л, <i>Me</i> (25%; 75%)	21,3 (17,1; 35,0)	22,0 (18,3; 46,2)	20,5 (17,0; 30,1)	0,349
Общий белок, г/л, <i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	71,0 $\pm$ 26,5	72,6 $\pm$ 7,3	69,9 $\pm$ 5,7	0,146
Билирубин общий, ммоль/л, <i>Me</i> (25%; 75%)	13,7 (10,8; 17,4)	13,4 (9,8; 17,3)	14,2 (11,5; 17,4)	0,611
Холестерин, ммоль/л, <i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	4,8 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 1,4	0,902
Креатинин, ммоль/л, <i>Me</i> (25%; 75%)	99,0 (80,9; 21,6)	100,0 (81,2; 133,4)	98,0 (78,0; 108,0)	0,237
Глюкоза, ммоль/л, <i>Me</i> (25%; 75%)	5,2 (4,6; 5,9)	5,3 (4,9; 6,0)	5,0 (4,4; 5,8)	0,221
Мочевина, ммоль/л, <i>Me</i> (25%; 75%)	6,1 (5,4; 8,5)	5,9 (4,8; 8,9)	6,3 (5,5; 8,1)	0,809

Таблица 3

Уровень сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови пациентов				
Показатель	Общая группа пациентов, <i>n</i> = 59	Подгруппа «здоровых курильщиков», <i>n</i> = 28	Подгруппа некурящих пациентов, <i>n</i> = 31	<i>p</i>
Белок SP-A, нг/мл, <i>Me</i> (25%; 75%)	34,19 (26,97; 45,96)	44,60 (28,35; 61,56)	29,26 (21,25; 39,46)	0,007
Белок SP-D, нг/мл, <i>Me</i> (25%; 75%)	274,06 (173,95; 484,22)	333,99 (232,32; 593,35)	242,37 (145,51; 356,80)	0,039

Таблица 4

Корреляционные связи в общей группе пациентов		
Корреляционная пара	Общая группа пациентов, <i>n</i> = 58	
	<i>R</i>	<i>p</i>
Белок SP-A – курение	0,360	0,006
Белок SP-D – курение	0,274	0,037
Белок SP-A – диастолическое артериальное давление	0,271	0,039
Белок SP-D – возраст	-0,315	0,016

Прямая корреляционная связь получена для сурфактантных белков SP-A и SP-D и курения, обратная связь выявлена SP-D с возрастом и прямая связь белка у SP-A – с диастолическим артериальным давлением. При рассмотрении корреляционных связей отдельно в подгруппах получена обратная связь SP-D с возрастом ( $R = -0,438$ ;  $p = 0,016$ ) и систолическим артериальным давлением ( $R = -0,433$ ;  $p = 0,017$ ) у некурящих пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты в отношении более высокого уровня в крови сурфактантных белков SP-A и SP-D в подгруппе «здоровых курильщиков» в сравнении с подгруппой некурящих пациентов коррелируют с результатами G.L. Sorensen и соавт. (2006), W. Mazur и соавт. (2011), D. Behera и соавт. (2005), H. Pumets и соавт. (2011), F. Moazed и соавт. (2016), K.P. Lone, Nida, (2018) [12–17]. У «здо-



ровых курильщиков» в дыхательных путях и паренхиме легких обычно наблюдаются воспалительные изменения и структурные аномалии из-за сигаретного дыма, в результате чего сурфактантные белки SP-A и SP-D попадают в кровь [18]. Это связано с потерей целостности воздушно-кровяного барьера при курении, который ответствен за утечку секретруемых легочных белков внутрисосудистым путем в кровеносное русло [19]. Экспериментально продемонстрировано, что градиент концентрации SP-A и SP-D позволяет белкам, синтезированным в дыхательном тракте, попадать в кровоток при экспозиции сигаретного дыма [16, 20, 21]. При определенных условиях, включая острое воздействие сигаретного дыма, уровень сурфактантных белков может уменьшаться в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при одновременном обогащении сыворотки крови этими белками. Статус курения является сильным предиктором такой транслокации [16, 22, 23].

В нашем исследовании обращает на себя внимание сильная обратная связь SP-D с систолическим артериальным давлением в подгруппе некурящих пациентов. В литературе не встречается указаний на связь сурфактантных белков SP-A и SP-D с систолическим и диастолическим артериальным давлением. Известно, что для гипертензивной ангиопатии неотъемлемой частью является сосудистое ремоделирование: сложная структурная и пространственная модификация мелких артерий, в том числе в тканях легких [24–26]. Ремоделирование стенок представляет собой многослойное взаимодействие, включающее гипертрофию, гиперплазию, апоптоз, гиалиноз и фибриноидный некроз гладкомышечных клеток сосудов, а также отложение внеклеточного матрикса [27, 28].

Экспериментально доказана важная роль белков SP-A и SP-D в регуляции апоптоза клеток, дальнейшем поглощении фагоцитами клеточного детрита, а также последующем ремоделировании внеклеточного матрикса. Однако SP-D является более мощным модулятором апоптоза клеток в легких по сравнению с SP-A [29]. Таким образом, при более высоком артериальном давлении происходит не только нарушение альвеолярно-капиллярной проницаемости в легких, но и активное участие SP-D в процессах ремоделирования сосудистой стенки, что может повлиять на снижение уровня этого белка в крови.

В данном исследовании получена обратная связь уровня SP-D в крови с возрастом и не получено корреляций в паре ожирение – SP-D, SP-A. Исследования в этой области единичны и противоречивы. Так, в исследовании G.L. Sorensen и соавт. (2006) возраст наряду с ожирением отмечены как важные детерми-

нанты конституциональных уровней циркулирующего SP-D [12], что объясняется экспериментально продемонстрированной связью между снижением уровня альвеолярного SP-D и повышенным окислительным повреждением ткани легкого [30]. А исследования T. Betsuyaku и соавт. (2004), X.M. Zhao и соавт. (2007) уровня альвеолярного SP-D у человека не показали заметного изменения его уровня с возрастом [31, 32]. Это коррелирует с данными J.I. Moliva (2014), в которых в эксперименте не наблюдалась индукция альвеолярного SP-D во время старения наряду с индукцией цитокинов и окислителей [33].

Таким образом, патогенетически обоснована прямая связь сурфактантных белков SP-A и SP-D в группе курящих пациентов. Белок SP-D более значим в сравнении с SP-A при ремоделировании сосудистой стенки, матрикса ткани легкого, окислительном повреждении ткани легкого и апоптозе, что объясняет его обратную связь с возрастом и систолическим артериальным давлением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у курящих пациентов без бронхолегочных заболеваний достоверно выше в сравнении с некурящими пациентами. Уровень белка SP-A прямо связан с диастолическим артериальным давлением. Уровень белка SP-D имеет обратную связь с возрастом пациента и систолическим артериальным давлением. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, можно ли использовать SP-A и SP-D в качестве маркера для ранней идентификации курильщиков, подверженных риску ХОБЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking. Geneva, Switzerland, 2015.
2. Schauer G.L., Wheaton A.G., Malarcher A.M., Croft J.B. Health-care provider screening and advice for smoking cessation among smokers with and without COPD: 2009–2010 National Adult Tobacco Survey. *Chest*. 2016; 149 (3): 676–684. DOI: 10.1378/chest.14-2965.
3. Campos Td. S., Richter K.P., Cupertino A.P. et al. Cigarette smoking among patients with chronic diseases. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174 (3): 808–810. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.150.
4. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2: 372–377. DOI: 10.1038/nri803.
5. Stampfli M.R., Anderson G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (5): 377–384. DOI: 10.1038/nri2530.
6. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M., Harrison L.H., McGeer A., Kolczak M.S., Breiman R.F. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core*

- Surveillance Team. N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (10): 681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
7. Zhang M., Shi R., Zhang Y. et al. Nix/BNIP3L-dependent mitophagy accounts for airway epithelial cell injury induced by cigarette smoke. *J. Cell Physiol.* 2019; 234 (8): 1420–1422. DOI: 10.1002/jcp.28117.
  8. Zeglinski M., Turner C., Zeng R. et al. Soluble wood smoke extract promotes barrier dysfunction in alveolar epithelial cells through a MAPK signaling pathway. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10027. DOI: 10.1038/s41598-019-46400-8.
  9. Dye J.A., Adler K.B. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax.* 1994; 49 (8): 825–834. DOI: 10.1136/thx.49.8.825.
  10. 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.
  11. Mastora I., Remy-Jardin M., Sobaszek A., Boulenguez C., Remy J., Edme J.L. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology.* 2001; 218 (3): 695–702. DOI: 10.1148/radiology.218.3.r01mr08695.
  12. Sorensen G.L., Hjelmberg J.B., Kyvik K.O., Fenger M., Hoj A., Bendixen C. et al. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 290 (5): L1010–1017. DOI: 10.1152/ajplung.00487.2005.
  13. Mazur W., Toljamo T., Ohlmeier S., Vuopala K., Nieminen P., Kobayashi H. et al. Elevation of surfactant protein A in plasma and sputum in cigarette smokers. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 277–284. DOI: 10.1183/09031936.00110510.
  14. Behera D., Balamugesh T., Venkateswarlu D., Gupta A., Majumdar S. Serum surfactant protein A levels in chronic bronchitis and its relation to smoking. *Indian J. Chest. Dis. Allied Sci.* 2005; 47 (1): 13–17.
  15. Ilumets H., Mazur W., Toljamo T., Louhelainen N., Nieminen P., Kobayashi H. et al. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 19. DOI: 10.1186/1471-2466-11-19.
  16. Moazed F., Burnham E.L., Vandivier R.W., O’Kane C.M., Shyamsundar M., Hamid U. et al. Cigarette smokers have exaggerated alveolar barrier disruption in response to lipopolysaccharide inhalation. *Thorax.* 2016; 71 (12): 1130–1136. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207886.
  17. Lone K.P., Nida. Plasma surfactant protein-A levels in apparently healthy smokers, stable and exacerbation COPD patients. *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34 (4): 934–939. DOI: 10.12669/pjms.344.13951.
  18. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004; 364 (9435): 709–721. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16900-6.
  19. Hastings R.H., Grady M., Sakuma T., Matthay M.A. Clearance of different-sized proteins from the alveolar space in humans and rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73 (4): 1310–1316. DOI: 10.1152/jappl.1992.73.4.1310.
  20. Gaunsbaek M.Q., Rasmussen K.J., Beers M.F., Atochina-Vasserman E.N., Hansen S. Lung surfactant protein D (SP-D) response and regulation during acute and chronic lung injury. *Lung.* 2013; 191 (3): 295–303. DOI: 10.1007/s00408-013-9452-x.
  21. Hiram N., Shibata Y., Otake K., Machiya J., Wada T., Inoue S. et al. Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema. *Respirology.* 2007; 12 (2): 191–201. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.01009.x
  22. Winkler C., Atochina-Vasserman E.N., Holz O., Beers M.F., Erpenbeck V.J., Krug N. et al. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 29. DOI: 10.1186/1465-9921-12-29.
  23. Moré J., Voelker D., Silveira L., Edwards M., Chan E., Bowler R. Smoking reduces surfactant protein D and phospholipids in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2010; 10: 53. DOI: 10.1186/1471-2466-10-53.
  24. Gutsol A.A., Blanco P., Samokhina S.I. et al. A novel method for comparison of arterial remodeling in hypertension: quantification of arterial trees and recognition of remodeling patterns on histological sections. *PLoS One.* 2019; 14 (5): e0216734. DOI: 10.1371/journal.pone.0216734.
  25. Rizzoni D., Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern. Emerg. Med.* 2012; 7 (3): 205–212. DOI: 10.1007/s11739-011-0548-0.
  26. Laurent S., Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 1007–1021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
  27. Hill G.S., Heudes D., Jacquot C., Gauthier E., Bariéty J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int.* 2006; 69 (5): 823–831. DOI: 10.1038/sj.ki.5000163.
  28. Schoen F.J. Robbins basic pathology. In: Kumar V., Abbas A. F.N. (edit.) Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 511–554.
  29. Vandivier R., Ogden C., Fadok V. A., Hoffmann P., Brown K., Botto M., Walport M. J., Fisher J. H., Henson P. M., Greene K. E. (2002). Role of surfactant proteins A, D, and C1q in the clearance of apoptotic cells *in vivo* and *in vitro*: calreticulin and CD91 as a common collectin receptor complex. *J. Immunol.* 2002; 169 (7): 3978–3986. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3978.
  30. Umstead T.M., Freeman W.M., Chinchilli V.M., Phelps D.S. Age-related changes in the expression and oxidation of bronchoalveolar lavage proteins in the rat. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 296 (1): L14–29. DOI: 10.1152/ajplung.90366.2008.
  31. Betsuyaku T., Kuroki Y., Nagai K., Nasuhara Y., Nishimura M. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (6): 964–970. DOI: 10.1183/09031936.04.00064004.
  32. Zhao X.M., Wu Y.P., Wei R., Cai H.X., Tornøe I., Han J.J. et al. Plasma surfactant protein D levels and the relation to body mass index in a chinese population. *Scand. J. Immunol.* 2007; 66 (1): 71–76. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01943.x.
  33. Moliva J.I., Rajaram M.V., Sidiki S., Sasindran S.J., Guirado E., Pan X.J. et al. Molecular composition of the alveolar lining fluid in the aging lung. *Age (Dordr).* 2014; 36 (3): 9633. DOI: 10.1007/s11357-014-9633-4.

---

## Благодарности

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25», г. Новосибирск, Россия.

---

## Вклад авторов

Харламова О.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста. Николаев К.Ю., Воевода М.И. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование. Рагино Ю.И. – концепция и дизайн исследования, получение данных для анализа, анализ и интерпретация данных, редактирование.

---

## Сведения об авторах

**Харламова Ольга Сергеевна**, аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория неотложной терапии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-8788-685X.

**Николаев Константин Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-4601-6203.

**Рагино Юлия Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, врио руководителя НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4936-8362.

**Воевода Михаил Иванович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-9425-413X.

(✉) **Харламова Ольга Сергеевна**, e-mail: olga.kharlamova2016@yandex.ru.

Поступила в редакцию 06.09.2019

Подписана в печать 25.12.2019