

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-420-428

Кардиометаболические эффекты белка сурфактанта D: обзор литературы

Н.А. Маслацов, К.Ю. Николаев

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Белок сурфактанта D (SP-D), традиционно рассматриваемый в литературе в качестве маркера острых и хронических бронхолегочных заболеваний, также связан с кардиометаболическими нарушениями. Как с позиций молекулярных механизмов действия, так и в аспекте имеющихся немногочисленных клинических исследований кардиометаболические эффекты SP-D остаются малоизученными. В то же время с учетом актуальности вопросов атеросклероза и метаболических нарушений научный интерес к SP-D сохраняется на высоком уровне. SP-D опосредованно способствует секреции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерферона гамма (ИФН- γ), оказывая провоспалительный эффект, а связываясь с липидами, влияет на атерогенез. Целью литературного обзора явилось систематизирование современных знаний о SP-D, как о перспективном маркере кардиометаболических нарушений. В статье освещены результаты исследований последних лет, которые позволяют уточнить и дополнить уже известные механизмы действия SP-D, а также определить роль SP-D в атерогенезе и метаболических нарушениях. Поиск актуальной по теме статьи информации выполнен в поисковых системах PubMed, Google Scholar, а также в научной электронной библиотеке eLibrary.ru. Глубина поиска составила 35 лет: с 1990 по 2025 г. Отбирались соответствующие заявленной теме полнотекстовые оригинальные научные статьи, литературные обзоры в открытом доступе на английском и на русском языках. Для поиска использовались следующие теги: на английском языке – «SP-D», «Surfactant protein D», в том числе в комбинации со следующими тегами: «Atherosclerosis», «Atherosclerotic plaque», «Coronary artery disease», «Peripheral artery disease», «Dyslipidemia», «Metabolic Disorders», «Hypertension», «Diabetes», «Obesity», и на русском языке – «Белок сурфактанта D» в комбинации со следующими тегами: «Атеросклероз», «Атеросклеротическая бляшка», «Ишемическая болезнь сердца», «Заболевание артерий нижних конечностей», «Дислипидемия», «Метаболический синдром», «Ожирение», «Сахарный диабет». В общей сложности критическому анализу подверглись 40 зарубежных и отечественных публикаций. Анализ литературы продемонстрировал потенциальную роль SP-D в качестве кардиометаболического маркера и маркера сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезнью лёгких, сахарным диабетом 2 типа, ожирением, заболеванием артерий нижних конечностей и у пациентов на гемодиализе.

Ключевые слова: белки сурфактанта, SP-D, SFTPД, атеросклероз, метаболические нарушения, потенциальные биомаркеры.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004.

Вклад авторов. Маслацов Н.А. – поиск и подготовка материала по теме статьи, анализ, обработка данных, систематизация и оформление статьи. Николаев К.Ю. – анализ проблематики статьи, критическая оценка научного толкования полученных данных.

Автор для переписки. Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Для цитирования. Маслацов Н.А., Николаев К.Ю. Кардиометаболические эффекты белка сурфактанта D: обзор литературы. Атеросклероз, 2025; 21 (4): 420–428. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-420-428

Cardiometabolic effects of surfactant protein D: literature review

N.A. Maslatsov, K.Yu. Nikolaev

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Surfactant protein D (SP-D), traditionally considered in the literature as a marker of acute and chronic bronchopulmonary diseases, is also associated with cardiometabolic disorders. Both from the standpoint of molecular mechanisms of action and in terms of the few available clinical studies, the cardiometabolic effects of SP-D remain poorly understood. At the same time, given the relevance of atherosclerosis and metabolic disorders, scientific interest in SP-D remains high. SP-D indirectly promotes the secretion of tumor necrosis factor (TNF- α) and interferon gamma (IFN- γ), exerting a proinflammatory effect, and by binding to lipids, affects atherogenesis. The purpose of the literature review was to systematize modern knowledge about SP-D as a promising marker of cardiometabolic disorders. The article highlights the results of recent studies that allow us to clarify and supplement the already known mechanisms of action of SP-D, as well as to determine the role of SP-D in atherosclerosis and metabolic disorders. The search for relevant information on the topic of the article was performed in the search engines PubMed, Google Scholar, and in the scientific electronic library eLibrary.ru. The search depth was 35 years: from 1990 to 2025. Full-text original scientific articles, open-access literature reviews in English and Russian were selected that corresponded to the stated topic. The following tags were used for the search in English and in Russian: «SP-D», «Surfactant protein D» including in combination with the following tags «Atherosclerosis», «Atherosclerotic plaque», «Coronary artery disease», «Peripheral artery disease», «Dyslipidemia», «Metabolic Disorders», «Hypertension», «Diabetes», «Obesity». A total of 40 foreign and domestic publications were subjected to critical analysis. A literature review demonstrated the potential role of SP-D as a cardiometabolic marker and a marker of cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease (CHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus type 2 (T2DM), obesity, peripheral artery disease (PAD) and in hemodialysis patients.

Keywords: surfactant proteins, SP-D, SFTPД, atherosclerosis, metabolic disorders, promising biomarkers

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

Funding. The research was performed within the framework of the budget topic under the State Task № FWNR-2024-0004.

Contribution of the authors. Maslatsov N.A. – search and preparation of material on the topic of the article, analysis, data processing, systematization and design of the article. Nikolaev K.Yu. – analysis of the problems of the article, critical assessment of the scientific interpretation of the data obtained.

Correspondence. Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Citation. Maslatsov N.A., Nikolaev K.Yu. Cardiometabolic effects of surfactant protein D: literature review. *Atherosclerоз*, 2025; 21 (4): 420–428. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-420-428

Введение

Длительное время белок сурфактанта D (SP-D) расценивался с позиций агента, модулирующего реакции неспецифического иммунитета в легких, и надежного биомаркера острых и хронических легочных воспалительных заболеваний. SP-D наиболее изучен при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1, 2]. Несмотря на то что SP-D преимущественно производится альвеолоцитами типа II в легких, он также был обнаружен и в других органах. Противовоспалительный эффект SP-D в первую

очередь был изучен в отношении микроорганизмов: SP-D принимает участие в их агрегации, опсонизации, а также в фагоцитозе. SP-D способен связываться с эпителиальными клетками, фибробластами, а также с лейкоцитами, гладкомышечными клетками (ГМК) и другими типами клеток. Изменения локальной экспрессии SP-D, а также его генетическая вариативность были выявлены при различных нозологиях: патологии головного мозга, кожи, кишечника, кожи и крупных артерий, а также ревматоидном артите и сахарном диабете (СД). Многие опосредованные SP-D клеточные влияния остаются по сей день малоизученными, среди них эффекты SP-D

на обмен липидов, сосудистое воспаление и атерогенез в целом [1], что бесспорно формирует заинтересованность среди исследователей в изучении кардиометаболических эффектов SP-D.

Поиск актуальной информации по теме статьи выполнен в поисковых системах PubMed, Google Scholar, а также в научной электронной библиотеке eLibrary.ru. Глубина поиска составила 35 лет: с 1990 по 2025 г. Отбирались соответствующие заявленной теме полнотекстовые оригинальные научные статьи, литературные обзоры в открытом доступе на английском и на русском языках. Для поиска использовались следующие теги: на английском языке – «SP-D», «Surfactant protein D», в том числе в комбинации со следующими тегами: «Atherosclerosis», «Atherosclerotic plaque», «Coronary artery disease», «Peripheral artery disease», «Dyslipidemia», «Metabolic Disorders», «Hypertension», «Diabetes», «Obesity», и на русском языке – «Белок сурфактана D» в комбинации со следующими тегами: «Атеросклероз», «Атеросклеротическая бляшка», «Ишемическая болезнь сердца», «Заболевание артерий нижних конечностей», «Дислипидемия», «Метаболический синдром», «Ожирение», «Сахарный диабет». В общей сложности критическому анализу подверглись 40 зарубежных и отечественных публикаций.

Структура и функции SP-D

Легочной сурфактант – это мультимолекулярный комплекс, состоящий из преобладающей фосфолипидной и холестериновой части и сурфактантных белков. Белки сурфактанта подразделяются на высокомолекулярные гидрофильные белки SP-A, SP-D, а также на низкомолекулярные и нетипичные липофильные белки сурфактанта – SP-B и белок сурфактанта C, необходимый для поддержания биофизических свойств сурфактанта [1].

SP-D относится к семейству белков коллектинов – коллагенсодержащий С-тип (кальций-зависимый) лектины. Коллектины способны взаимодействовать с широким спектром микроорганизмов, тем самым являются важным звеном врожденного иммунитета. Лектиновый путь активирует систему комплемента, что приводит к опсонизации микроорганизмов. Подавляя или усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов, коллектины играют двойную биологическую роль. Данный механизм дифференцированного взаимодействия коллектинов

обусловлен работой коллагеноподобного домена и лектинового домена С-типа. Взаимодействие данных доменов с соответствующими клеточными рецепторами может приводить к активации как провоспалительных, так и противовоспалительных сигнальных путей. Белок сурфактант A также относится к коллектинам, поэтому характер экспрессии у SP-A в тканях схож с таковым у SP-D, а функционально SP-A частично перекрывает эффекты SP-D [3].

Сурфактантный белок D помимо легких ассоциирован с люминальной поверхностью респираторного, желудочно-кишечного и репродуктивного трактов, а также экспрессируется в уротелии, эндотелиоцитах и в эпителии желез [1, 2]. SP-D имеет несколько изоформ: додекамерная является преобладающей, имеет молекулярную массу 520 кДа и обладает противовоспалительным эффектом. При проведении бронхоальвеолярного лаважа у здоровых лиц в смывах помимо додекамерной изоформы SP-D присутствуют и другие: «пушистый» шар (fuzzy ball), а также тримерные, димерные и мономерные изоформы [4–6]. Соотношение высокомолекулярных изоформ к низкомолекулярным в первую очередь зависит от концентрации SP-D – низкие концентрации белка способствуют распаду мультимерной изоформы до тримеров. В очаге воспаления додекамерная форма также может распадаться на тримерную или мономерную изоформы, обладающие провоспалительными свойствами [1, 4]. Существование разных изоформ SP-D объясняет его возможность выполнять функцию как противовоспалительного агента в том числе и в сосудистой стенке. Таким образом, важно отметить, что за изменениями изоформы SP-D стоит переключение его потенциальных биологических ролей [7].

Отдельные структуры белка сурфактанта D могут проходить биохимическую модификацию под воздействием следующих основных механизмов [1]:

гликозилирование – SP-D может претерпевать О-опосредованное гликозилирование треонина 11, данная модификация является типичной для тримерной изоформы SP-D;

нитрозирование – два цистеина N-терминальной области в положениях 15 и 20 участвуют в мультимеризации SP-D, образуя S-нитрозотиол белка сурфактана D при участии синтазы оксида азота. Концентрация данной модификации SP-D увеличивается при воспалении, а ее синтез приводит к распаду мультимеров SP-D;

окислительное повреждение — активные формы кислорода в том числе пероксинитрит способствуют снижению агрегации лиганда SP-D. Нейтрофильная миелопероксидаза также вызывает окислительное повреждение SP-D;

протеолитическая деградация — SP-D под действием эластаз, катепсина G, протеазы 3 и матриксной металлопротеиназы 9 может претерпевать различные типы протеолитической деградации, что в итоге приводит к образованию продуктов распада молекулярной массой менее 30 кДа.

SP-D, функционируя как растворимый рецептор распознавания, связывает молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами и повреждениями [8]. SP-D участвует в опсонизации бактерий, вирусов, грибов и гельминтов, а также в агрегации аллергенов, абиотических, в том числе твердых частиц, и апоптотического материала. SP-D усиливает их распознавание макрофагами и клиренс, выполняя роль лиганда, регулирующего экспрессию рецепторов иммунокомпетентных клеток, распознающих патогены [9–14]. При исследовании альвеолярных макрофагов крыс продемонстрировано присутствие SP-D не в органеллах, участвующих в биосинтезе, а во внутриклеточных структурах, что указывает на то, что SP-D не синтезируется воспалительными клетками, а захватывается эндоцитозом [15].

Уровни циркулирующего SP-D ассоциируются с развитием, прогрессированием, тяжестью многих легочных заболеваний, в том числе с ХОБЛ, бронхиальной астмой (БА), респираторным дистресс-синдромом (РДС), а также со смертностью у пациентов с ХОБЛ, идиопатическим легочным фиброзом и ОРДС. Генетические или фенотипические альтерации SP-D ассоциированы с ХОБЛ, БА, РДС, бронхолегочной дисплазией, внебольничной пневмонией, вирусной инфекцией, а также легочным повреждением при искусственной вентиляции легких [1]. Несколько исследований показало, что уровни SP-D снижаются при различных моделях острого повреждения легких [16–19].

Нередко ассоциации между циркулирующим белком сурфактанта D и экстрапульмональной патологией связаны с ее легочными проявлениями или с уже существующим заболеванием легких. Характер иммуномодулирующего действия SP-D как ответ на воспаление в легких, так и связанного с экстрапульмональными эффектами SP-D един, однако при атеросклерозе,

метаболических нарушениях были выявлены уникальные внелегочные эффекты SP-D [1].

Рецепторы SP-D

SP-D оказывает свои эффекты путем модуляции иммунного ответа через клеточные рецепторы. Идентификация SP-D рецепторов важна для понимания его иммунорегуляторной и гомеостатической функции в различных типах клеток. Найдены рецепторы-кандидаты SP-D, однако клеточные эффекты SP-D, опосредованные некоторыми типами рецепторов, до сих пор не установлены [1].

К рецепторам-кандидатам SP-D относятся [1, 13, 20]:

клластер дифференцировки 14 (CD14) / Толл-подобный рецептор (TLR) / фактор миелоидной дифференцировки 2: SP-D взаимодействует с гликозилированным CD14 через лектиновый домен С-типа кальций-зависимым путем и подавляет связывание с липополисахаридами. Кроме того, для SP-D была установлена аллерген-индукционная активация макрофагов и дендритных клеток через подавление CD14/TLR сигнального пути;

сигнальный регуляторный белок- α (SiRP- α) / кальретикулин / клластер дифференцировки 91 (CD91): свободный SP-D способен связываться с клеточным рецептором SiRP- α через лектиновый домен С-типа, что приводит к предотвращению активации мононуклеаров и снижению секреции провоспалительных цитокинов через фосфо-p38 сигнальный путь;

иммуноглобулино-подобный рецептор, ассоциированный с лейкоцитами, тип 1 (LAIR-1): LAIR-1 экспрессируется на большинстве иммунных клеток и является подавляющим SP-D рецептором. Взаимодействие SP-D с LAIR-1 нейтрофилов приводит к снижению передачи сигналов от активных форм кислорода;

Fc-рецептор γ II (Fc γ RII) / клластер дифференцировки 32 (CD32): связывание SP-D с рецептором Fc γ RII на поверхности эозинофилов впервые выявлено с помощью проточной цитофлуориметрии. Продемонстрировано, что SP-D подавляет дегрануляцию эозинофильного катионного белка эозинофилами [21];

Natural cytotoxicity triggering receptor 1 (NKp46): естественные киллеры опосредуют провоспалительные эффекты SP-D через гликозилированный мембранный рецептор NKp46. SP-D связывается

с данным рецептором, что приводит к секреции ИФН- γ , способствующего активации макрофагов;

рекцептор, сопряженный с G-белком 116 (GPR116): мыши с дефицитом GPR116 фенотипически схожи с мышами с дефицитом гена, кодирующего SP-D (SFTPД), это сходство проявляется гипертрофией альвеолоцитов II типа, снижение захвата ими сурфактанта, а также увеличением числа пенистых макрофагов и повышенная экспрессия гена матриксной металлопротеиназы-12;

уроплакин 1а (UP1a): SP-D напрямую связывается с богатым гликанами и маннозой UP1a и тем самым подавляет адгезию и снижает цитотоксичность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* в уротелии мочевого пузыря;

рекцептор эпидермального фактора роста (EGFR): SP-D подавляет пролиферацию и миграцию двух линий эпителиальных клеток adenокарциномы легких, ингибируя EGF-сигнальный путь путем прямого связывания с EGFR;

рекцептор, ассоциированный с остеокластами (OSCAR): рекцептор OSCAR экспрессируется несущими C-C хемокиновый рекцептор типа 2 воспалительными моноцитами и макрофагами. Взаимодействие данного рекцептора с мультимерным (cruciform) SP-D приводит к провоспалительному ответу. Изомер SP-D fuzzy ball также способен взаимодействовать с рекцепторами OSCAR макрофагов, несущих C-C хемокиновые рекцепторы типа 2. Эндоцитоз данного комплекса в легочных макрофагах приводит к высвобождению ФНО- α и последующей воспалительной реакции [22]. OSCAR был выявлен исследователями в эндотелиальных клетках, дендритных клетках и остеокластах [23].

Влияния SP-D на атерогенез

На ранних этапах атерогенеза гиперхолестинемия способствует накоплению частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальном пространстве. Накопление ЛПНП в сосудистой стенке приводит к воспалительному ответу и, как следствие, к окислительной модификации ЛПНП и усилинию экспрессии различных молекул адгезии лейкоцитов, экспрессируемых на поверхности эндотелиоцитов [24]. Модифицированные окисленные ЛПНП способствуют активации иммунных клеток, в том числе НК-клеток, нейтрофилов, макрофагов, моноцитов. Активация механизмов врожденного иммунитета способ-

ствует высвобождению таких цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) ФНО- α , ИФН- γ . Провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , стимулируют трансмиграцию моноцитов через слой эндотелиальных клеток в интиму. ФНО- α также стимулирует транслокацию окисленных ЛПНП из просвета артерии в субэндотелиальное пространство и таким образом способствует атерогенезу [7]. Активированные макрофаги поглощают окисленные ЛПНП, что в итоге приводит к их трансформации в пенистые клетки, продуцирующие ИЛ-1, ИЛ-6, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и ФНО- α . При этом сам ФНО- α способствует дифференцировке моноцитов в пенистые макрофаги. Вышеперечисленные цитокины активируют пролиферацию и стимулируют миграцию сосудистых ГМК для стабилизации растущей атероскллеротической бляшки [24].

Эффекты SP-D на атерогенез на модели мышей включают [1]:

снижение уровней общего холестерина и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [25];

индукцию OSCAR-сигнального пути *in vivo* [25];

снижение пролиферации макрофагов в стенке сосуда;

увеличение числа циркулирующих моноцитов;

уменьшение числа гладкомышечных клеток в атероскллеротических бляшках.

Протеолитическая модификация эндотелиального SP-D приводит к образованию неолигомерных форм SP-D [25], которые участвуют в липидном обмене, связываясь с окисленными ЛПНП, ЛПНП и ЛПВП [26]. SP-D влияет на активность воспаления, снижая концентрацию ЛПВП и триглицеридов и повышая показатели ФНО- α [25]. Частицы ЛПВП уменьшают рекрутинг моноцитов за счет ингибирования молекул эндотелиальной адгезии и локальных хемотаксических факторов. Известно, что ЛПВП способны предотвращать окисление ЛПНП активными формами кислорода в интиме артерий, а также изолируют продукты окисления ЛПНП и опосредуют обратный транспорт холестерина из макрофагов, предотвращая образование богатых липидами пенистых клеток [24]. На модели атероскллероза, индуцированной диетой, у мышей C57BL/6 дефицит SFTPД обеспечивал протективное воздействие [25].

При атерогенезе воспаление, ассоциированное с ФНО- α , усиливает экспрессию эндотелиального SP-D. Циркулирующий SP-D в свою очередь стимулирует липополисахарид-индуцированную

секрецию ФНО- α воспалительными моноцитами CCR2+ посредством OSCAR-рецептора [7, 27]. OSCAR-рецептор экспрессируется в клетках, участвующих в атерогенезе, включая моноциты, нейтрофилы, дендритные и эндотелиальные клетки [1]. Экспрессия SP-D и рецептора OSCAR обнаружена в интиме и медине атеросклеротических бляшек, а также выявлена при исследовании атером в аорте, что дополнительно указывает на значимость данного взаимодействия в аспекте атерогенеза [22, 25]. Исследователи считают, что комплекс OSCAR-SP-D может служить перспективной терапевтической мишенью для лечения хронических воспалительных легочных заболеваний, а также иных патологий, связанных с избыточным накоплением SP-D в тканях, инфильтрацией воспалительными моноцитами и усиленной продукцией ФНО- α [22].

Несмотря на ожирение и инсулинерезистентность у мышей нокаут аполипопротеин Е (ApoE) и без SP-D темпы прогрессирования атеросклероза снижались. Помимо этого наблюдалось уменьшение накопления макрофагов и их пролиферации в атеросклеротических бляшках, снижение уровня ИЛ-6 в плазме, а также снижение количества моноцитов и нейтрофилов в крови. Эти данные свидетельствуют о возможной прямой роли SP-D в патогенезе атеросклероза, вероятно, через цитокиновый путь ИЛ-6 [24].

SP-D может модифицировать липополисахарид-индуцированное воспаление внутри ГМК коронарных артерий, подавляя провоспалительный ИЛ-8, оказывая локальное протективное действие [7]. ФНО- α усиливает экспрессию SP-D в эндотелии и гладкомышечных клетках коронарных артерий [25, 28, 29]. Дефицит SP-D у ApoE нокаут мышей способствовал более активной трансмиграции ГМК в очаг атеросклероза, усиливая стабильность атеросклеротической бляшки [24].

Таким образом, SP-D *in vitro* участвует в сосудистом воспалении, выполняя двойную роль. С одной стороны, SP-D выполняет противовоспалительную роль, снижая как локальное, так и системное воспаление. SP-D через LAIR1-рецептор подавляет образование активных форм кислорода, хотя и не исключено, что индуцирует формирование пенистых клеток через этот же receptor. С другой стороны, SP-D оказывает провоспалительный эффект, способствуя секреции ФНО- α через С-С хемокиновые рецепторы 2 типа моноцитов и увеличивая секрецию ИФН- γ естественными киллерами (НК-клет-

ками). Результатом вышеуказанных влияний является ускорение процессов атерогенеза — накопление пенистых клеток и холестерина в атеросклеротической бляшке. Исследования *in vivo* подтверждают проатерогенную роль SP-D [7].

Показано, что уровень SP-D в крови увеличивается при сердечно-сосудистых заболеваниях [30, 31]. Значения белка сурфактанта D ассоциированы с толщиной интимы-меди, коронарной кальцификацией и смертностью — как общей, так и от сердечно-сосудистой патологии [7]. В когорте, состоящей из 1843 пациентов 40–75 лет, страдающих ХОБЛ (II–IV стадии по критериям GOLD), для SP-D была выявлена связь с общей смертностью [32]. M.C. Williams et al., используя данные этой же когорты, выявили, что циркулирующий белок сурфактанта D коррелирует с коронарным кальцизмом по Агатсону [33]. В исследовании J. Hill et al. обследовано 806 пациентов из Ванкуверской когорты, которым ранее по показаниям была выполнена селективная коронароангиография. Для них была определена прямая связь между SP-D сыворотки и смертностью, а весь спектр рисков становился более предсказуемым при учете SP-D в мультимаркерном анализе. Дополнительно была обнаружена положительная корреляционная связь между SP-D и трехсосудистым поражением коронарных артерий [28–31]. У пациентов на программном гемодиализе SP-D может служить потенциальным маркером атеросклероза, так как его показатели в исследовании напрямую связаны с толщиной комплекса интимы-меди каротидных артерий и коронарным кальцинозом [34].

По мнению C. Banfi et al., незрелый SP-B и SP-D могут использоваться у лиц с СД 2 типа как предикторы коронарной болезни сердца [35]. В исследовании Y. Otaki et al., и соавторов были проанализированы данные 364 пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей, которые впервые поступили в клинику для прохождения эндоваскулярного лечения. Высокие значения SP-D сыворотки у пациентов были связаны с более тяжелым течением атеросклероза нижних конечностей при оценке по Фонтену. Также авторы выявили, что уровень циркулирующего SP-D у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей связан как с большими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, так и с большими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, включая события при заболевании периферических артерий. По мнению авторов, циркулирующий SP-D может

быть потенциальной терапевтической мишенью и полезным маркером клинических исходов в особенности для динамического наблюдения пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей [27–31].

SP-D и метаболические нарушения

Воздействуя на адипо- и эндотелиоциты, SP-D тесно связан с метаболическими нарушениями [1]. В рамках исследования GEMINAKAR из базы Датского Регистра Близнецов были проанализированы данные 1476 близнецов в возрасте от 18 до 67 лет, не имеющих ранее выявленных сердечно-сосудистых заболеваний и СД. G.L. Sorensen et al. выявили, что сывороточный SP-D у мужчин обратно коррелирует с массой тела и окружностью талии, а связь с индексом массы тела (ИМТ) была продемонстрирована независимо от пола [36]. J.M. Fernández-Real и коллеги в работе, охватывающей четыре когорты участников, установили, что метаболические показатели (концентрация глюкозы в крови как натощак, так и после углеводной нагрузки, ИМТ, уровень артериального давления) были связаны со значениями SP-D в плазме. Показатели SP-D в сыворотке уменьшались при снижении массы тела. Также было продемонстрировано, что у лиц с СД 2 типа уровни SP-D в плазме были значимо ниже, чем у участников из контрольной группы без нарушений углеводного обмена [37]. В ходе исследования под руководством Lurez-Cano и коллег были получены иные результаты: обнаружено увеличение уровня SP-D в плазме крови у лиц с ожирением и диагностированным СД 2 типа по сравнению с пациентами из контрольной группы с ожирением, но без СД [38]. F.J. Ortega et al. выявили, что в жировой ткани у пациентов с увеличенным ИМТ уменьшается экспрессия SP-D. Также в исследовании показано, что SFTPD экспрессируется в адипоцитах. Вне зависимости от наличия СД 2 типа у лиц с ожирением экспрессия SFTPD в периферической жировой ткани и ткани сальника была снижена в сравнении с группой контроля. Показатели SP-D в сальнике были обратно связаны с некоторыми метаболическими параметрами: уровнем глюкозы натощак, окружностью талии, ИМТ, индексом жировой массы и диастолическим артериальным давлением. Более того, возможное влияние SP-D на толерантность к глюкозе в жировой ткани подчеркивает наличие положительной корреляционной связи SP-D с экспрессией

субстрата инсулинового рецептора-1 и синтазы жирных кислот [39]. Связь между дефицитом SFTPD и ожирением была выявлена в нескольких самостоятельных исследованиях [24, 36, 40]. У мышей с дефицитом SFTPD, по данным Y. Hirano et al., была выявлена относительная инсулинерезистентность [24].

Заключение

SP-D, являясь участником механизмов врожденного иммунитета, с практической точки зрения представляет интерес не только в качестве маркера легочного повреждения, но и в качестве кардиометаболического маркера у пациентов с ИБС, ХОБЛ, СД 2 типа, ожирением, заболеванием артерий нижних конечностей, у пациентов на гемодиализе, но и, возможно, в общей популяции. SP-D может инициировать ранние этапы воспаления в атеросклеротической бляшке и способствует ускорению процессов атерогенеза. SP-D, возможно, влияет на формирование нестабильных атеросклеротической бляшек, увеличивая риски их разрыва. В представленном обзоре продемонстрирована связь циркулирующего SP-D с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также установлена связь SP-D с ожирением и сахарным диабетом, но характер этой связи в исследованиях оказался противоречивым. Так или иначе с позиций патофизиологии молекула белка сурфактанта D стоит на пересечении трех детерминант: воспаление, ожирение и инсулинерезистентность. Вопрос использования фармацевтических средств, мишенью для которых является SP-D, его рецепторы и сигнальные пути, остается дискуссионным.

Список литературы / References

1. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front. Med. (Lausanne)*, 2018; 5: 18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018
2. 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. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2023; 43 (3): 28–38.
3. Nikolae 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. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2023; 43 (3): 28–38. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20230303
4. 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
5. Guo C.J., Atochina-Vasserman E.N., Abramova E., Foley J.P., Zaman A., Crouch E., Beers M.F., Savani R.C., Gow A.J. S-nitrosylation of surfactant protein-D controls inflammatory function. *PLoS Biol.*, 2008; 6(11): e266. doi: 10.1371/journal.pbio.0060266
 6. Matalon S., Shrestha K., Kirk M., Waldheuser S., McDonald B., Smith K., Gao Z., Belaaouaj A., Crouch E.C. Modification of surfactant protein D by reactive oxygen-nitrogen intermediates is accompanied by loss of aggregating activity, *in vitro* and *in vivo*. *FASEB J.*, 2009; 23 (5): 1415–1430. doi: 10.1096/fj.08-120568
 7. Arroyo R., Martin-Gonzalez A., Echaide M., Jain A., Brondyk W.H., Rosenbaum J., Moreno-Herrero F., Pérez-Gil J. Supramolecular assembly of human pulmonary surfactant protein SP-D. *J Mol Biol.*, 2018; 430 (10): 1495–1509. doi: 10.1016/j.jmb.2018.03.027
 8. Colmerten K.B., Nexoë A.B., Sorensen G.L. 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
 9. Wright J.R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111(10): 1453–1455. doi: 10.1172/JCI18650
 10. Erpenbeck V.J., Malherbe D.C., Sommer S., Schmiedl A., Steinhilber W., Ghio A.J., Krug N., Wright J.R., Hohlfeld J.M. Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-allergen starch granules. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2005; 288 (4): L692–L698. doi: 10.1152/ajplung.00362.2004
 11. Winkler C., Huper K., Wedekind A.C., Rochlitzer S., Hartwig C., Muller M., Braun A., Krug N., Hohlfeld J.M., Erpenbeck V.J. Surfactant protein D modulates pulmonary clearance of pollen starch granules. *Exp. Lung. Res.*, 2010; 36 (9): 522–530. doi:10.3109/01902141003790148
 12. Palaniyar N., Clark H., Nadesalingam J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein D binds genomic DNA and apoptotic cells, and enhances their clearance, *in vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003; 1010: 471–475. doi: 10.1196/annals.1299.085
 13. Kendall M., Ding P., Mackay R.M., Deb R., McKen-zie 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
 14. 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
 15. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005; 5 (1): 58–68. doi: 10.1038/nri1528
 16. Voorhout W.F., Veenendaal T., Kuroki Y., Ogasawara Y., van Golde L.M., Geuze H.J. Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J. Histochem. Cytochem.*, 1992; 40 (10): 1589–1597. doi: 10.1177/40.10.1527377
 17. Gots J.E., Chun L., Abbott J., Fang X., Takasaka N., Nishimura S.L., Springer M.L., Schick S.F., Calfee C.S., Matthay M.A. Cigarette smoke exposure worsens acute lung injury in antibiotic-treated bacterial pneumonia in mice. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2018; 315 (1): L25–L40. doi: 10.1152/ajplung.00405.2017
 18. Jin H., Ciechanowicz A.K., Kaplan A.R., Wang L., Zhang P.X., Lu Y.C., Tobin R.E., Tobin B.A., Cohn L., Zeiss C.J., Lee P.J., Bruscia E.M., Krause D.S. Surfactant protein C dampens inflammation by decreasing JAK/STAT activation during lung repair. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2018; 314 (5): L882–L892. doi: 10.1152/ajplung.00418.2017
 19. Jubinville É., Routhier J., Maranda-Robitaille M., Pineault M., Milad N., Talbot M., Beaulieu M.J., Aubin S., Paré M.É., Laplante M., Morissette M.C. Pharmacological activation of liver X receptor during cigarette smoke exposure adversely affects alveolar macrophages and pulmonary surfactant homeostasis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2019; 316 (4): L669–L678. doi: 10.1152/ajplung.00482.2018
 20. Schwingshackl A., Lopez B., Teng B., Luellen C., Lesage F., Belperio J., Olcese R., Waters C.M. Hyperoxia treatment of TREK-1/TREK-2/TRAAK-deficient mice is associated with a reduction in surfactant proteins. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2017; 313 (6): L1030–L1046. doi: 10.1152/ajplung.00121.2017
 21. 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
 22. von Bredow C., Hartl D., Schmid K., Schabaz F., Brack E., Reinhardt D., Griese M. Surfactant protein D regulates chemotaxis and degranulation of human eosinophils. *Clin. Exp. Allergy*, 2006; 36: 1566–1574. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02598.x
 23. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M., Holehouse A.S., Byers D.E., Holtzman M.J., Vermi W., Skjødt K., Crouch E., Colonna M. OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF-alpha release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J. Immunol.*, 2015; 94 (7): 3317–3326. doi: 10.4049/jimmunol.1402289
 24. Nemeth K., Schoppet M., Al-Fakhri N., Helas S., Jessberger R., Hofbauer L.C., Goettsch C. The role of osteoclast-associated receptor in osteoimmunology. *J. Immunol.*, 2011; 186 (1): 13–18. doi: 10.4049/jimmunol.1002483
 25. Hirano Y., Choi A., Tsuruta M., Jaw J.E., Oh Y., Ngan D., Moritani K., Chen Y.R., Tam S., Li Y., Vasilescu D.M., Hogg J.C., Francis G., Bernatchez P., Man S.P., Sin D.D. Surfactant protein-D deficiency suppresses systemic inflammation and reduces atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Cardiovasc. Res.*, 2017; 113 (10): 1208–1218. doi: 10.1093/cvr/cvx067
 26. Sorensen G.L., Madsen J., Kejling K., Torneø I., Nielsen O., Townsend P., Poulaun F., Nielsen C.H., Reid K.B., Hawgood S., Falk E., Holmskov U. Surfactant protein D is proatherogenic in mice. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006; 290 (6): H2286–H2294. doi: 10.1152/ajpheart.01105.2005
 27. Sorensen G.L., Hoegh S.V., Leth-Larsen R., Thomsen T.H., Floridon C., Smith K., Kejling K., Torneø I., Crouch E.C., Holmskov U. Multimeric and trimeric subunit SP-D are interconvertible structures with distinct ligand interaction. *Mol. Immunol.*, 2009; 46 (15): 3060–3069. doi: 10.1016/j.molimm.2009.06.005

28. Otaki Y., Watanabe T., Takahashi H., Sugai T., Yokoyama M., Nishiyama S., Arimoto T., Shishido T., Miyamoto T., Yamanaka T., Kubota I., Watanabe M. Circulating Surfactant Protein-D Is Associated With Clinical Outcomes in Peripheral Artery Disease Patients Following Endovascular Therapy. *Circ. J.*, 2018; 82 (7): 1926–1934. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1446
29. Snyder G.D., Oberley-Deegan R.E., Goss K.L., Romig-Martin S.A., Stoll L.L., Snyder J.M., Weintraub N.L. Surfactant protein D is expressed and modulates inflammatory responses in human coronary artery smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2008; 294 (5): H2053–H2059. doi: 10.1152/ajpheart.91529.2007
30. Lee M.Y., Sorensen G.L., Holmskov U., Vanhoutte P.M. The presence and activity of SP-D in porcine coronary endothelial cells depend on Akt/PI(3)K, Erk and nitric oxide and decrease after multiple passaging. *Mol. Immunol.*, 2008; 46 (6): 1050–1057. doi: 10.1016/j.molimm.2008.09.027
31. Hill J., Heslop C., Man S.F., Frohlich J., Connell 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
32. Hu F., Liang W., Ren Z., Wang G., Ding G. Surfactant protein D inhibits lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in human renal tubular epithelial cells: implication for tubulointerstitial fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012; 167 (3): 514–522. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04521.x
33. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P., Calverley P., Coxson H., Crim C., Edwards L.D., Lomas D.A., Duvoix A., MacNee W., Rennard S., Silverman E., Vestbo J., Wouters E., Agustí A. ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2012; 185 (10): 1065–1072. doi: 10.1164/rccm.201110-1792OC
34. Williams M.C., Murchison J.T., Edwards L.D., Agustí A., Bakke P., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Crim C., Lomas D.A., Miller B.E., Rennard S., Silverman E.K., Tal-Singer R., Vestbo J., Wouters E., Yates J.C., van Beek E.J., Newby D.E., MacNee W. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. 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
35. Hu F., Zhong Q., Gong J., Qin Y., Cui L., Yuan H. Serum surfactant protein D is associated with atherosclerosis of the carotid artery in patients on maintenance hemodialysis. *Clin. Lab.*, 2016; 62 (1–2): 97–104. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150536
36. Banfi C., Piarulli F., Ragazzi E., Ghilardi S., Greco A., Lapolla A., Sartore G. Immature Surfactant Protein Type B and Surfactant Protein Type D Correlate with Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Life (Basel)*, 2024; 14 (7): 886. doi: 10.3390/life14070886
37. Sorensen G.L., Hjelmborg J.V., Leth-Larsen R., Schmidt V., Fenger M., Poulsen F., Hawgood S., Sørensen T.I., Kyvik K.O., Holmskov U. Surfactant protein D of the innate immune defence is inversely associated with human obesity and SP-D deficiency infers increased body weight in mice. *Scand. J. Immunol.*, 2006; 64 (6): 633–638. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01853.x
38. Fernández-Real J.M., Valdes S., Manco M., Chico B., Botas P., Campo A., Casamitjana R., Delgado E., Salvador J., Frühbeck 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 33:847–53. 10.2337/dc09-0542
39. López-Cano C., Lecube A., García-Ramírez M., Muñoz X., Sanchez E., Seminario A., Hernández M., Ciudin A., Gutiérrez L., Hernández C., Simó R. Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017; 102 (11): 4109–4116. doi: 10.1210/jc.2017-00913
40. Ortega F.J., Pueyo N., Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Rodríguez-Hermosa J.I., Ricart W., Tinahones F.J., Fernández-Real J.M. The lung innate immune gene surfactant protein-D is expressed in adipose tissue and linked to obesity status. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2013; 37 (12): 1532–1538. doi: 10.1038/ijo.2013.23
41. Stidsen J.V., Khorooshi R., Rahbek M.K., Kirketerp-Møller K.L., Hansen P.B., Bie P., Kejling K., Mandrup S., Hawgood S., Nielsen O., Nielsen C.H., Owens T., Holmskov U., Sørensen G.L. Surfactant protein D deficiency in mice is associated with hyperphagia, altered fat deposition, insulin resistance, and increased basal endotoxemia. *PLoS One*, 2012; 7 (4): e35066. doi: 10.1371/journal.pone.0035066

Сведения об авторах:

Николай Анатольевич Маслазов, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3650-621X, e-mail: maslatsoff@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р. мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Nikolai A. Maslatsov, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3650-621X, e-mail: maslatsoff@mail.ru

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

Статья поступила 01.10.2025

После доработки 07.11.2025

Принята к печати 10.11.2025

Received 01.10.2025

Revision received 07.11.2025

Accepted 10.11.2025

