

Влияние потребления алкоголя на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови у мужчин и женщин г. Новосибирска

К.Ю. Николаев^{1,2,3}, И.А. Косарев¹, Н.Ф. Дадашова², Я.К. Лапицкая³

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

² Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

³ Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Цель исследования – определить влияние потребления алкоголя на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D у мужчин и женщин г. Новосибирска. **Материал и методы.** Обследовано 174 человека (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из жителей г. Новосибирска. Потребление алкоголя оценивали с применением опросника AUDIT. Содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. При статистическом анализе применяли параметрические и непараметрические методы описательной статистики, корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена, многофакторный анализ – с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости переменных с определением чувствительности и специфичности применяли ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. **Результаты.** В общей выборке мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет определено, что обычная разовая доза потребляемого алкоголя (ОРДПА), равная 7–9 алкогольных единиц, обратно ассоциирована с содержанием SP-A ($r = -0,154$, $p = 0,043$). С помощью ROC-анализа установлено, что SP-A является маркером (площадь под ROC-кривой 71,2 %) приема алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц, при содержании SP-A не более 921 пг/мл его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц, составляет 68,7 %, специфичность – 87,5 %. Регрессионный анализ показал, что переменная «ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц», прямо влияет на наличие SP-A в концентрации не более 921 пг/мл ($\text{Exp}(B) = 13,0$; 95 % CI = 1,5; 111,0, $p = 0,019$) независимо от возраста и пола. В общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет, а также у мужчин выявлены обратные ассоциации содержания SP-D с наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?». Определено, что у женщин уровень SP-A в крови выше, чем у мужчин. Возможно, это связано с тем, что женщины реже, чем мужчины, курили (соответственно 10,3 и 23,0 %, $p = 0,020$). Таким образом, установлено, что у мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет высокая ОРДПА является независимым фактором, прямо влияющим на наличие уровня SP-A в крови, не превышающего 921 пг/мл.

Ключевые слова: потребление алкоголя, тест AUDIT, поведенческие характеристики, белки сурфактанта SP-A и SP-D, курение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено за счет средств Российского научного фонда, грант № 22-25-00670.

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

Для цитирования: Николаев К.Ю., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Влияние потребления алкоголя на уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови у мужчин и женщин г. Новосибирска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):135–142. doi: 10.18699/SSMJ20230514

Influence of alcohol consumption on the levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood in men and women in Novosibirsk

K.Yu. Nikolaev^{1,2,3}, I.A. Kosarev¹, N.F. Dadashova², Ya.K. Lapitskaya³

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS

630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

² Surgut State University

628412, Surgut, Lenina ave., 1

³ Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

Abstract

The purpose of the study is to associate alcohol consumption with the level of surfactant proteins SP-A and SP-D in Novosibirsk population. **Material and methods.** 174 people (87 men and 87 women) aged from 45 to 69 were examined. The study participants were randomly selected. Alcohol consumption was assessed using the AUDIT test. The content of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood serum was determined by enzyme immunoassay using standard ELISA test sets. Statistical analysis was performed using parametric and nonparametric methods of descriptive statistics, correlation analysis was performed using Spearman criterion, and multivariate analysis was performed using binary logistic regression. ROC analysis was used to evaluate the diagnostic significance of the variables and to determine sensitivity and specificity. The critical level of significance for the null hypothesis (p) was accepted to be 0.05 in all statistical analysis procedures. **Results.** A typical single dose of alcohol consumed of 7–9 alcohol units (TSDAC) was inversely associated with SP-A content ($r = -0.154$, $p = 0.043$) in a general sample of men and women aged 45–59 years in Novosibirsk. By means of ROC analysis, SP-A was found to be a marker (area under the ROC curve equals 71.2 %) of alcohol intake in TSDAC. With a SP-A level not more than 921 pg/ml, its sensitivity to the determination of alcohol consumption in TSDAC is 68.7 %, the specificity is 87.5 %. Regression analysis showed that the variable “TSDAC” directly affects the presence of SP-A in a concentration not preceding 921 pg/ml (Exp (B) = 13.0; 95 % CI = 1.5; 111.0, $p = 0.019$) regardless of age and sex. In the general sample of men and women in Novosibirsk aged 45–69 years, as well as in men, inverse associations of Sp-D content with the presence of >0 points were found in the answer to the AUDIT test question “How often during the last year have you not done something that was expected of you?”. It was determined that women had a higher level of SP-A in the blood than men. Perhaps this is due to the fact that women smoked less often than men (10.3 and 23.0 %, respectively, $p = 0.020$). So, it was established that a high TSDAC is an independent factor directly influencing the presence of SP-A level in the blood not exceeding 921 pg/ml for men and women aged 45–69 years in Novosibirsk.

Key words: alcohol consumption, AUDIT test, behavioral performance, surfactant proteins SP-A and SP-D, smoking.

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

Financing: The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 22-25-00670.

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

Citation: Nikolaev K.Yu., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. Influence of alcohol consumption on the levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood in men and women in Novosibirsk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):135–142. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230514

Введение

Известно, что иммуносупрессия при остром или хроническом потреблении алкоголя является существенным фактором риска возникновения и прогрессирования таких заболеваний легких, как хроническая обструктивная болезнь легких и острый респираторный дистресс-синдром. Нарушение функции альвеолярного эпителиального барьера, мукоцилиарного клиренса и передачи сигналов через рецептор GM-CSF, а также стиму-

ляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и NADPH-оксидазы фагоцитов с последующим повышением активности эпителиальных натриевых каналов являются основными последствиями злоупотребления алкоголем на уровне легких [1, 2]. Дисфункция альвеолярного эпителия при остром респираторном дистресс-синдроме проявляется задержкой жидкости, а также индукцией апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток [3].

Эпителий дыхательных путей является первой линией защиты против экзогенной инвазии, в частности вредных вдыхаемых частиц, патогенов и аллергенов. При этом он служит не просто физическим барьером, но и регулятором иммунологических и воспалительных реакций посредством секреции медиаторов воспаления и рекрутирования иммунных клеток. Ключевым компонентом легочной иммунной системы является сурфактант, в частности, гидрофильные белки SP-A и SP-D, которые синтезируются в основном пневмоцитами II типа [4] и непосредственно защищают фосфолипиды легочного сурфактанта и макрофаги от окислительного повреждения. Продемонстрировано, что окисление липопротеинов низкой плотности мгновенно останавливается при добавлении SP-A или SP-D, что предполагает прямое вмешательство в образование свободных радикалов [5].

В настоящее время имеются единичные экспериментальные сведения о влиянии потребления алкоголя на белки сурфактанта SP-A и SP-D [6], при этом у людей данные аспекты остаются неизученными. Ввиду высокой социальной значимости проблемы злоупотребления алкоголем, а также в связи с тем, что легкие являются одним из «органов-мишеней» при избыточном потреблении алкоголя [1], изучение влияния потребления алкоголя на уровень SP-A и SP-D у мужчин и женщин, несомненно, является актуальным направлением современной медицинской науки.

Цель исследования – определить влияние потребления алкоголя на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D у мужчин и женщин г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПИМ – филиала ИЦиГ СО РАН) в 2022 г. обследовано 174 человека (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из жителей г. Новосибирска.

Оценка потребления алкоголя осуществлялась с применением опросника AUDIT [7]. Тест AUDIT использовался для получения подробной информации о характере потребления алкоголя. Респонденту предлагалось выбрать в таблице один из вариантов ответа на каждый из 10 вопросов и указать соответствующий этому ответу балл. Суммировав все полученные баллы, результат сравнивали со шкалой оценки теста AUDIT: 1–7 баллов – безопасное употребление алкоголя (риск алкоголизма минимальный), если человек потребляет не более двух порций алкоголя в день

(0,5 л пива или 300 мл вина, или 50–60 г водки), и пьет не чаще 5 раз в неделю; 8–15 баллов – зона риска, опасное потребление алкоголя (установившийся тип потребления), несущий с собой высокий риск будущего ущерба здоровью, который еще не привел к зависимости; 16–19 баллов – зона употребления алкоголя с вредными последствиями, которые наносят ущерб физическому и психическому здоровью респондента, стадия окончательного формирования синдрома абстиненции (похмелья), появление кратковременных запоев с выпадением из нормального хода жизни; 20 баллов и выше – синдром алкогольной зависимости. Среди всех обследованных проводился опрос по курению.

Антропометрические исследования включали в себя измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Рост определяли на стандартном ростомере в положении стоя, без верхней одежды и обуви, массу тела – на стандартных весах без верхней одежды и обуви (точность измерения 0,1 кг). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$$

Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно осциллометрическим автоматическим тонометром фирмы (OMRON, Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями, рассчитывали среднее значение.

Содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., USA) на анализаторе MultiscanEX (ThermoLabsystem, Финляндия).

Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова – Смирнова, на основании полученных результатов использовали параметрические и непараметрические методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов ($Me [25\%; 75\%]$), для оценки различий использовали соответственно t -критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Номинальные данные представлены в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования ($n, \%$). При оценке сопряженности качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ выполняли с использованием критерия Пирсона, многофакторный – с помощью бинарной логистической

Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики обследованных лиц**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of the examined persons

Показатель	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	P_{1-2}
Возраст, лет	56,4 ± 7,1	55,9 ± 7,3	56,1 ± 7,2	0,613
Курение, n (%)	20 (23,0)	9 (10,3)	29 (16,7)	0,020
Рост, м	1,76 ± 0,08	1,63 ± 0,06	1,70 ± 0,09	< 0,001
Масса тела, кг	87,5 ± 16,8	75,6 ± 14,9	81,5 ± 16,9	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 ± 5,6	28,5 ± 6,0	28,4 ± 5,8	0,994
ОТ, см	99,5 ± 16,3	93,1 ± 13,6	96,4 ± 15,3	0,004
ОБ, см	108,5 ± 10,0	108,9 ± 10,8	108,7 ± 10,4	0,824
ОТ/ОБ	0,92 ± 0,12	0,85 ± 0,09	0,89 ± 0,11	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	133,7 ± 19,4	130,9 ± 18,2	132,3 ± 18,8	0,327
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,5 ± 13,1	84,5 ± 12,6	86,0 ± 12,9	0,125
Содержание SP-A, пг/мл	1016 ± 544	1251 ± 554	1134 ± 560	0,005
Содержание SP-D, нг/мл	1493 ± 654	1320 ± 576	1407 ± 621	0,066

регрессии. Для оценки диагностической значимости переменных с определением чувствительности и специфичности применяли ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН 25.01.2022.

Результаты

Клиническая и лабораторная характеристика обследованных мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет представлена в табл. 1. У мужчин по сравнению с женщинами были больше рост, масса тела, ОТ, отношение ОТ/ОБ, и меньше содержание SP-A, они чаще курили.

В табл. 2 представлена полученная с помощью теста AUDIT характеристика потребления обследованными алкоголем. Определено, что мужчины чаще, чем женщины, потребляли алкоголь в более высокой обычной разовой дозе (ОРДПА). У мужчин суммарный балл AUDIT и потребление алкоголя в зоне риска (8–15 баллов AUDIT) оказались выше, чем у женщин.

Поведенческие характеристики потребления обследованными алкоголем представлены в табл. 3. Установлено, что мужчины чаще, чем женщины, отмечали наличие за последний год эпизодов, когда они, начав употреблять алкоголь, уже не могли остановиться, и когда наутро после обильного употребления алкоголя им требовался какой-нибудь содержащий алкоголь напиток, чтобы преодолеть похмелье.

Таблица 2. Потребление обследованными алкоголем (тест AUDIT)**Table 2.** Alcohol consumption by surveyed persons (AUDIT test)

Характеристика	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	P_{1-2}
Отсутствие потребления алкоголя, n (%)	10 (11,5)	15 (17,2)	25 (14,4)	0,388
Потребление алкоголя 1 раз в месяц или реже, n (%)	25 (28,7)	46 (52,9)	71 (40,8)	0,001
Потребление алкоголя 2–4 раза в месяц, n (%)	32 (36,8)	19 (21,8)	51 (29,3)	0,023
Потребление алкоголя 2–3 раза в неделю, n (%)	16 (18,4)	6 (6,9)	22 (12,6)	0,019
Потребление алкоголя 4 раза в неделю и чаще, n (%)	4 (4,6)	1 (1,1)	5 (2,9)	0,368
ОРДПА 1–2 алкогольных единицы, n (%)	33 (37,9)	66 (75,9)	99 (56,9)	<0,001
ОРДПА 3–4 алкогольных единицы, n (%)	29 (33,3)	15 (17,2)	44 (25,3)	0,011
ОРДПА 5–6 алкогольных единицы, n (%)	18 (20,7)	5 (5,7)	23 (13,2)	0,003
ОРДПА 7–9 алкогольных единиц, n (%)	7 (8,0)	1 (1,1)	8 (4,6)	0,032
ОРДПА 10 алкогольных единиц и более, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Суммарное значение, баллы (Ме [25%; 75%])	3 [1; 7]	1 [1; 2]	2 [1; 4]	<0,001
Балл анкеты AUDIT 8–15, n (%)	17 (19,5)	2 (2,3)	19 (10,9)	<0,001
Балл анкеты AUDIT 16 и выше, n (%)	2 (2,3)	0 (0)	2 (1,1)	0,249

Таблица 3. Поведенческие аспекты потребления обследованными алкоголя (тест AUDIT), n (%)

Table 3. Behavioral aspects of alcohol consumption by surveyed persons (AUDIT test), n (%)

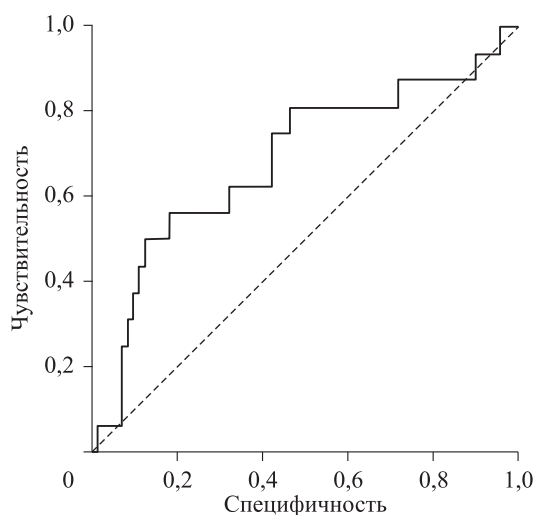
Поведенческий вопрос теста AUDIT	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	p_{1-2}
Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться? (> 0 баллов)	7 (8,0)	0 (0)	7 (4,0)	0,014
Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали? (> 0 баллов)	2 (2,3)	0 (0)	2 (1,1)	0,497
Как часто за последний год наутро после обильного употребления алкоголя вам требовался какой-нибудь содержащий алкоголь напиток, чтобы преодолеть похмелье? (> 0 баллов)	17 (19,5)	3 (3,4)	20 (11,5)	0,001
Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы испытывали чувство вины или сожаления? (> 0 баллов)	5 (5,7)	1 (1,1)	6 (3,4)	0,211
Как часто за последний год случалось так, что наутро после употребления алкоголя вы не помнили происходившего накануне вечером? (> 0 баллов)	4 (4,6)	0 (0)	4 (2,3)	0,121
Вы сами или кто-то другой получил травмы в результате употребления вами алкоголя? (> 0 баллов)	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,6)	1
Было ли так, что близкий человек, друг, врач или кто-то другой беспокоился об употреблении вами алкоголя либо советовал его сократить? (> 0 баллов)	4 (4,6)	0 (0)	4 (2,3)	0,121

Среди обследованных мужчин определены обратные ассоциации содержания Sp-D с наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться?» ($r = -0,225$, $p = 0,036$), а также с наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?» ($r = -0,241$, $p = 0,024$). В общей выборке обследованных мужчин и женщин выявлена обратная зависимость между концентрацией Sp-D и наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?» ($r = -0,162$, $p = 0,033$).

В общей выборке мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет определено, что ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, обратно ассоциирована с уровнем SP-A ($r = -0,154$, $p = 0,043$). С помощью ROC-анализа установлено, что концентрация SP-A является маркером приема алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц (площадь под ROC-кривой 71,2 %). При уровне SP-A не более 921 пг/мл его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в обычной разовой дозе, равной 7–9 алкогольных единиц, составляла 68,7 %, специфичность – 87,5 % (рисунки). В общей выборке обследованных выявлено, что ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц,

прямо сопряжена с содержанием SP-A не более 921 пг/мл ($\chi^2 = 10,75$, $p = 0,002$).

Среди всех обследованных проведен многофакторный анализ. В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой введена переменная «содержание SP-A не более 921 пг/мл»,



Результаты ROC-анализа для оценки значимости содержания SP-A в качестве маркера высокой ОРДПА (7–9 алкогольных единиц)

Results of ROC analysis to assess the significance of SP-A as a marker of a high usual single dose of alcohol intake (7–9 alcoholic units)

в качестве независимых использовались переменные «возраст», «мужской пол» и «ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц». Регрессионная модель корректно сгруппировала 69,5 % случаев. Переменная «ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц» оказалась единственным независимым фактором, прямо влияющим на наличие SP-A в концентрации не более 921 пг/мл ($\text{Exp (B)} = 13,0$; 95 % CI = 1,5; 111,0, $p = 0,019$).

Обсуждение

Нами определено, что у женщин выше, чем у мужчин, уровень SP-A в крови. Возможно, это связано с тем, что женщины реже курили (соответственно 10,3 и 23,0 %, $p = 0,020$), а курение значительно снижает экспрессию SP-A в клетках легких, пневмоцитах II типа и альвеолярных макрофагах [8].

У мужчин нами определены обратные ассоциации содержания Sp-D с наличием > 0 баллов в ответе на вопросы теста AUDIT «Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться?» и «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?», отражающих наличие эпизодов злоупотребления алкоголем. Известно, что злоупотребление алкоголем вызывает повреждение дыхательной системы, а также препятствует восстановлению легких и нормальной иммунной функции. Потребление алкоголя снижает чувствительность реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей, что приводит к уменьшению клиренса вдыхаемых патогенов, а в нижних дыхательных путях вызывает нарушение фагоцитоза и элиминации патогенов, индукцию высвобождения воспалительных цитокинов, активацию и рекрутирование воспалительных Т-клеток, а также активацию провоспалительных транскрипционных факторов [9, 10]. Чрезмерное потребление алкоголя провоцирует развитие окислительного стресса и воспаления в легких [11, 12]. Развитие окислительного стресса сопряжено с образованием высокореакционных альдегидов, таких как малоновый диальдегид и ацетальдегид, которые в легких взаимодействуют с Sp-D, изменяя его структуру и переводя из мультимерной формы в тримерную, в результате чего снижается врожденная противомикробная и противовирусная защита легких [13, 14]. Кроме этого при злоупотреблении алкоголем у людей повышается уровень свободных жирных кислот в крови [15], связываясь с которыми SP-D усиливает их клеточное поглощение и катаболизм, что приводит к дефициту SP-D [16]. Вероятно, это и определяет обнаруженные нами обратные ассо-

циации положительных ответов на некоторые поведенческие вопросы теста AUDIT, отражающие наличие эпизодов злоупотребления алкоголем, с содержанием в крови SP-D.

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет нами определена обратная ассоциация уровня SP-A с высокой ОРДПА (7–9 алкогольных единиц). Известно, что окислительный стресс ингибирует антибактериальную активность SP-A по механизму, который включает его окислительную модификацию и инактивацию [17]. Кроме этого, хроническое потребление алкоголя уменьшает уровень антиоксиданта глутатиона в альвеолярном пространстве на 80–90 % и, как следствие, нарушает выработку альвеолярного эпителиального сурфактанта и целостность барьера, а также снижает функцию альвеолярных макрофагов и делает легкие восприимчивыми к окислительному повреждению [18]. Возможно, хроническое злоупотребление алкоголем, приводящее к развитию длительно текущего окислительного стресса в легких, является ключевым фактором снижения уровня SP-A, обуславливающим выявленную нами ассоциацию. Другой возможный механизм, определяющий обратную связь между содержанием SP-A и высокой ОРДПА (7–9 алкогольных единиц), – инактивация белками легочного сурфактанта, в том числе SP-A, избыточного количества липополисахарида (эндотоксина), образующегося в организме при злоупотреблении алкоголем [19, 20].

Исследования влияния потребления алкоголя на белки сурфактанта SP-A и SP-D единичны и выполнены экспериментально. Так, на беременных овцах продемонстрировано, что длительное потребление высоких доз алкоголя прямо сопряжено с низким уровнем микро-РНК SP-A в эпителии дыхательных путей новорожденных ягнят, но не влияет на содержание микро-РНК Sp-D [1]. Нами выявлено, что при концентрации SP-A не более 921 пг/мл его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в обычной разовой дозе, равной 7–9 алкогольных единиц, составляет 68,7 %, а специфичность – 87,5 %, и этот уровень SP-A прямо сопряжен с ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц. Кроме этого установлено, что у мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, является фактором, прямо влияющим на наличие SP-A в крови в концентрации, не превышающей 921 пг/мл, независимо от пола и возраста. Таким образом, высокая ОРДПА определяет верхнюю границу уровня SP-A в крови 921 пг/мл, что является предпосылкой для снижения местного иммунитета не только в легких, но и в почках [21]. Вероятно, вы-

шеуказанные результаты отражают негативный эффект злоупотребления алкоголем на уровень SP-A крови, обусловленный его токсическим эффектом на легкие.

Выводы

Среди обследованных лиц в возрасте 45–69 лет (г. Новосибирск) у женщин уровень SP-A в крови выше, чем у мужчин, что, вероятно, связано с большим количеством курильщиков среди последних.

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет определена обратная ассоциация между содержанием SP-A и ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц, возможно, обусловленная окислительным стрессом и/или избыточным количеством липополисахарида (эндотоксина).

В общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет с помощью ROC-анализа установлено, что содержание SP-A является маркером приема алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц (площадь под ROC-кривой 71,2 %). При уровне SP-A крови, не превышающем 921 пг/мл, его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в обычной разовой дозе, равной 7–9 алкогольных единиц, составляет 68,7 %, специфичность – 87,5 %.

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, является независимым фактором, прямо влияющим на наличие SP-A в крови в концентрации, не превышающей 921 пг/мл (Exp (B) = 13,0; 95 % CI = 1,5; 111,0, $p = 0,019$).

В общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет, а также у мужчин выявлены обратные ассоциации между содержанием Sp-D и наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?».

Список литературы / References

1. Kaphalia L., Calhoun W.J. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicology Lett.* 2013;222(2):171–179. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.07.016
2. Downs C.A., Trac D., Brewer E.M., Brown L.A., Helms M.N. Chronic alcohol ingestion changes the landscape of the alveolar epithelium. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:470217. doi: 10.1155/2013/470217
3. Deng W., He J., Tang X.M., Li C.Y., Tong J., Qi D., Wang D.X. Alcohol inhibits alveolar fluid clearance through the epithelial sodium channel via the A2 adenosine receptor in acute lung injury. *Mol. Med. Rep.* 2021;24(4):725. doi: 10.3892/mmr.2021.12364

4. 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

5. 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

6. Bridges J.P., Davis H.W., Damodarasamy M., Kuroki Y., Howles G., Hui D.Y., McCormack F.X. Pulmonary surfactant proteins A and D are potent endogenous inhibitors of lipid peroxidation and oxidative cellular injury. *J. Biol. Chem.* 2000;275(49):38848–38855. doi: 10.1074/jbc.M005322200

7. Lazic T., Wyatt T.A., Matic M., Meyerholz D.K., Grubor B., Gallup J.M., Kersting K.W., Imerman P.M., Almeida-De-Macedo M., Ackermann M.R. Maternal alcohol ingestion reduces surfactant protein A expression by preterm fetal lung epithelia. *Alcohol.* 2007;41(5):347–355. doi: 10.1016/j.alcohol.2007.07.006

8. Clay S.W. Comparison of AUDIT and CAGE questionnaires in screening for alcohol use disorders in elderly primary care outpatients. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1997;97(10):588–592. doi: 10.7556/jaoa.1997.97.10.588

9. Liu Z., Chen S., Xu Y., Liu X., Xiong P., Fu Y. Surfactant protein A expression and distribution in human lung samples from smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease in China. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19118. doi: 10.1097/MD.00000000000019118

10. Yeligar S.M., Chen M.M., Kovacs E.J., Sisson J.H., Burnham E.L., Brown L.A. Alcohol and lung injury and immunity. *Alcohol.* 2016;55:51–59. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005

11. Price M.E., Case A.J., Pavlik J.A., deVasure J.M., Wyatt T.A., Zimmerman M.C., Sisson J.H. S-nitrosation of protein phosphatase 1 mediates alcohol-induced ciliary dysfunction. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9701. doi: 10.1038/s41598-018-27924-x

12. Yeligar S.M., Harris F.L., Brown L.A.S., Hart C.M. Pharmacological reversal of post-transcriptional alterations implicated in alcohol-induced alveolar macrophage dysfunction. *Alcohol.* 2023;106:30–43. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.10.003

13. Malherbe D.C., Messaoudi I. Transcriptional and epigenetic regulation of monocyte and macrophage dysfunction by chronic alcohol consumption. *Front. Immunol.* 2022;13:911951. doi: 10.3389/fimmu.2022.911951

14. Nissen C.G., Mosley D.D., Kharbanda K.K., Katafiasz D.M., Bailey K.L., Wyatt T.A. Malondialdehyde and oxidized low-density lipoprotein in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(4):1181–1186. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.100101

aldehyde acetaldehyde-adduction changes surfactant protein D structure and function. *Front. Immunol.* 2022;13:866795. doi: 10.3389/fimmu.2022.866795

14. Muralidharan A., Bauer C., Katafiasz D.M., Pham D., Oyewole O.O., Morwitzer M.J., Roy E., Bailey K.L., Reid S.P., Wyatt T.A. Malondialdehyde acetaldehyde adduction of surfactant protein D attenuates SARS-CoV-2 spike protein binding and virus neutralization. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2023;47(1):95–103. doi: 10.1111/acer.14974

15. Liangpunsakul S., Bennett R., Westerhold C., Ross R.A., Crabb D.W., Lai X., Witzmann F.A. Increasing serum pre-adipocyte factor-1 (Pref-1) correlates with decreased body fat, increased free fatty acids, and level of recent alcohol consumption in excessive alcohol drinkers. *Alcohol.* 2014;48(8):795–800. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.013

16. Jawed S., Mannan N., Qureshi M.A. Association of surfactant protein-D with obesity. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2016;28(3):489–492.

17. Kuzmenko A.I., Wu H., Wan S., McCormack F.X. Surfactant protein A is a principal and oxidation-sensi-

tive microbial permeabilizing factor in the alveolar lining fluid. *J. Biol. Chem.* 2005;280(27):25913–25919. doi: 10.1074/jbc.M411344200

18. Joshi P.C., Guidot D.M. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2007;292(4):813–823. doi: 10.1152/ajplung.00348.2006

19. Neuman M.G., Maor Y., Nanau R.M., Melzer E., Mell H., Opris M., Cohen L., Malnick S. Alcoholic liver disease: role of cytokines. *Biomolecules.* 2015;5(3):2023–2034. doi: 10.3390/biom5032023

20. Kolomaznik M., Nova Z., Calkovska A. Pulmonary surfactant and bacterial lipopolysaccharide: the interaction and its functional consequences. *Physiol. Res.* 2017;66(Suppl. 2):147–157. doi: 10.33549/physiolres.933672

21. King S.D., Chen S.Y. Recent progress on surfactant protein A: cellular function in lung and kidney disease development. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2020;319(2):316–320. doi: 10.1152/ajpcell.00195.2020

Сведения об авторах:

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

Косарев Илья Александрович, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru

Дадашова Назлы Фархад-кызы, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru

Лапицкая Яна Константиновна, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: y.lapitskaya@g.nsu.ru

Information about the authors:

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

Ilya A. Kosarev, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru

Nazly F. Dadashova, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru

Yana K. Lapitskaya, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: y.lapitskaya@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 21.04.2023

После доработки 15.05.2023

Принята к публикации 25.05.2023

Received 21.04.2023

Revision received 15.05.2023

Accepted 25.05.2023