

Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека

К.Ю. Николаев^{1, 2, 3}, О.С. Харламова¹, И.А. Косарев¹, Н.Ф. Дадашова³, Я.К. Лапицкая²

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

³ Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

Резюме

Белки сурфактанта SP-A и SP-D, относящиеся к семейству коллагенсодержащих лектинов типа С, используются в качестве диагностических и прогностических маркеров для многих острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы. Цель исследования – путем системно-структурного анализа на основании актуальных публикаций из международных баз данных, официальных отчетов ВОЗ оценить влияние конвенциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D. По результатам проведенного аналитического обзора сделан вывод, что широко распространенная экспрессия SP-A и SP-D задокументирована во множестве исследований, и хотя легкие остаются основным местом синтеза белков сурфактанта, можно ожидать их существенного влияния на иммунный и воспалительный ответ во многих органах и тканях. Авторы отмечают, что известен ряд внелегочных эффектов данных белков. Однако многие механизмы дополнительных клеточных эффектов SP-A и SP-D вне бронхолегочной системы все еще остаются неизученными, что отмечает перспективность дальнейших исследований в данной области.

Ключевые слова: сурфактант, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, хронические неинфекционные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00670.

Автор для переписки: Харламова О.С., e-mail: os@oharlamova.ru

Для цитирования: Николаев К.Ю., Харламова О.С., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):28–38. doi: 10.18699/SSMJ20230303

SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases

K.Yu. Nikolaev^{1, 2, 3}, O.S. Kharlamova¹, I.A. Kosarev¹, N.F. Dadashova³, Ya.K. Lapitskaya²

¹ Research Institute of Internal and Prevention Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1

² Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova str., 2

³ Surgut State University
628412, Surgut, Lenina ave., 1

Abstract

Surfactant proteins SP-A and SP-D, which belong to the family of collagen-containing type C lectins, are used as diagnostic and prognostic markers for many acute and chronic respiratory diseases. The aim of the study is to assess the impact of conventional risk factors for chronic non-infectious diseases on SP-A and SP-D protein levels by means of systemic and structural analysis on the basis of relevant publications from international databases and official WHO reports. This analytical review concludes that widespread expression of SP-A and SP-D is documented in numerous studies, and, although the lungs remain the main site of synthesis of surfactant proteins, one can expect its significant impact on the immune and inflammatory response in many organs and tissues. The authors note that there are several known extrapulmonary effects of these proteins. However, many mechanisms of additional cellular effects of SP-A and SP-D outside the bronchopulmonary system still remain unstudied, which indicates the prospects for further research in this area.

Key words: surfactant, surfactant protein A, surfactant protein D, chronic non-infectious diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing: The Russian Science Foundation funded this research (grant 22-25-00670).

Correspondence author: Kharlamova O.S., e-mail: os@oharlamova.ru

Citation: Nikolaev K.Yu., Kharlamova O.S., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):28–38. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230303

Введение

Неотъемлемой частью поддержания физиологического гомеостаза бронхолегочной системы являются белки сурфактанта SP-A и SP-D, относящиеся к семейству коллагенсодержащих лектинов типа C [1, 2]. Они играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунном ответе, участвуя в элиминации вирусов, бактерий, гельминтов и аллергенов (включая пыльцу и наночастицы) [2]. Противовоспалительное действие SP-A и SP-D подтверждено многочисленными экспериментальными данными [3–5]. Они способствуют поглощению апоптотических клеток клетками врожденного иммунитета и контекстно-зависимым образом регулируют выработку цитокинов и свободных радикалов [1]. Это позволяет реализовать уникальную комбинированную роль SP-A и SP-D, заключающуюся в модулировании иммунной среды легких посредством защиты организма с минимизацией риска чрезмерной воспалительной реакции.

Актуальность исследования обусловлена тем, что в настоящее время белки сурфактанта SP-A и SP-D используются в качестве диагностических и прогностических маркеров многих острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы (острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, муковисцидоз, легочный интерстициальный фиброз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак легких и другие) [1, 2, 4, 6]. В современных реалиях актуально стремительное изучение роли сурфактанта белков SP-A и SP-D при новой коронавирусной инфекции. Ранее предполагалось, что они

попадают в кровеносное русло только при патологии бронхолегочной системы, однако SP-A и SP-D в сыворотке крови определены у людей и без таковой [7–9]. Содержание указанных белков в общей популяции остается неизвестным, а также не установлены и его детерминанты.

За последние несколько лет накоплен значительный объем информации о внелегочных системах, в которых также обнаруживаются белки сурфактанта SP-A и SP-D: они идентифицированы в пищеварительной, выделительной, репродуктивной, центральной нервной системе, зрительном тракте, синовиальной выстилке суставов, кожном покрове [1, 7, 9]. Более того, в исследовании K. Colmorton et al. рассмотрена роль SP-D в сосудистом воспалении и развитии атеросклероза. Учеными установлена положительная корреляция между уровнем SP-D в крови, толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий, кальцификацией коронарных артерий и риском общей и сердечно-сосудистой смертности [9]. Многочисленные исследования подчеркивают необходимость изучения функционирования белков сурфактанта вне легких с патологической и с трансляционной точек зрения.

Установлено влияние конвенциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) (курение, ожирение, гиподинамия, гипертоническая болезнь, прием алкоголя, возраст, уровень глюкозы, липидный профиль, депрессия) на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови. Следует отметить, что, по данным ВОЗ, неинфекционные заболевания входят в первую десятку причин смертности во всем мире [10], сохраняя тренд к 2022 г. с учетом

пандемии COVID-19, которая внесла существенный вклад в статистику смертности [11], что подтверждает актуальность данного исследования.

Таким образом, отмечается преобладание работ в области исследования SP-A и SP-D при патологии бронхолегочной системы, в то время как фундаментальные знания системных влияний данных белков в организме единичны и противоречивы. Цель настоящего исследования – на основании авторитетных литературных данных оценить влияние конвенциональных факторов риска ХНИЗ на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D.

Материал и методы

Данное обзорное исследование носит аналитический характер. Для поиска литературы использовались комбинации терминов «белки-сурфактанты», «SP-A», «SP-D», «хроническое», «заболевание», «фактор риска» и их англоязычные эквиваленты. Поиск соответствующих требованиям источников для данного обзора осуществлялся в базах данных PubMed, ScienceDirect и Google Scholar с момента появления до 2022 года включительно. Релевантные исследования отобраны путем рассмотрения заголовков и аннотаций двумя исследователями независимо друг от

друга. Разногласия обсуждались и, в случае необходимости, разрешались третьим исследователем. Изучались полнотекстовые версии публикаций, чтобы определить, какие из них в итоге будут включены в анализ. Мы обозначили критерии включения следующим образом: 1) объектами исследования являлись хронические неинфекционные заболевания; 2) субъектами исследования являлись люди; 3) исследования включали не менее пяти пациентов. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 1.

Результаты и их обсуждение

Строение и функции белков сурфактанта SP-A и SP-D

SP-A и SP-D являются крупными гидрофильными белками, в структуру которых входят содержащая остатки цистеина N-концевая область, тройная спиральная коллагеновая область (состоящая из повторяющихся триплетов Gly-X-Y), область спиральных катушек и С-концевая область, содержащая лектин С-типа, или домен распознавания углеводов (CRD) [12, 13]. SP-A и SP-D – крупные олигомерные структуры, каждая из которых собрана из нескольких копий од-

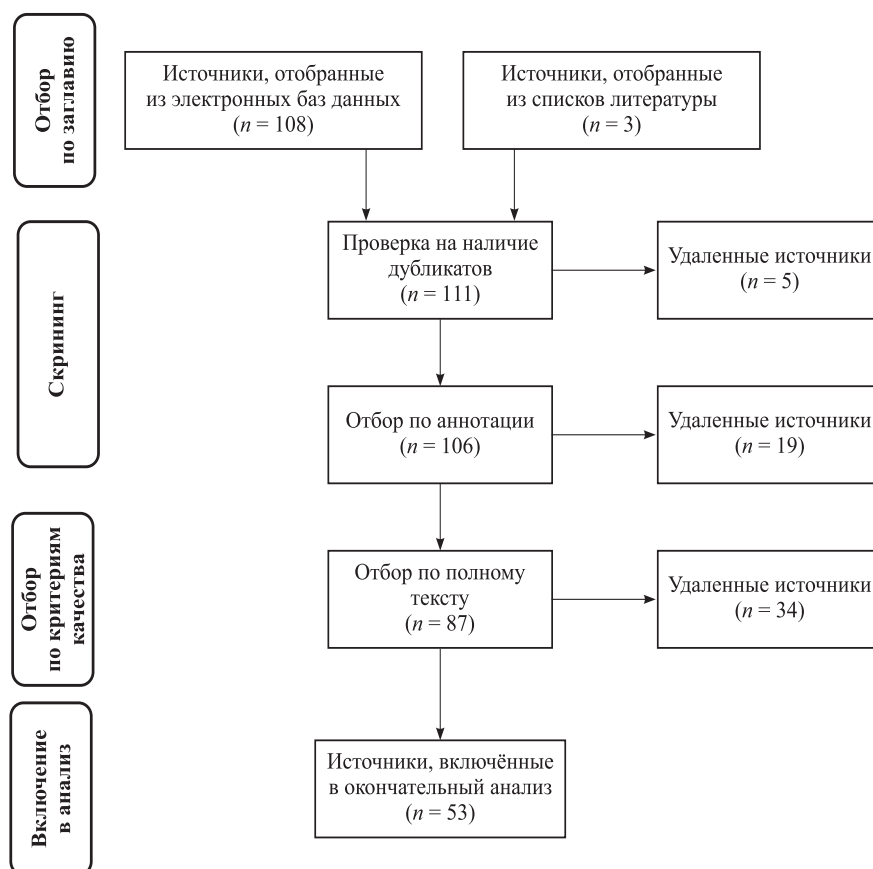


Рис. 1. Процедура отбора источников для литературного обзора
Fig. 1. Sources selection procedure for this literature review

ной или двух полипептидных цепей. SP-A имеет гексамерную структуру и массу 630 кДа, а SP-D собирается в тетрамерную структуру массой 520 кДа, также возможно образование мультимеров, тримеров, димеров и мономеров [8].

Белки сурфактанта SP-A и SP-D играют ключевую роль в защите легких от респираторной инфекции. Имеется значительный ряд исследований, рассматривающих их роль в связывании и клиренсе различных грамотрицательных и грамположительных бактерий и грибов, а также их компонентов [1, 2, 9, 12, 13], что может происходить посредством взаимодействия бактериального липополисахарида с терминальными моносахаридами и липидами белков сурфактанта. Связывание патогенов белками SP-A и SP-D приводит к их агглютинации и усиленному поглощению макрофагами и нейтрофилами через взаимодействия, опосредованные различными рецепторами [14]. Наряду с повышением клиренса патогенов SP-A и SP-D усиливают опосредованное макрофагами уничтожение бактерий за счет усиления выработки оксида азота, а также прямого увеличения проницаемости клеточных мембран бактерий для ингибирования их роста [15].

Достаточно подробно изучена роль белков сурфактанта с SP-A и SP-D в патогенезе грибковых заболеваний бронхолегочной системы. Так, в исследовании [16] продемонстрирована одна из ключевых ролей данных белков в патогенезе ответа на инвазию *Aspergillus fumigatus*: SP-A и SP-D связывали и агглютинировали *A. fumigatus* и усиливали его поглощение и уничтожение альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. Оба белка были способны ингибировать гистамин, индуцированный аллергеном *A. fumigatus*, который высвобождался из базофилов пациентов с аллергией. Ученые также описывают взаимодействие белков с *Candida albicans* [15], *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* и другими грибами [16].

Широко изучено взаимодействие SP-A и SP-D с респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом иммунодефицита человека и вирусом гриппа А [2, 17]. Активно изучается связь белков сурфактанта с тримеризованными и гликозилированными белками на поверхности вирусных капсидов SARS-CoV, SARS-CoV-2. SP-A и SP-D играют роль в модулировании коронавирусной инфекции. Также для белка SP-A продемонстрировано взаимодействие с псевдовироионами вируса папилломы человека 16 (HPV16) и усиление их поглощения макрофагами [18], взаимодействие с вирусом простого герпеса [19]; показано связывание SP-D с вирусом Эбола [20].

Важной функцией белков сурфактанта SP-A и SP-D является участие в элиминации аллергенов

и взаимодействие с вредными частицами, которые могут играть синергетическую роль с инфекционными агентами в индукции обострений воспалительных заболеваний легких, в первую очередь бронхиальной астмы [21]. SP-A и SP-D модулируют аллерген-индуцированную воспалительную реакцию за счет снижения количества базофилов, эозинофилов и дегрануляции тучных клеток для предотвращения высвобождения провоспалительных медиаторов, включая гистамин и бета-гексозаминидазы [16]. Ранее отмечено, что SP-A и SP-D связываются с аллергенами *A. fumigatus*, клеща домашней пыли и различных типов пыльцы и усиливают их поглощение и элиминацию [21, 22]. Согласно [22], SP-A и SP-D агглютинируют и очищают ряд различных гидрофобных и гидрофильных наночастиц. Продемонстрировано влияние факторов окружающей среды на содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D [23].

Известно, что SP-A и SP-D вносят важный вклад в защиту легочной системы человека от чужеродных агентов и вредных раздражителей посредством следующих механизмов:

1. Опсонизация – процесс, посредством которого вторгающиеся чужеродные агенты распознаются иммунными клетками – фагоцитами или макрофагами [1].

2. Активация пути комплемента: SP-A и SP-D имитируют лиганды для каскадных реакций пути комплемента, который в конечном итоге приводит к активации воспалительных клеток, фагоцитов, далее происходит опсонизация и/или прямое уничтожение патогенов [1, 2, 7, 9].

3. SP-A и SP-D воздействуют на патогены посредством простой агрегации, без прямого контакта с клеткой. Подобно компоненту комплемента C1q, SP-A, будучи покрыт молекулами IgG, может функционировать как активирующий лиганд, который облегчает поглощение частиц [2, 9].

Помимо прочего, белки сурфактанта SP-A и SP-D участвуют в ассоциации лигандных рецепторов [24]. Известно, что SP-A и SP-D связываются с семейством толл-подобных рецепторов (TLR), которые являются трансмембранными рецепторами на иммунных клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки [1, 2].

Переходя к внелегочным функциям SP-A и SP-D, важно отметить их значимые клеточные взаимодействия: белки непосредственно модулируют Т-клетки и ингибируют антиген- и митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов через IL-2-зависимые и IL-2-независимые механизмы, а также изменяют их функцию и активность [2, 4, 24]. SP-D воздействует на адаптивную иммунную систему, модулируя апоптоз Т-клеток [24–26]. Согласно [27], взаимодействие SP-A и SP-D с дендритными клетками происходит за

счет ингибирования презентации антигена. Имеются единичные экспериментальные указания на контакт SP-A и SP-D с лимфоидными клетками врожденного иммунитета (естественными клетками-киллерами) [27, 28], который может иметь важные последствия для модулирования функции NK-клеток не только в противовирусных, но и в воспалительных реакциях. Сообщается об открытии двух новых рецепторов для SP-D на моноцитах, которые демонстрируют двойную роль SP-D в изменении их функций через домен коллагена [29].

Противовоспалительные эффекты белков сурфактанта SP-A и SP-D имеют огромное значение не только для бронхолегочной системы, но и в регулировании воспаления для уменьшения повреждения тканей всего организма. Так, продемонстрирован защитный эффект SP-D при остром повреждении поджелудочной железы при септицемии [3], при некротических кишечных заболеваниях новорожденных вследствие подавления сверхэкспрессии TLR-4 в незрелых эмбриональных клетках кишечника [4]. Установлено, что SP-A и SP-D играют важную роль в балансировании воспалительной реакции для предотвращения развития иммуноопосредованной гиперцитокинемии, являющейся жизнеугрожающим осложнением вирусной пневмонии SARS-CoV-2 [30].

Более глубокое и детальное изучение роли SP-A и SP-D позволяет предположить, насколько велико их значение для всего организма. За последние годы накоплено большое количество информации о системах внелегочных органов, в которых обнаружены данные белки. Механизмы, с помощью которых они функционируют вне легких, являются областью активного изучения с патологической и трансляционной точек зрения.

Белки сурфактанта SP-A и SP-D и конвенциональные факторы риска

Анализируя основные механизмы действия и сигнальные пути SP-A и SP-D, важно отметить масштабность и многофункциональность их роли в органах и тканях, в которых обнаружены данные белки (рис. 2).

Впервые об экспрессии белков сурфактанта в желудочно-кишечном тракте сообщили B. Chailleu-Neu et al. [31]: SP-A и SP-D экспрессируются мезентериальными клетками и имеют эмбриональное (мезодермальное) происхождение, что отличает их от белков сурфактанта в легких (эндодермальное происхождение). Позднее описаны экспрессия и распределение SP-A в тканях кишечника в патологических образцах, полученных от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом [32]. При этом в воспаленной ткани по сравнению с соседними здоровыми тканями на-

блюдалось значительное увеличение количества макрофагов, экспрессирующих SP-A. Обнаружив белки SP-A и SP-D в центральной нервной системе, S. Schob et al. пришли к заключению, что их локализация в гематоэнцефалическом барьере способствует защите мозгового вещества от чужеродных агентов [33]. SP-A и SP-D идентифицированы в здоровой слезной железе, конъюнктиве, роговице и носослезном протоке, где их продуцируют ацинарные эпителиальные клетки слезной железы и эпителиальные клетки конъюнктивы и носослезных протоков [34], в почечной системе [3], мужской и женской репродуктивных системах [34–36], коже [37] и синовиальной жидкости [38]. Ряд исследований показывает важность роли белков сурфактанта в поддержании беременности и родах [1, 13].

Согласно вышеизложенному, ключевая роль белков SP-A и SP-D в функционировании всех органов и систем бесспорна с точки зрения адаптивного и врожденного иммунитета, а также баланса про- и противовоспалительных медиаторов. Однако исследования средненормальных концентраций белков сурфактанта в организме человека, к сожалению, единичны [7–9]. При исследовании наследуемости сывороточного уровня SP-D установлено, что он значительно повышен у лиц мужского пола, увеличивается с возрастом и зависит от текущего статуса курения [38]. Вариабельность уровня белка сурфактанта SP-D в сыворотке крови в значительной степени определяется аддитивными генетическими факторами, но зависит и от индивидуальных особенностей. В исследовании [39] показано, что уровень SP-A в плазме крови с возрастом увеличивается, а содержание SP-D остается без изменений. Необходимо отметить, что исследования возрастных изменений уровней SP-A и SP-D единичны и достаточно противоречивы, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего изучения и анализа.

Связь белков сурфактанта SP-A и SP-D с конвенциональными факторами риска ХНИЗ не установлена. В связи с огромным количеством пожилых людей и значительной распространенностью ХНИЗ ориентация здравоохранения направлена на стратегии снижения риска их развития, профилактики [40] и поиска эффективных методов поддержания здорового старения [41]. ХНИЗ характеризуются множеством пересекающихся факторов образа жизни и клинических факторов риска (например, ожирение, гиподинамия, высокое кровяное давление), действующих по отдельности или вместе, что повышает риск неблагоприятных исходов. Сахарный диабет (СД), нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень холестерина и кровяного давления, ожирение, неправильное питание, курение, недоста-

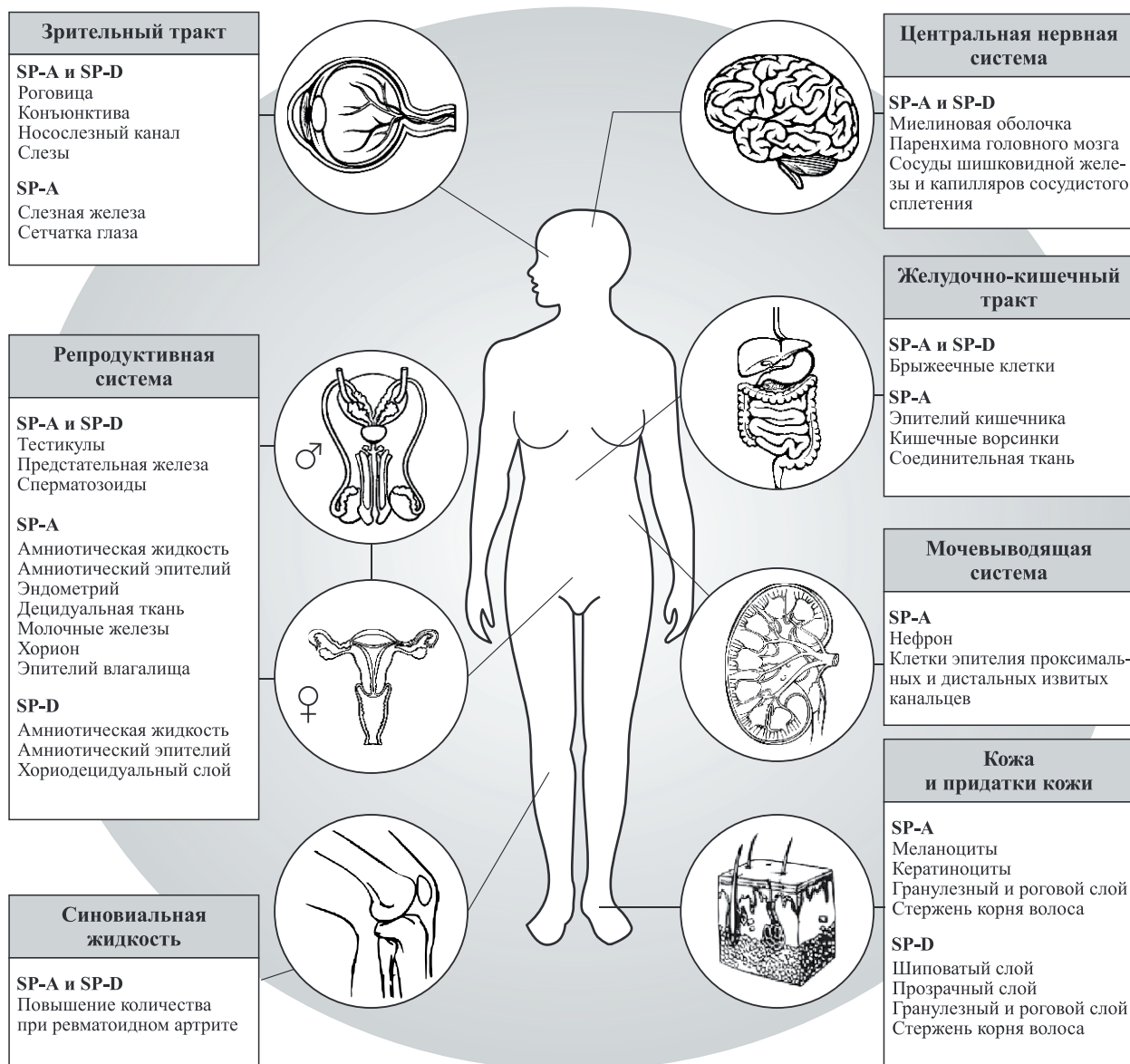


Рис. 2. Белки сурфактанта SP-A и SP-D во внелегочных тканях и клетках
Fig. 2. Surfactant proteins SP-A and SP-D in extrapulmonary tissues and cells

точная физическая активность и избыточное потребление алкоголя относятся к предотвратимым факторам риска, которые лежат в основе ХНИЗ [10]. Преобладающие факторы риска ХНИЗ включают депрессию, высокий уровень холестерина, высокое кровяное давление, ожирение, несбалансированную диету, курение, низкую физическую активность, избыточное потребление алкоголя, загрязнение воздуха. Согласно данным ВОЗ, из 10 основных причин смертности во всем мире пять обусловлены ХНИЗ: деменция (все причины, либо болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция), СД, ИБС или инфаркт миокарда, инсульт (ишемический или геморрагический), рак (всех типов, либо легких, печени, кишечника, молочной железы в соответствии с типами рака,

входящими в 10 ведущих причин смерти по версии ВОЗ) [10, 11].

Наиболее обширно представлена связь белков сурфактанта SP-A и SP-D с таким фактором риска, как курение. Как указано ранее, содержание SP-A в плазме крови повышается не только с возрастом, но и при наличии в анамнезе курения, а уровень SP-D – у курильщиков. Достаточно четкая корреляция обнаружена между уровнем SP-A в плазме крови, соотношениями «пачка/лет» и «объем форсированного выдоха за 1 секунду / форсированная жизненная емкость легких» [39]. Полученные результаты согласуются с многочисленными экспериментальными и клиническими данными о том, что сигаретный дым может изменять состав и функцию легочного сурфактанта [41]. Влияние курения на уровень SP-A и SP-D в

плазме крови являлось объектом многих исследований [7, 42], однако в некоторых из них связь с курением для SP-D, в отличие от SP-A, не установлена [7, 43]. Так, результаты систематического обзора [44] показывают, что уровень SP-A в сыворотке курильщиков значительно повышен в результате воздействия взвешенных частиц. Нами получены данные о более высоком содержании SP-A и SP-D в сыворотке крови у курящих лиц без бронхолегочных заболеваний в сравнении с некурящими пациентами и о наличии обратной корреляционной связи между содержанием SP-D и возрастом, систолическим артериальным давлением, на основании чего выдвинуто предположение о большей значимости SP-D в процессах ремоделирования сосудистой стенки [7].

В исследовании [45] установлена прямая взаимосвязь между концентрацией SP-D и смертностью от всех причин, при этом корректировка анализа для внутриспарных различий в количестве «пачка/лет» не повлияла на ассоциацию, указывая, что содержание SP-D не является лишь косвенным показателем курения в отражении смертности. Следовательно, вероятно взаимосвязь SP-D с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). К аналогичному выводу пришли ученые при исследовании деменции у пожилых людей: уровень SP-D коррелировал со смертностью от всех причин без учета гендерного фактора [46].

Не установлены источники циркулирующих белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови. Их поступление в общий кровоток возможно из пораженной артериальной стенки в дополнение к легочному пути нарушения альвеолярно-капиллярного барьера. Отметим, что ХОБЛ, как наиболее частый исход курения, и ИБС часто сосуществуют, при этом ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС и повышенного риска сердечно-сосудистой смертности, а пациенты с диагностированной и пролеченной ХОБЛ подвергаются повышенному риску госпитализации и смертности по причине ССЗ [47, 48]. Данные ассоциации свидетельствуют о том, что связь SP-D со смертностью от всех причин достаточно сложная. Показано, что уровень SP-A и SP-D коррелирует с альвеолярной утечкой при сердечной недостаточности, а содержание SP-D – с наличием субмассивной тромбоэмболии легочной артерии [49]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что изменение концентрации SP-A и SP-D в кровообращении является результатом не только опосредованного заболеванием повреждения легких при некоторых типах ССЗ, но и поражения сосудистой стенки. Так, в работе [50] обнаружено, что белки SP-A и SP-D являются важными маркерами для диагностики и оценки активности и прогрессирования идиопатического

легочного фиброза и саркоидоза легких: у пациентов с данными заболеваниями уровень SP-A и SP-D в сыворотке крови значительно выше, чем у здоровых людей. Вышеизложенное подтверждается рядом исследований, в которых установлена взаимосвязь атеросклеротического поражения сосудов с содержанием SP-A и SP-D [10, 51–53]. Помимо этого результаты исследования [54] указывают на наличие мультимерных форм SP-D у больных бронхиальной астмой, получающих базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Впрочем, авторы полагают, что появление этих олигомеров SP-D в бронхоальвеолярной лаважной жидкости может быть сопряжено с противовоспалительным действием ингаляционных глюкокортикостероидов.

Мозг, поджелудочная железа, кишечник и эндотелий экспрессируют белки сурфактанта SP-A и SP-D, свидетельствуя об их участии в системном метаболизме. Гипергликемия и метаболический синдром неразрывно связаны с системным воспалением, что может объяснить их совместное возникновение [52, 55]. Более того, установлено, что нарушение функции легких может быть связано с усилением их бактериальной колонизации вследствие гипергликемии [56], вероятно, таким образом изменяя уровень SP-A и SP-D в сыворотке крови. Данное обстоятельство подтверждает многофакторную составляющую содержания циркулирующих белков SP-A и SP-D. Ожирение является частой причиной инсулинорезистентности, и, хотя нарушение функции легких наблюдается до развития метаболического синдрома или диабета, установлено, что ассоциации между легочными и метаболическими нарушениями частично могут быть результатом последствий ожирения [57]. В целом тесная взаимосвязь между метаболическими и респираторными нарушениями предполагает, что иммунная система легких, определяемая генетическими или фенотипическими изменениями белков сурфактанта SP-A и SP-D, может находиться на пересечении системного воспаления, ожирения и инсулинорезистентности. Исследования также указывают [58], что концентрация SP-D в сыворотке крови значительно снижена у пациентов с ожирением и СД 2 типа и имеет отрицательную корреляцию с содержанием глюкозы в сыворотке крови натощак и после нагрузки. Уровень SP-D также связан с концентрацией липидов сыворотки крови, чувствительностью к инсулину, параметрами воспаления и активностью инсулиназы плазмы. У курящих субъектов с нормальной толерантностью к глюкозе и некурящих пациентов с СД 2 типа и гипергликемией содержание SP-D в сыворотке крови существенно больше, чем у некурящих без СД 2 типа, при этом оно значительно

снижается после потери веса. Закономерно, что способность SP-A и SP-D модулировать воспаление на внелегочных участках в определенной степени аналогична их эффектам в бронхолегочной системе, но также очевидно, что есть уникальные внелегочные эффекты, описанные в исследованиях ССЗ и метаболических заболеваний.

Существуют фрагментарные исследования связи белков сурфактанта и холестерина. Следует обратить внимание, что холестерин является основным нейтральным липидом сурфактанта с концентрацией до 10 % по массе [59]. Наличие холестерина в поверхностно-активном веществе давно известно, однако его влияние на SP-A и SP-D не определено.

Исследования о связи других факторов риска ХНИЗ с белками сурфактанта SP-A и SP-D единичны. Показано, что тренировки на выносливость с улучшением аэробной физической подготовки приводят к значительному снижению уровня SP-D в сыворотке крови у тучных женщин с СД 2 типа [60]. Как указано выше, нами установлена отрицательная корреляция между содержанием SP-D и возрастом, систолическим артериальным давлением [7].

В отношении такого фактора риска ХНИЗ, как употребление алкоголя, и его связи с белками сурфактанта SP-A и SP-D данные отсутствуют. Возможно, в связи с тем, что иммуносупрессия является основным осложнением алкоголизма, которое в том числе способствует увеличению частоты оппортунистических инфекций и септицемии у алкоголиков [61], и циркулирующие уровни SP-A и SP-D в плазме крови изменяются. Однако согласно [62], умеренное потребление алкогольных напитков имеет противовоспалительный эффект, и механизм, лежащий в основе этого двухфазного (противовоспалительного / иммуносупрессивного) режима действия, четко не определен.

Также нам не удалось обнаружить исследований, описывающих взаимосвязь белков сурфактанта с такими факторами риска ХНИЗ, как депрессия, физическая активность и загрязнение воздуха.

Заключение

Широкое распространение экспрессии SP-A и SP-D задокументировано во множестве исследований, подчеркивая тот факт, что, хотя легкие остаются основным местом синтеза белков сурфактанта, можно ожидать существенного влияния данных белков на иммунный и воспалительный ответ в других органах и тканях, и в настоящее время уже известен ряд внелегочных эффектов данных белков. К сожалению, многие

механизмы дополнительных клеточных эффектов SP-A и SP-D вне бронхолегочной системы все еще остаются неизученными. Несмотря на вышеизложенное, с учетом современных представлений о внелегочных эффектах белков сурфактанта SP-A и SP-D, их влияние на конвенциональные факторы риска ХНИЗ бесспорно и подтверждается огромным массивом исследований. Дальнейшая работа в данной области перспективна не только в рамках понимания общих закономерностей развития ХНИЗ, но и для расширения возможностей ранней и точной стратификации риска их серьезных осложнений и неблагоприятных исходов.

Список литературы / References

1. Vieira F., Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann. Anat.* 2017;211:184–201. doi: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
2. 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
3. Liu Z., Shi Q., Liu J., Abdel-Razek O., Xu Y., Cooney R.N., Wang G. Innate immune molecule surfactant protein d attenuates sepsis-induced acute pancreatic injury through modulating apoptosis and NF- κ B-mediated inflammation. *Sci. Rep.* 2015;5:17798. doi: 10.1038/srep17798
4. Saka R., Wakimoto T., Nishiumi F., Sasaki T., Nose S., Fukuzawa M., Oue T., Yanagihara I., Okuyama H. Surfactant protein-D attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in human intestinal cells overexpressing toll-like receptor 4. *Pediatr. Surg. Int.* 2016;32(1):59–63. doi: 10.1007/s00383-015-3812-y
5. Wang K., Ju Q., Cao J., Tang W., Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(23):e7083. doi: 10.1097/MD.0000000000007083
6. Sorensen G. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018
7. 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. *Бюл. сиб. мед.* 2020;19(2):104–111. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-104-111
- 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. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):104–111. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-104-111

8. 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
9. Colmorton K., Nexoe A., Sorensen G. The dual role of surfactant protein-D in vascular inflammation and development of cardiovascular disease. *Front. Immunol.* 2019;10:2264. doi: 10.3389/fimmu.2019.02264
10. Всемирная Организация Здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- World Health Organization (2019). The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [In Russian].
11. Ahmad F.B., Anderson R.N. The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA.* 2021;325(18):1829–1830. doi: 10.1001/jama.2021.5469
12. Yasmin H., Kishore U. Biological activities of SP-A and SP-D against extracellular and intracellular pathogens. In: *The Collectin Protein Family and Its Multiple Biological Activities*. Springer, Cham, 2021. P. 103–133. doi: 10.1007/978-3-030-67048-1_5
13. Jakel A., Qaseem A.S., Kishore U., Sim R.B. Ligands and receptors of lung surfactant proteins SP-A and SP-D. *Front. Biosci. (Landmark ed.)*. 2013;18:1129–1140. doi: 10.2741/4168
14. Heath C.J., del Mar Cendra M., Watson A., Auger J.-P., Pandey A., Tighe P., Christodoulides M. Co-transcriptomes of initial interactions in vitro between streptococcus pneumoniae and human pleural mesothelial cells. *PloS One.* 2015;10(11):e0142773. doi: 10.1371/journal.pone.0142773
15. Carreto-Binaghi L.E., Aliouat el M., Taylor M.L. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir. Res.* 2016;17(1):66. doi: 10.1186/s12931-016-0385-9
16. Ordóñez S.R., Eijk M., Escobar Salazar N., de Cock H., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Antifungal activities of surfactant protein D in an environment closely mimicking the lung lining. *Mol. Immunol.* 2019;105:260–269. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.003
17. 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
18. Ujma S., Carse S., Chetty A., Horsnell W., Clark H., Madsen J., Mackay R.-M., Watson A., Griffiths M., Katz A.A., Schäfer G. Surfactant protein A impairs genital HPV16 pseudovirus infection by innate immune cell activation in a murine model. *Pathogens.* 2019;8(4):288. doi: 10.3390/pathogens8040288
19. Georgescu S.R., Mitran C.I., Mitran M.I., Caruntu C., Sarbu M.I., Matei C., Nicolae I., Tocut S.M., Popa M.I., Tampa M. New insights in the pathogenesis of HPV Infection and the associated carcinogenic processes: the role of chronic inflammation and oxidative stress. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:5315816. doi: 10.1155/2018/5315816
20. Favier A.L., Reynard O., Gout E., van Eijk M., Haagsman H.P., Crouch E., Volchkov V., Peyrefitte C., Thielens N.M. Involvement of surfactant protein D in Ebola virus infection enhancement via glycoprotein interaction. *Viruses.* 2018;11(1):15. doi: 10.3390/v11010015
21. Magnan A., Botturi K., Pipet A., Cavailès A., Reboulleau D., Langelot M., Lacoëuille Y., Berthouex E., Neveu B. Asthma exacerbations: a paradigm of synergy between allergens, pollutants and viruses. In: *Allergens and Respiratory Pollutants*. Cambridge: Woodhead Publishing, 2011. P. 89–116. doi: 10.1533/9781908818065.89
22. Kendall M., Ding P., Mackay R.M., Deb R., McKenzie Z., Kendall K., Madsen J., Clark H. Surfactant protein D (SP-D) alters cellular uptake of particles and nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2013;7(5):963–973. doi: 10.3109/17435390.2012.689880
23. Sapkota M., Kharbanda K.K., Wyatt T.A. Malondialdehyde-acetaldehyde-adducted surfactant protein alters macrophage functions through scavenger receptor A. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2016;40(12):2563–2572. doi: 10.1111/acer.13248
24. Mukherjee S., Giamberardino C., Thomas J., Evans K., Goto H., Ledford J.G., Hsia B., Pastva A.M., Wright J.R. Surfactant protein A integrates activation signal strength to differentially modulate T cell proliferation. *J. Immunol.* 2012;188(3):957–967. doi: 10.4049/jimmunol.1100461
25. Watson A., Spalluto C.M., McCrae C., Cellura D., Burke H., Cunoosamy D., Freeman A., Hicks A., Hühn M., Ostridge K., ... Wilkinson T. Dynamics of IFN- β Responses during respiratory viral infection. Insights for therapeutic strategies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(1):83–94. doi: 10.1164/rccm.201901.0214OC
26. Djiadeu P., Kotra L.P., Swezey N., Palaniyar N. Surfactant protein D delays Fas- and TRAIL-mediated extrinsic pathway of apoptosis in T cells. *Apoptosis.* 2017;22(5):730–740. doi: 10.1007/s10495-017-1348-4
27. Ge M.Q., Kokalari B., Flayer C.H., Killingbeck S.S., Redai I.G., MacFarlane 4th A.W., Hwang J.W., Kolupoti A., Kemeny D.M., Campbell K.S., Haczku A. Correction: cutting edge: role of NK cells and surfactant protein D in dendritic cell lymph node homing: effects of ozone exposure. *J. Immunol.* 2016;196(7):3212. doi: 10.4049/jimmunol.1600095
28. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M., Holehouse A.S., Byers D.E., Holtzman M.J., Vermi W., Skjødtt K., Crouch E., Colonna M. OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF- α release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J. Immunol.* 2015;194(7):3317–3326. doi: 10.4049/jimmunol.1402289
29. Olde Nordkamp M.J., van Eijk M., Urbanus R.T., Bont L., Haagsman H.P., Meyaard L. Leu-

- kocyte-associated Ig-like receptor-1 is a novel inhibitory receptor for surfactant protein D. *J. Leukoc. Biol.* 2014;96(1):105–111. doi: 10.1189/jlb.3AB0213-092RR
30. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(5):269–270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3
31. Chailley-Heu B., Rubio S., Rougier J.P., Ducroc R., Barlier-Mur A.M., Ronco P., Bourbon J.R. Expression of hydrophilic surfactant proteins by mesentery cells in rat and man. *Biochem. J.* 1997;328(Pt 1):251–256. doi: 10.1042/bj3280251
32. Luo J.M., Liu Z.Q., Eugene C.Y. Overexpression of pulmonary surfactant protein A like molecules in inflammatory bowel disease tissues. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008;33(11):979–986.
33. Schob S., Dieckow J., Fehrenbach M., Peukert N., Weiss A., Kluth D., Thome U., Quäschling U., Lacher M., Preuß M. Occurrence and colocalization of surfactant proteins A, B, C and D in the developing and adult rat brain. *Ann. Anat.* 2017;210:121–127. doi: 10.1016/j.aanat.2016.10.006
34. Madsen J., Kliem A., Tornøe I., Skjodt K., Koch C., Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *J. Immunol.* 2000;164(11):5866–5870. doi: 10.4049/jimmunol.164.11.5866
35. Kankavi O., Baykara M., Eren Karanis M.I., Bassorgun C.I., Ergin H., Ciftcioglu M.A. Evidence of surfactant protein A and D expression decrement and their localizations in human prostate adenocarcinomas. *Ren. Fail.* 2014;36(2):258–265. doi: 10.3109/0886022X.2013.846831
36. Snegovskikh V.V., Bhandari V., Wright J.R., Tadesse S., Morgan T., Macneill C., Foyouzi N., Park J.S., Wang Y., Norwitz E.R. Surfactant protein-A (SP-A) selectively inhibits prostaglandin F₂α (PGF₂α) production in term decidua: implications for the onset of labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(4):624–632. doi: 10.1210/jc.2010-1496
37. Wang T., Li K., Xiao S., Xia Y. A plausible role for collectins in skin immune homeostasis. *Front. Immunol.* 2021;12:594858. doi: 10.3389/fimmu.2021.594858
38. Sorensen G.L., Hjelmberg J.B., Kyvik K.O., Fenger M., Hoj A., Bendixen C., Sorensen T.I.A., Holmskov U. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2006;290(5):1010–1017. doi: 10.1152/ajplung.00487.2005
39. Ilumets H., Mazur W., Toljamo T., Louhelainen N., Nieminen P., Kobayashi H., Ishikawa N., Kinula V.L. 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
40. Beaglehole R., Bonita R., Horton R., Adams C., Alleyne G., Asaria P., Baugh V., Bekedam H., Billo N., Casswell S., ... Watt J. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet.* 2011;377(9775):1438–1447. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60393-0
41. Viklund E., Bake B., Hussain-Alkhateeb L., Koca Akdeva H., Larsson P., Olin A.C. Current smoking alters phospholipid- and surfactant protein A levels in small airway lining fluid: An explorative study on exhaled breath. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253825. doi: 10.1371/journal.pone.0253825
42. Nida, Lone K.P. 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
43. Kobayashi H., Kanoh S., Motoyoshi K. Serum surfactant protein-A, but not surfactant protein-D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking. *Biomarkers.* 2008;13(4):385–392. doi: 10.1080/13547500801903651
44. Wang Z., Xu M., Wang Y., Wang T., Wu N., Zheng W., Duan H. Air particulate matter pollution and circulating surfactant protein: A systemic review and meta-analysis. *Chemosphere.* 2021;272:129564. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129564
45. Wulf-Johansson H., Thinggaard M., Tan Q., Johansson S.L., Schlosser A., Christensen K., Holmskov U., Sorensen G.L. Circulating surfactant protein D is associated to mortality in elderly women: a twin study. *Immunobiology.* 2013;218(5):712–717. doi: 10.1016/j.imbio.2012.08.272
46. Nybo M., Andersen K., Sorensen G.L., Lolk A., Kragh-Sorensen P., Holmskov U. Serum surfactant protein D is correlated to development of dementia and augmented mortality. *Clin. Immunol.* 2007;123(3):333–337. doi: 10.1016/j.clim.2007.03.001
47. Williams M.C., Murchison J.T., Edwards L.D., Agusti A., Bakke P., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Crim C., Lomas D.A., ... MacNee W. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69(8):718–723. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203151
48. Fisher K.A., Stefan M.S., Darling C., Lesard D., Goldberg R.J. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester Heart Failure Study. *Chest.* 2015;147(3):637–645. doi: 10.1378/chest.14-0607
49. Gargiulo P., Banfi C., Ghilardi S., Magrì D., Giovannardi M., Bonomi A., Salvioni E., Battaia E., Filardi P.P., Tremoli E., Agostoni P. Surfactant-derived proteins as markers of alveolar membrane damage in heart failure. *PLoS One.* 2014;9(12):e115030. doi: 10.1371/journal.pone.0115030
50. Бекетов В.Д., Лебедева М.В., Мухин Н.А., Серова А.Г., Пономарев А.Б., Попова Е.Н., Янакаева А.Ш., Соломка В.А., Кондрашов А.В., Коновалов Д.В. Сурфактантные протеины А и D в диагностике идиопатического легочного фиброза и саркоидоза. *Терапевт. арх.* 2018;90(3):42–46.
- Beketov V.D., Lebedeva M.V., Mukhin N.A., Serova A.G., Ponomarev A.B., Popova E.N., Yanakaeva A.Sh., Solomka V.A., Kondrashov A.V., Kononov D.V. Clinical significance of the determination of

surfactant proteins A and D in assessing the activity of lung sarcoidosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(3):42–46. [In Russian].

51. Kati C., Alacam H., Duran L., Guzel A., Akdemir H.U., Sisman B., Sahin C., Yavuz Y., Altintas N., Murat N., Okuyucu A. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism. *Clin. Lab*. 2014;60(9):1457–1464. doi: 10.7754/clin.lab.2013.131009

52. Sorensen G.L., Bladbjerg E.M., Steffensen R., Tan Q., Madsen J., Drivsholm T., Holmskov U. Association between the surfactant protein D (SFTPD) gene and subclinical carotid artery atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;246:7–12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.037

53. Hill J., Heslop C., Man S.F., Frohlich J., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2011;32(15):1918–1925. doi: 10.1093/eurheartj/ehr124

54. Маев И.В., Лямина С.В., Калиш С.В., Юренев Г.Л., Малышев И.Ю. Общее содержание и олигомерные трансформации сурфактантного белка d в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при бронхиальной астме и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль в нарушении иммунного ответа. *Клин. мед.* 2013;91(4):33–38.

Maev I.V., Lyamina S.V., Kalish S.V., Yurenev G.L., Malyshev I.Yu. Total content and oligomeric transformations of surfactant protein d in bronchoalveolar lavage fluid in bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: role in impaired immune response. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(4):33–38. [In Russian].

55. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Rumley A., Sattar N., Whincup P.H., Thomas M.C., Lowe G.D. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events: possible associations with inflammation. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1990–1996. doi: 10.2337/dc10-0324

56. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2019;20(3):303–319. doi: 10.1007/s11154-019-09516-w

57. Yeh F., Dixon A.E., Marion S., Schaefer C., Zhang Y., Best L.G., Calhoun D., Rhoades E.R., Lee E.T. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2306–2313. doi: 10.2337/dc11-0682

58. Fernández-Real J.M., Valdés S., Manco M., Chico B., Botas P., Campo A., Casamitjana R., Delgado E., Salvador J., Fruhbeck G., Mingrone G., Ricart W. Surfactant protein D, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2010;33(4):847–853. doi: 10.2337/dc09-0542

59. Keating E., Rahman L., Francis J., Petersen A., Possmayer F., Veldhuizen R., Petersen N.O. Effect of cholesterol on the biophysical and physiological properties of a clinical pulmonary surfactant. *Biophys. J.* 2007;93(4):1391–401. doi: 10.1529/biophysj.106.099762

60. Rezaei S., Shamsi M.M., Mahdavi M., Jamali A., Prestes J., Tibana R.A., Navalta J.W., Voltarelli F.A. Endurance exercise training decreased serum levels of surfactant protein D and improved aerobic fitness of obese women with type-2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2017;9:74. doi: 10.1186/s13098-017-0273-6

61. Hoyt L.R., Ather J.L., Randall M.J., DePuccio D.P., Landry C.C., Wewers M.D., Gavrillin M.A., Poynter M.E. Ethanol and other short-chain alcohols inhibit NLRP3 inflammasome activation through protein tyrosine phosphatase stimulation. *J. Immunol.* 2016;197(4):1322–1334. doi: 10.4049/jimmunol.1600406

62. Ng H.P., Jennings S., Nelson S., Wang G. Short-chain alcohols upregulate *GILZ* gene expression and attenuate LPS-induced septic immune response. *Front. Immunol.* 2020;11:53. doi: 10.3389/fimmu.2020.00053

Сведения об авторах:

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Харламова Ольга Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8788-685X, e-mail: os@oharlamova.ru

Косарев Илья Александрович, e-mail: kia-93@bk.ru

Дадашова Назлы Фархад Кызы, e-mail: nf9555@yandex.ru

Лапицкая Яна Константиновна, e-mail: yuno.belka@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Olga S. Kharlamova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8788-685X, e-mail: os@oharlamova.ru

Ilya A. Kosarev, e-mail: kia-93@bk.ru

Nazly F. Dadashova, e-mail: nf9555@yandex.ru

Yana K. Lapitskaya, e-mail: yuno.belka@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2022

После доработки 26.04.2023

Принята к публикации 29.04.2023

Received 28.12.2022

Revision received 26.04.2023

Accepted 29.04.2023