

Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова  
СУРФАКТАНТНИЙ БІЛОК Д ТА ПАЛІННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ТА ЗДОРОВИХ ОСІБ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) вносить вагомий внесок в структуру світової захворюваності та смертності [1, 5]. У роботі, що стала вже класичною, Murray та Lopez (1997) склали прогноз, згідно з яким до 2020 року очікується зниження смертності від інфарктів, інсультів, туберкульозу, в той час як кількість хворих на ХОЗЛ буде неухильно підвищуватись. Від цього захворювання щорічно вмирає 3 мільйони людей і до 2020 року воно стане третім за значущістю чинником смерті [17, 27]. При тому до теперішнього часу не існує жодної схеми лікування, здатної припинити або уповільнити прогресування ХОЗЛ.

Значною перешкодою в покращанні якості терапії хворих на ХОЗЛ є недостатність суто специфічних легневих біомаркерів, які були б доступними та могли використовуватися для діагностики, оцінки прогнозу перебігу захворювання та ефективності запропонованих лікувальних стратегій. За думкою Bucher зі співавторами ідеальна кінцева точка пульмонологічних досліджень має бути біологічно правдоподібною з точки зору її ролі у патогенезі захворювання, повинна міцно асоціюватись з клінічно значущими наслідками хвороби (наприклад, смертністю), а довгострокові рандомізовані дослідження повинні продемонструвати, що зміни обраної ознаки пов'язані із відповідними змінами в цільовому наслідку [40]. Для ХОЗЛ до теперішнього часу не існувало показника, який відповідає усім переліченим критеріям [33].

Однак останнім часом в наукових публікаціях з'явилося припущення про те, що в ролі потенційного легенево-специфічного показника може виступати сурфактантний білок Д (СБД) [4, 9, 23, 28, 32, 33].

*СБД: хімічні властивості та роль у патогенезі ХОЗЛ.* СБД є кальцій-залежним колагеновим глікопротеїном, який належить до сімейства колектинів. За думкою більшості авторів він секретується виключно альвеолоцитами II типу та нецільарними бронхіолярними клітинами Клара [13, 25, 35]. Тому безумовно, найвища його концентрація знаходиться в дистальних дихальних шляхах та альвеолах [25, 26, 35, 38].

СБД може існувати у формі мономеру, тримеру, додекамеру чи мультимеру [8, 29, 36]. Чотири тримери можуть з'єднуватись і формувати додекамер. Завдяки своїй гідрофільності СБД важко зв'язується з фосфоліпідами на поверхні клітин і не відіграє великої ролі в регулюванні поверхневого натягу на межі повітря-рідина в легенях. Тому він не може оцінюватись як класична складова сурфактантної системи [11, 32, 33]. Основна функція СБД полягає в модулюванні запалення та імунного захисту проти патогенних мікроорганізмів і алергенів [4].

В результаті експериментів на мишах, геном яких не мав гену СБД (СБД (-/-)), було показано, що його відсут-

ність призводить до значного запалення в легенях [33, 34], а саме, до зростання рівня прозапальних цитокінів [19], розвитку субплеврального фіброзу [6, 22], і в результаті — до розвитку емфіземи [6, 37]. У легенях СБД (-/-) мишей спостерігалася виражена клітинна інфільтрація, переважно макрофагами, а також нейтрофілами [31] і лімфоцитами [19]. Було зазначено, що у мишей з відсутністю гену СБД підвищувалася сприйнятливність до інфекцій [15]. Ці зміни також супроводжувались посиленням оксидативного стресу в дихальних шляхах і альвеолах [24]. Навпаки, миші з підвищеним рівнем СБД були краще захищені від ураження легень, що були викликані інстиляцією блеомицину [7]. Таким чином, експериментальні дані, отримані на СБД (-/-) мишах, показують, що зниження вмісту СБД може грати роль в патогенезі ХОЗЛ через посилення запалення, оксидативного стресу, апоптозу та некрозу в легенях [15, 22, 33].

До теперішнього часу існує дуже невелика кількість робіт, що стосуються змін рівня СБД у людей, які хворі на ХОЗЛ. В одному дослідженні у пацієнтів з ХОЗЛ рівень СБД у бронхо-альвеолярному лаважі (БАЛ) був нижчим, ніж у здорових, але ці дані, можливо, були пов'язані з курінням хворих [12]. В декількох дослідженнях при ХОЗЛ була встановлена достовірна зворотна залежність між ОФВ<sub>1</sub> та рівнем сироваткового СБД [2, 32]. Однак в опублікованих в 2009 році даних дослідження ECLIPSE не була знайдена залежність сироваткового рівня СБД від тяжкості ХОЗЛ [23]. Цікаво, що в роботі Тсасова та інших була виведена зворотна кореляція лише між співвідношенням рівнів СБД у сироватці та БАЛ і співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ [39]. Однак досі не є остаточно зрозумілим чи впливає ХОЗЛ сам по собі на зниження експресії СБД в легенях та крові.

Таким чином, досі не є встановленим остаточно чи може збільшення вмісту СБД в крові у пацієнтів з ХОЗЛ розглядатися в якості діагностичного біомаркера ураження легень.

*СБД та тютюнопаління.* Доведено, що головним етіологічним фактором розвитку ХОЗЛ є паління тютюну [20]. Тому обґрунтованим уявляється вивчення рівня СБД у зв'язку зі станом куріння. В дуже обмеженій кількості робіт було показано, що у здорових курців, а також у курящих і некурящих пацієнтів з ХОЗЛ, рівень СБД в БАЛ знижений в порівнянні зі здоровими особами, що не палять [14, 23]. За іншими даними, як не парадоксально, сироватковий рівень СБД у курців був збільшеним [12, 18]. В дослідженні Mutti та співавторів сироватковий рівень СБД позитивно корелював з поточним статусом куріння і кількістю пачок сигарет на рік. Експерименти на мишах продемонстрували, що паління не впливає на виробництво СБД пневмоцитами 2 типу [21]. Тому зниження вмісту СБД у БАЛ за думкою деяких авторів може бути пов'язано з тим, що альвеолярні макрофаги можуть

поглинати і руйнувати СБД [29] та/або з тим, що через пошкодження легеневого епітелію і порушення проникності капілярів, яке є характерним для процесу запалення, відбувається потрапляння СБД в системний кровообіг, викликаючи збільшення рівня цього маркера в сироватці [29]. Втрата СБД через паління при ураженні легень, у свою чергу, може посилювати альвеолярно-капілярну проникність, тому що зменшується кількість поверхнево-активних білкових речовин, що необхідні для цього бар'єру. Тим самим створюється порочне коло [10].

Навпаки, згідно з даними Winkler та співавторів у молодих курців без ознак бронхообструкції рівень сироваткового СБД не відрізнявся від здорових осіб, що не палили, і тільки у літніх курців та хворих на ХОЗЛ він був значно вищим, ніж у групі контролю [12]. Оскільки *Betsuyaku* і співавтори відзначають, що старіння також змінює вміст СБД [16], досі не є остаточно зрозумілим, чи впливає саме паління на сироватковий рівень цього маркера, чи різниця між СБД у курців та тих, хто не палять, доведена в деяких роботах, була обумовлена різним віком груп досліджуваних.

Тому подальше вивчення впливу тютюнопаління на рівень сироваткового СБД у здорових та хворих з легеневою патологією є дуже актуальним.

Проведений аналіз існуючих даних літератури обумовив мету даного дослідження — встановити, чи дійсно плазмовий СБД є специфічним маркером локального запалення при ХОЗЛ, та чи впливає тютюнопаління на його плазмову концентрацію у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 44 хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі. Діагноз ХОЗЛ встановлювався відповідно до критеріїв GOLD (2008) [20] та згідно з Наказом №128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [3] Групу контролю склали 26 практично здорових осіб.

З дослідження були виключені пацієнти з будь-яким гострим або хронічним захворюванням респіраторної системи, іншим за ХОЗЛ.

Усім хворим та особам групи контролю проводились загальноклінічні обстеження, рентгенографія органів грудної клітини у двох проекціях та, згідно зі стандартами ATS/ERS [30], оцінювалась функція зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Viasis, Німеччина). Аналізувався рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ) та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. У всіх хворих на ХОЗЛ співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ та ступінь тяжкості захворювання оцінювались за результатами постбронходилатаційного тесту з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії сальбутамолом.

Статус паління вивчався за даними опитування з обов'язковим визначенням кількості пачко-років.

Усім особам, які склали популяцію дослідження, вимірювався рівень СБД у плазмі. Цільна венозна кров збиралась до вакутайнерів з етилендіаминтетрауксусною кислотою після 20-хвилинного відпочинку, натще і до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом не більш, ніж 20 хвилин після забору крові,

плазма відокремлювалась центрифугуванням (1500 x g при 4° С впродовж 15 хвилин) з послідовним переносом до інших пробірок та заморожуванням до -20 °С. Плазмовий рівень СБД визначався за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів Hucult Biotech (Netherlands) згідно з протоколом виробника.

Отримані результати були оброблені за допомогою програми «Microsoft Office Excel» та «Statistica 6» із застосуванням методів непараметричної статистики. Для порівняння двох незалежних груп показників використовувався тест Мана-Уїтні (U). Для виявлення відзнак між декількома незалежними групами показників використовувався тест Краскела-Уоліса (H). Залежність між змінними оцінювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Вірогідність відмінностей відносних показників (розподілу даних) проводилась за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Значними вважались відмінності між групами при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

Згідно зі статусом паління всі обстежені хворі на ХОЗЛ та здорові були розподілені на три підгрупи: курці, экс-курці та ті, що ніколи не палили.

Основні клінічні характеристики досліджуваних наведені у табл. 1. Усі дані виражені медіаною з міжквартильним діапазоном (Ме (25 %–75 %)), якщо не вказано інше.

Таблиця 1

#### Основні клінічні характеристики досліджуваних

Групи	Вік, роки Ме (25%-75%)	Чоло- віки, n	Стаж паління, пачко-роки Ме (25%-75%)	ОФВ <sub>1</sub> , % належного Ме (25%-75%)
ХОЗЛ n=44	63,0 (57,5-67,0)	39	45,00 (25,00-60,00)	49,85 (40,4-65,4)
курці n=18	59,5 (55,0-63,0)	16	50,00 (30,00-65,00)	61,35 (41,8-71,5)
екс-курці n=21	64,0 (62,5-71,0)	20	45,00 (38,00-60,00)	41,9 (31,4-61,3)
не палили n=5	66,0 (65,0-67,0)	3	0 (0)	53,2 (51,0-53,9)
Здорові n=26	56,5 (54,0-59,0)	23	21 (10,00-34,00)	95,30 (92,4-98,7)
курці n=12	57,5 (55,0-59,0)	9	26,00 (10,00-36,00)	97,05 (94,25-102,3)
екс-курці n=10	54,5 (52,0-57,0)	10	25,50 (19,00-32,00)	96,85 (92,4-101,8)
не палили n=4	58,0 (50,0-58,5)	4	0 (0)	94,00 (91,2-96,6)

В цілому в обох групах приблизно з однаковою частотою були представлені курці ( $\chi^2 = 0,18$ ;  $p = 0,668$ ), экс-курці ( $\chi^2 = 0,57$ ;  $p = 0,451$ ) та ті, хто ніколи не палив ( $\chi^2 = 0,43$ ;  $p = 0,511$ ). Хворі на ХОЗЛ та здорові не відрізнялись за статевим складом ( $\chi^2 = 0,00$ ;  $p = 0,982$ ). Група хворих була вірогідно старшою ( $p < 0,001$ ) та мала менші, ніж група здорових, показники ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ), що є типовою ознакою ХОЗЛ. Прогнозувався і той факт, що, в цілому, відносно здорові особи мали значно менший стаж паління, ніж хворі на ХОЗЛ ( $p < 0,001$ ). При тому така різниця була вірогідною і для экс-курців ( $p = 0,014$ ), і для тих, хто продовжував палити ( $p < 0,020$ ).

Серед хворих на ХОЗЛ підгрупи з різним статусом паління були порівняні за статтю та значенням ОФВ<sub>1</sub> ( $p > 0,05$  для всіх). Ті, хто ніколи не палив, за віком не відрізнялись достовірно від курців та екс-курців ( $p > 0,05$ ). При тому курці були вірогідно молодшими, ніж екс-курці ( $p = 0,008$ ).

Групи здорових курців, екс-курців та тих, хто ніколи не палив, не відрізнялись між собою ані за віком ( $p > 0,05$  для всіх), ані за статевим складом, ані за ОФВ<sub>1</sub> ( $p > 0,05$  для всіх).

Результати дослідження плазмового рівня СБД у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб представлені на рис. 1 та рис. 2 з визначенням Ме (25 %–75 %) та розмаху мінімальних і максимальних значень (Мін-Макс).

Серед хворих на ХОЗЛ достовірно найменший рівень СБД ( $p < 0,033$ ) був виявлений у тих осіб, що ніколи не палили — 318,61 (287,60–389,92) нг/дл. При порівнянні значень СБД в цій підгрупі з екс-курцями та курцями були знайдені значущі ( $p = 0,018$  для обох груп) відмінності. Цікаво, що рівень плазмового СБД у екс-курців (683,70 (476,65–1021,73) нг/дл) та курців (889,38 (407,05–1218,07) нг/дл), що хворіли на ХОЗЛ, достовірно не відрізнявся ( $p = 0,490$ ) (рис. 1).

Подібні дані були отримані у групі контролю (рис. 2). Достовірно найменший рівень СБД ( $p = 0,049$ ) також був виявлений у тих осіб, що ніколи не палили — 157,60 (74,81–240,40) нг/дл. При порівнянні рівня СБД в цій підгрупі з екс-курцями тенденція до зниження даного показника була недостовірною ( $p = 0,090$ ), але при порівнянні з курцями були знайдені значущі ( $p = 0,008$ ) відмінності. Плазмовий СБД у здорових екс-курців (454,61 (207,75–683,70) нг/дл) та курців (432,20 (373,72–548,99) нг/дл), як і в групі хворих на ХОЗЛ, практично не відрізнявся ( $p = 0,79$ ).

Оскільки хворі на ХОЗЛ та здорові відрізнялись за віком та показниками ФЗД, доцільним вважалось визначення можливого впливу віку та ОФВ<sub>1</sub> на плазмовий рівень СБД. При ХОЗЛ такий зв'язок не був виявлений ( $R = -0,07$ ,  $p = 0,66$  та  $R = 0,08$ ,  $p = 0,62$  відповідно). Аналогічні результати при проведенні кореляційного аналізу між СБД та віком і ОФВ<sub>1</sub> отримані у здорових осіб ( $R = 0,22$ ,  $p = 0,28$  та  $R = -0,27$ ,  $p = 0,18$  відповідно). Таким чином, за нашими даними, вік та значення ОФВ<sub>1</sub> не впливали на рівень плазмового СБД.

Наступним етапом дослідження було порівняння рівня плазмового СБД у здорових та хворих на ХОЗЛ з однаковим статусом паління. Плазмовий СБД у осіб, що ніколи не палили, був майже вдвічі більшим у пацієнтів з ХОЗЛ. Однак, вочевидь завдяки дуже малій кількості спостережень, такі відмінності були недостовірними ( $p = 0,05$ ). Плазмовий СБД у екс-курців, що хворіли на ХОЗЛ, в півтора, а у курців — в два рази перевищував показники здорових, і ця різниця була статистично достовірною ( $p = 0,043$  та  $p = 0,026$  відповідно).

Оскільки рівень плазмового СБД значно відрізнявся у осіб з різним статусом паління, доцільним вважалось вивчення зв'язку між стажем паління та рівнем СБД в різних групах дослідження. Результати кореляційного аналізу наведені в табл. 2. Нами не було виявлено жодної достовірної кореляції між значеннями СБД та кількістю пачко-років як взагалі в групах ХОЗЛ та здорових, так і

окремо для курців і екс-курців в кожній групі досліджуваних ( $p > 0,05$  для усіх груп).

Таблиця 2

#### Взаємозв'язок між рівнем плазмового СБД та тривалістю паління у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб

Групи досліджуваних	n	R	p
ХОЗЛ	44	0,27	0,11
курці	18	-0,12	0,69
екс-курці	21	0,03	0,89
Здорові	26	0,21	0,31
курці	12	0,04	0,90
екс-курці	10	-0,20	0,58

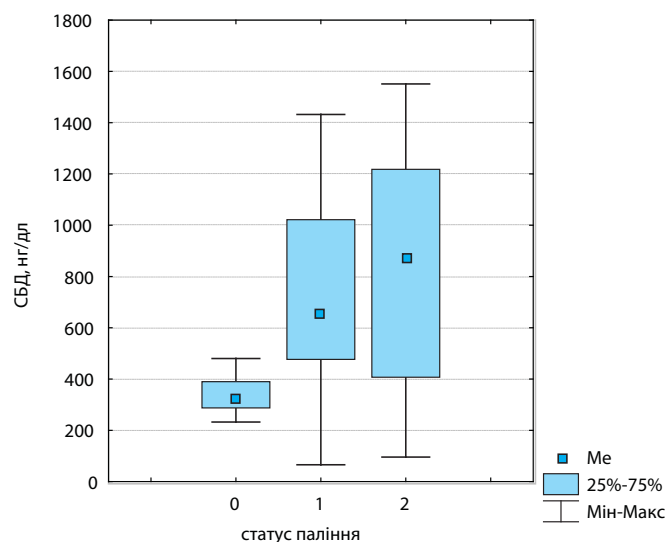
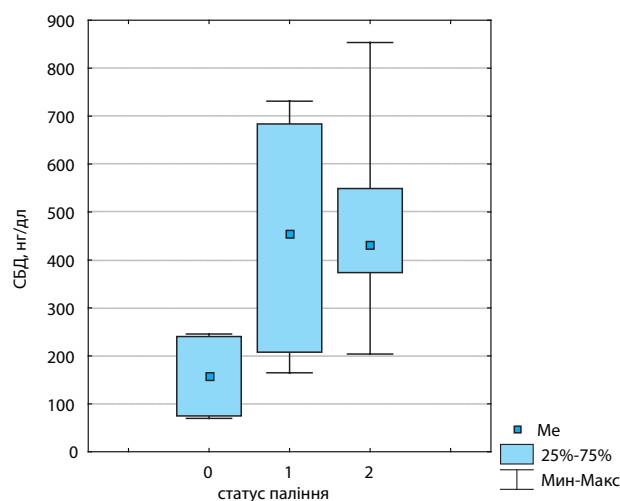


Рис. 1. Рівень СБД у хворих на ХОЗЛ з різним статусом паління

Примітка: 0 — ніколи не палили; 1 — екс-курці; 2 — курці.

Рис. 2. Рівень СБД у здорових осіб з різним статусом паління



Примітка: 0 — ніколи не палили; 1 — екс-курці; 2 — курці.

#### Висновки

Достовірно підвищення плазмового рівня СБД у хворих на ХОЗЛ у порівнянні із здоровими особами незалежно від статусу куріння свідчить, що цей показник може розглядатись у якості специфічного маркера уражень респіраторної системи при цьому захворюванні.

Як у хворих на ХОЗЛ, так і у здорових курців спостерігається підвищення рівня плазмового СБД порівняно з тими, що ніколи не палили. Останнє дає змогу припустити патогенетичний вплив складових тютюнового диму на механізми формування патологічних змін при ХОЗЛ. Різниця між показниками СБД у курців та екс-курців не є достовірною.

Плазмова концентрація СБД у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб не залежить ані від віку, ані від стану ФЗД, ані від стажу паління.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклад о здравоохранении в мире 2000 г. : Системы здравоохранения: улучшение деятельности [Текст] / Всемирная организация здравоохранения. — [Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2000.] — 258 с.
2. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких — роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов [Текст] / С. В. Лямина [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1. — С. 90–97.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — Київ, 2007. — 146 с.
4. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких [Текст] / И. Ю. Малышев, С. В. Лямина, Ш. Л. Шимшелашвили, Е. Н. Вассерман // Пульмонология. — 2011. — № 3. — С. 101–107.
5. Чучалин, А. Г. Белая книга: пульмонология [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2004. — № 1 — С.7–34.
6. Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D [Текст] / C. F. Botas [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 11869–11874.
7. Alveolar surfactant protein D content modulates bleomycin-induced lung injury [Текст] / J. Casey [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172 (7). — P. 869–877.
8. By binding SIRP-alpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation [Текст] / S. J. Gardai // Cell. — 2003. — Vol. 115. — P. 13–23.
9. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality [Текст] / J. Hill [et al.] // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32 (15). — P. 1918–1925.
10. Clearance of 99mTc-DTPA and experimentally increased alveolar surfactant content [Текст] / J. A. Bos [et al.] // J. Appl. Physiol. — 1992. — Vol. 72 (4). — P. 1413–1417.
11. Cole, F. S. Surfactant protein B: unambiguously necessary for adult pulmonary function [Текст] / F. S. Cole // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2003. — Vol. 285 (3). — P.540–542.
12. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD [Текст] / K. Winkler [et al.] // Respiratory Research. — 2011. — Vol. 12. — P. 29.
13. Crouch, E. C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D [Текст] / E. C. Crouch // Biochem. Biophys. Act. — 1998. — Vol. 1408. — P. 278–289.
14. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers [Текст] / Y. Honda [et al.] // Chest. — 1996. — Vol. 109 (4). — P. 1006–1009.
15. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung [Текст] / A. M. LeVine [et al.] // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165. — P. 3934–3940.
16. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid [Текст] / T. Betsuyaku [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24 (6). — P. 964–970.
17. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease [Текст] / K. R. Chapman [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27 (1). — P. 188–207.
18. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma [Текст] / A. Mutti [et al.] // Chest. — 2006. — Vol. 129(5). — P. 1288–1297.
19. Fisher, J. H. Lymphocyte activation in the lung of SP-D null mice [Текст] / J. H. Fisher, J. Larson, C. Cool, S. W. Dow // Am. J. Respir. Cell Moll. Biol. — 2002. — Vol. 27. — P. 24–33.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) : Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : NHLBI/WHO workshop report. Электронный ресурс / WHO. // WHO, 2008. — Режим доступа: <http://www.goldcopd.com/>.
21. Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema [Текст] / N. Hiramata [et al.] // Respirology. — 2007. — Vol. 12(2). — P. 191–201.
22. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in protein D gene-inactivated mice [Текст] / S. E. Wert [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 97. — P. 5972–5977.
23. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD [Текст] / D. A. Lomas [et al.] // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 34. — P. 95–102.
24. Martinez, F. O. Macrophage activation and polarization [Текст] / F. O. Martinez, A. Sica, A. Mantovani, M. Locati // Front. Biosci. — 2008. — Vol. 1 (13). — P. 453–461.
25. Mason, R. J. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease [Текст] / R. J. Mason, K. Greene, D. R. Voelker // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. 1–13.
26. The intrauterine expression of surfactant protein D in the terminal airways of human fetuses compared with surfactant protein A [Текст] / K. Mori [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161 (8). — P. 431–434.
27. Murray, C. J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study [Текст] / C. J. Murray, A. D. Lopez // Lancet. — 1997. — Vol. 349 (9064). — P. 1498–1504.
28. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Текст] / M. Gazzola [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 416–469.
29. Pneumocystis carinii pneumonia alters expression and distribution of lung collectins SP-A and SP-D [Текст] / E. N. Atochina [et al.] // J. Lab. Clin. Med. — 2001. — Vol. 137. — P. 429–439.
30. SERES ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING [Текст] / V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26. — P. 319–338.
31. Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice [Текст] / M. Fujita [et al.] // Cytokine. — 2005. — Vol. 31. — P. 25–33.
32. Sin, D. D. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study [Текст] / D. D. Sin, R. Leung, W. Q. Gan, P. Man // BMC Pulmonary Medicine. — 2007. — Vol. 7. — P. 13.
33. Sin, D. D. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? : Potential biological roles of SP-D in COPD [Текст] / D. D. Sin, P. S. Pahlavan, P. S. P. Man // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2008. — Vol. 2 (2). — P. 65–74.
34. Sorensen, G. L., Husby S., Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease [Текст] / G. L. Sorensen, S. Husby, U. Holmskov // Immunobiology. — 2007. — Vol. 212 (4–5). — P. 381–416.
35. Stahlman, M. T. Immunolocalization of surfactant protein-D (SP-D) in human fetal, newborn, and adult tissues [Текст] / M. T. Stahlman, M. E. Gray, W. M. Hull, J. A. Whitsett // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50. — P. 651–660.
36. Surfactant protein D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism [Текст] / E. N. Atochina [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2004. — Vol. 30. — P. 271–279.
37. Surfactant protein-D regulates surfactant phospholipid homeostasis in vivo [Текст] / T. R. Korfagen [et al.] // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 28438–28443.
38. Tissue distribution of surfactant proteins A and D in the mouse [Текст] / J. Akiyama [et al.] // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50. — P. 993–996.
39. Tkacova, R. Integrating lung and plasma expression of pneumoproteins in developing biomarkers in COPD: a case study of surfactant protein D [Текст] / R. Tkacova, A. McWilliams, S. Lam, D. D. Sin // Med. Sci. Monit. — 2010. — Vol. 16 (11). — P. 540–544.
40. Users' guides to the medical literature: XIX : Applying clinical trial results: A How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points [Текст] / H. C. Bucher [et al.] // Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. — 1999. — Vol. 282 (8). — P. 771–778.

**СУРФАКТАНТНЫЙ БЕЛОК Д И КУРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ****Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова***Резюме*

Проведено изучение плазменного уровня сурфактантного белка Д (СБД) у больных ХОЗЛ и практически здоровых лиц в зависимости от статуса курения. Обследовано 44 больных ХОЗЛ в стабильную фазу (18 курильщиков, 21 экс-курильщик, 5 некурящих) и 26 практически здоровых лиц (12 курильщиков, 10 экс-курильщиков, 4 некурящих). Установлено достоверное повышение плазменного уровня СБД у больных ХОЗЛ независимо от статуса курения по сравнению со здоровыми лицами, что дает основание рассматривать этот показатель в качестве специфического маркера поражения дыхательной системы при ХОЗЛ. Как у больных ХОЗЛ, так и у здоровых курильщиков наблюдалось повышение уровня плазменного СБД по сравнению с никогда не курившими. При этом разница между показателями СБД у курильщиков и экс-курильщиков не была достоверной. Плазменная концентрация СБД у больных ХОЗЛ и здоровых лиц не зависела ни от возраста, ни от состояния функции внешнего дыхания, ни от стажа курения.

**SURFACTANT PROTEIN D AND SMOKING IN PATIENTS WITH COPD AND IN HEALTHY INDIVIDUALS****T. A. Pertseva, K. Y. Gashynova***Summary*

We studied the plasma levels of surfactant protein D (SPD) in patients with COPD and in healthy subjects in accordance with their smoking status. A total of 44 patients with COPD in stable phase (18 smokers, 21 ex-smokers, 5 never-smokers) and 26 healthy subjects (12 smokers, 10 ex-smokers, 4 never-smokers) were examined. We found significantly higher plasma levels of SPD in patients with COPD, regardless of smoking status, compared with healthy individuals. This allows suggesting that SPD may be considered a specific marker of respiratory disturbances in COPD. Smokers in both COPD and healthy groups had significantly higher plasma SPD, than never-smokers. The difference in SPD level was not significant between former and current smokers. Plasma concentrations of SPD both in COPD patients and in healthy individuals did not depend either on age, or pulmonary function, or smoking history.