

УДК 612.24[(617.51-001-06:616.89-008.441.12):613.81]:616-092.4

DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-104-109

НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ И ЕГО СОЧЕТАНИИ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

М.А.Уракова

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить негасообменные функции лёгких при алкоголизме и его сочетании с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в эксперименте. **Материалы и методы.** Опыты проведены на 107 половозрелых крысах-самцах. У животных первой группы моделировали алкоголизм путём замены питьевой воды на 20% раствор этанола в течение 20 недель. Крысам второй группы сочетали моделирование алкоголизма и ЧМТ лёгкой степени тяжести. ЧМТ моделировали путем «свободного падения груза» массой 175 г с высоты 30 см. Контролем служили интактные животные. **Результаты.** Алкоголизм приводил к понижению общего количества альвеолярных фосфолипидов с изменением их фракционного состава, что вызывало ухудшение поверхностной активности лёгких, снижалась поглотительная активность альвеолярных макрофагов, наблюдалось увеличение количества общей жидкости и кровенаполнения лёгких на фоне повышения содержания NO в артериальной и венозной крови. Сочетание длительного приёма этанола и ЧМТ вызывало увеличение общих фосфолипидов сурфактанта, однако низкий уровень фосфатидилхолина в его составе способствовал повышению поверхностного натяжения лёгких. Степень изменений фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и водного баланса лёгких, выявленная при приёме этанола, усиливалась в условиях дополнительного травматического повреждения мозга. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе липидного и водного обмена лёгких, дисфункции лёгочного эндотелия, снижении активности альвеолярных макрофагов при алкоголизме и его сочетании с ЧМТ.

Ключевые слова: алкоголизм, черепно-мозговая травма, сурфактант и водный обмен лёгких, альвеолярные макрофаги.

NON-GAS EXCHANGE LUNG FUNCTIONS IN EXPERIMENTAL ALCOHOL ADDICTION AND ITS COMBINATION WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

M.A.Urakova

Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov Str., Izhevsk, 426034, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To investigate non-gas exchange functions of the lungs in alcohol addiction and its combination with traumatic brain injury (TBI). **Materials and methods.** Experiments were conducted in 107 adult male rats. In animals of the first group the alcohol addiction was simulated by substitution of water for 20% ethanol solution during 20 weeks. In rats of the second group simulation of alcohol addiction and mild TBI were combined. TBI was modeled by weight-drop of 175 g from 30 cm level method. Intact animals were assumed as reference. **Results.** Alcohol addiction resulted to a decrease of the total number of alveolar phospholipids with change of their fractional composition that leads to aggravation of lung surface activity; alveolar macrophages absorbing activity was deteriorated and increase of total fluid and lung blood filling was observed in the setting of arterial and venous blood NO level increase. Combination of prolonged ethanol intake and TBI caused to the increase of total surfactant phospholipids; however, low phosphatidylcholine level in its composition promoted increase of lung surface tension. The grade of changes of alveolar macrophages phagocytes activity and lung water balance revealed after ethanol intake was increased in the setting of additional TBI. **Conclusion.**

Контактная информация

Мария Анатольевна Уракова, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Maria A. Urakova, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov Str., Izhevsk, 426034, Russian Federation. E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Для цитирования:

Уракова М.А. Негасообменные функции лёгких при экспериментальном алкоголизме и его сочетании с черепно-мозговой травмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С.104–109. DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-104-109

For citation:

Urakova M.I. Non-gas exchange lung functions in experimental alcohol addiction and its combination with traumatic brain injury. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):104–109 (in Russian). DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-104-109

The obtained results provide evidences of imbalance of lipid and water lung metabolism, lung endothelium dysfunction, decrease of alveolar macrophages activity in alcohol addiction and its combination with TBI.

Key words: alcohol addiction, traumatic brain injury, surfactant and water lung metabolism, alveolar macrophages.

К настоящему времени алкоголизм является одной из самых актуальных медико-социальных проблем. В клинических исследованиях обнаружено повреждающее действие алкоголя на дыхательную систему, способствующее высокой частоте развития этанол-индуцированных пневмоний [1]. Изучение риска появления острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с септическим шоком выявило его зависимость от приёма алкоголя и обнаружило двукратное увеличение поражения лёгких у лиц, длительно употреблявших этанол по сравнению с данными у пациентов без алкоголизма [2]. Важно отметить, что алкогольное опьянение усиливает частоту возникновения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [3], однако при этом патология дыхательной системы при сочетании алкоголизма и ЧМТ изучена недостаточно.

Целью нашего исследования стало изучение нереспираторных функций лёгких при моделировании алкоголизма и его сочетания с ЧМТ.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 107 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220-270 г. Опыты проводились с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии (протокол №524 от 22.11.2016 г.). Для моделирования алкоголизма животным 1 группы ($n=56$) в течение 20 недель заменяли питьевую воду в поилках на 20% раствор этанола с учётом ежедневной выпитой дозы более 5 мг/кг веса [4]. Животным 2 группы воспроизводили алкоголизм по методике, описанной выше, и спустя 20 недель у этанол-зависимых крыс ($n=32$) моделировали ЧМТ легкой степени тяжести. Травматическое воздействие на мозг осуществляли под этиминаловым наркозом (30 мг/кг) путем «свободного падения груза» массой 175 г с высоты 30 см [5]. Контролем служили интактные животные ($n=35$).

Спустя 20 недель у животных под этиминаловым наркозом (30 мг/кг) забирали бронхоальвеолярные смывы (БАС) посредством трехкратного лаважа бронхоальвеолярного дерева 0,9% раствором NaCl. В смывах исследовали содержание фосфолипидов, их фракционный состав [6]. Поверхностную активность сурфактанта лёгких изучали путём измерения статического, минимального и максимального поверхностного натяжения (ПН) БАС по методу Ленгмюра-Вильгельми [7]. В тефлоновой кювете с подвижным барьером после 30-минутной экспозиции регистрировали статическое ПН смывов, при уменьшении площади поверхностной пленки смывов до 20% – минимальное ПН, при растяжении до 100% – максимальное ПН. Из кле-

точной взвеси, полученной после центрифугирования БАС, готовили мазки методом окраски по Романовскому-Гимзе, в которых подсчитывали эндопульмональную цитограмму (микроскоп ЛОМО, иммерсионный объектив 90х). Оценивали функциональную активность клеточных факторов врожденного иммунитета лёгких путём подсчёта фагоцитарного индекса (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток, и фагоцитарного числа (ФЧ) – среднее число объектов фагоцитоза (дрожжей), поглощенное одной клеткой спустя 30 и 60 минут инкубации. При сопоставлении фагоцитарного числа 30-минутной и 120-минутной инкубации подсчитывали индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) = $\text{ФЧ } 30 / \text{ФЧ } 120$. В эти же сроки изучали содержание NO [8] в артериальной (арт) и венозной (вен) крови, взятой из левого и правого желудочков сердца крысы, соответственно. На гемокоагулометре CGL2110 (Solar, Беларусь) оценивали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (АЧТВ-тест, диагностикум НПО «Ренам», Москва) и протромбиновое время (ПВ) (Тромбопластин, Диагем-П, диагностикум НПО «Ренам», Москва) в артериальной и венозной крови. По массе влажных и высушенных легких, а также по уровню гемоглобина в крови и гемогенате легочной ткани, определяемых гемоглобин-цианидным методом (Био-Ла-Тест, Erba Lachema, Чехия), рассчитывали количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости и кровенаполнение легких [9].

Обработка статистических данных выполнена на основе пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 22. Проверку гипотезы о нормальности распределения исходных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. После подтверждения нормальности распределения уровень статистической значимости различий изучаемых параметров между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Для изучения наличия или отсутствия корреляционной связи использовали коэффициент Пирсона (r_p).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведённых исследований было выявлено, что длительный приём этанола вызывал снижение общего количества фосфолипидов сурфактанта, тогда как сочетание алкоголизма с ЧМТ сопровождалось их уменьшением (табл. 1). При этом сравнительное изучение фосфолипидного спектра альвеолярных фосфолипидов при алкоголизме и сочетании алкоголизма и ЧМТ показало ряд однонаправленных изменений фракций сурфактанта: уменьшалось количество фосфатидилхолина и возрастал уровень лизофосфатидил-

холина, данные изменения вызывали ухудшение поверхностной активности лёгких, что отражалось в повышении статического, минимального и максимального поверхностного натяжения БАС (табл. 1). С результатами нашей работы согласуются литературные данные о роли данных фракций фосфолипидов сурфактанта в создании поверхностного натяжения лёгких. В частности, продемонстрировано, что фосфатидилхолин составляет до 70-80% от общего количества фосфолипидов сурфактанта и определяет его активное поверхностное действие [10]. Лизофосфатидилхолин, напротив, обладает детергентным действием на сурфактантный выстилающий комплекс и ухудшает его поверхностную активность [10].

Было выявлено, что сочетание алкоголизма и ЧМТ увеличивало количество фосфатидной кислоты, в то время как алкоголизм не влиял на её содержание (табл. 1). Помимо этого наблюдались сильные положительные корреляционные связи между уровнем фосфатидной кислоты и общими фосфолипидами в контроле ($r_p=0,721$; $p<0,01$) и во 2 группе ($r_p=0,711$; $p<0,01$). Учитывая изложенное выше, а также литературные данные о том, что фосфатидная кислота играет центральную роль в метаболизме фосфолипидов сурфактанта и является основным источником их синтеза [10], можно предположить, что увеличение общих фосфолипидов сурфактанта при сочетании алкоголизма и ЧМТ могло быть связано с повышением этой фракции.

К настоящему времени продемонстрировано регулирующее влияние эндотелия лёгких на коагуляционный потенциал крови посредством синтеза факторов свёртывающей и противосвёртывающей систем, которое проявляется гипокоагуляционной направленностью артериальной крови по сравнению с венозной [11]. Вместе с тем установлено изменение гипокоагуляционной активности эндотелия малого круга кровообращения при сосудистом поражении головного мозга [12], поэтому нам представлялось интересным рассмотреть изменение данной функции лёгких при алкоголизме и его сочетании с ЧМТ. В опытах у контрольных животных было выявлено удлинение тромбoplastинового и протромбинового времени крови «после лёгких» в отличие от аналогичных параметров крови «до лёгких» (табл. 1). Длительный приём этанола устранял разницу между коагуляционными показателями (АЧТВ, ПВ) артериальной и венозной крови (табл. 1). При этом у животных с алкоголизмом коэффициенты АЧТВ арт/вен и ПВ арт/вен понижались по сравнению с контрольными величинами и имели значения, близкие к 1 (табл. 1), что могло свидетельствовать об отсутствии влияния эндотелия лёгких на коагуляционный потенциал артериальной крови.

Интересно отметить, что изучаемые показатели коагуляционного гемостаза при сочетании этаноловой интоксикации и ЧМТ не имели отличий от контрольных величин (табл. 1).

Изучение факторов врожденного иммунитета лёг-

ких выявило изменение клеточного состава БАС: как в первой, так и во второй сериях исследования уменьшалась доля лимфоцитов и повышалось содержание макрофагов и нейтрофилов (табл. 1). Длительный приём этанола вызывал уменьшение числа альвеолярных макрофагов, участвующих в фагоцитозе как при 30 минутах инкубации ($23,10\pm1,36$ против $32,24\pm2,05\%$ в контроле, $p<0,01$), так и при 120 минутах инкубации ($45,30\pm1,63$ вместо $65,52\pm2,25\%$ в контрольной группе, $p<0,01$). Одновременно наблюдалось снижение поглощения клетками чужеродных объектов при 30 минутах (до $0,90\pm0,10$ против $1,80\pm0,05$ усл. ед. у интактных животных, $p<0,01$) и при 120 минутах инкубации (до $1,20\pm0,09$ вместо $1,56\pm0,06$ усл. ед. в контроле, $p<0,01$). Индекс завершенности процессов фагоцитоза был равен $0,95\pm0,02$ усл. ед. у животных с алкоголизмом, что отражало его несостоятельность, против $1,19\pm0,02$ усл. ед. в контрольных величинах ($p<0,01$).

Известно, что этанол способствует развитию оксидативного стресса в лёгких, который характеризуется усилением активности НАДФ-оксидаз, а также снижением Nrf2-сигнализации в альвеолярных макрофагах, сопровождающейся низкой экспрессией генов, участвующих в восстановлении окислительно-восстановительного потенциала клеток [13].

Стоит отметить, что в наших экспериментах степень снижения функциональной активности альвеолярных макрофагов возрастала в условиях дополнительного травматического воздействия: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза были ниже как контрольных величин, так и показателей при алкоголизме (рис.). Полученные результаты согласуются с данными клинических исследований, показавших увеличение числа пневмоний у пациентов с травмами мозга при хроническом употреблении алкоголя [14].

Исследование водного баланса показало, что длительный приём этанола сопровождался гипергидратацией лёгких за счёт увеличения количества общей и экстравазкулярной жидкости органа (табл. 2).

Можно предположить, что приём этанола увеличивает проницаемость альвеолярного эпителия, что predisposes к развитию лёгочного отёка. Так, было обнаружено пятикратное повышение количества радиоактивно-меченого альбумина в просвете воздухоносных путей при длительной этаноловой интоксикации у крыс [15]. Сочетание этаноловой интоксикации и ЧМТ усиливало степень гидратации лёгочной ткани, выявленной при длительном приёме этанола, что не исключает вовлечение центральных дисрегуляторных влияний, способствующих усилению отёка лёгких. По мнению J. Finsterer (2019) развитие нейрогенного отёка лёгких при повреждении мозга является закономерным явлением [16]. В частности, было обнаружено повышение общей жидкости лёгких при сосудистом поражении головного мозга [17]. Несмотря на однотипные изменения водного баланса, ал-

коголизм вызывал повышение кровенаполнения лёгких в условиях высокого уровня NO артериальной и венозной крови, в то время как сочетание приёма этанола и ЧМТ характеризовалось лёгочной гипоперфузией на

фоне низкого содержания NO в артериальном и системном кровотоке (табл. 2). При этом соотношение NO арт/вен было снижено по сравнению с контролем в обеих сериях исследования.

Таблица 1
Нереспираторные функции лёгких при алкоголизме и сочетании алкоголизма и ЧМТ (M±m)

Показатели		Контроль (n=35)	Длительный приём этанола (n=40)	Сочетание приёма этанола с ЧМТ (n=32)
Фосфолипиды, мкмоль/г, в том числе:		49,50±5,72	30,27±2,69**	68,11±4,45*##
фосфатидилхолин		33,59±4,13	14,83±2,50***	19,07±0,44**
лизофосфатидилхолин		1,60±0,30	3,66±0,21**	9,69±2,63***#
сфингомиелин		3,59±0,59	2,03±0,22*	5,06±0,42*##
фосфатидилсерин		2,59±0,37	1,24±0,12**	3,20±0,29*##
фосфатидилэтаноламин		4,41±0,55	6,27±0,27**	11,72±0,53***##
фосфатидная кислота		2,04±0,36	1,76±0,27	14,40±0,56***##
фосфатидилинозитол		1,95±0,47	0,61±0,15*	2,67±0,25*##
Фосфатидилхолин/Лизофосфатидилхолин, усл. ед.		21,39±0,57	4,22±0,33***	2,08±0,18***##
Поверхностное натяжение, мН/м	статическое	29,83±0,16	35,61±0,28***	34,75±0,68***
	минимальное	18,92±0,15	24,55±0,18***	23,97±0,74***
	максимальное	39,71±0,24	45,64±0,37***	43,97±0,96***
Клеточный состав БАС, %	макрофаги	56,80±2,50	71,20±1,40***	72,07±3,07***
	лимфоциты	41,20±2,55	24,80±1,20***	24,13±1,53***
	нейтрофилы	2,00±0,05	4,00 ±0,13***	3,80±0,24***
АЧТВ, с	арт. крови	35,20±0,70	34,20±0,33	33,93±0,90
	вен. крови	27,96±0,51^^^	36,33±0,50***	25,60±1,18^^^##
АЧТВ арт/вен, усл. ед.		1,28±0,4	0,95±0,02***	1,33±0,09*##
ПВ, с	арт. крови	21,16±0,50	23,60±0,41***	19,73±0,90*##
	вен. крови	15,68±0,40^^^	22,67±0,43***	15,07±0,32^^^##
ПВ арт/вен, усл. ед.		1,38±0,05	1,05±0,02***	1,32±0,07*##

Примечание: * – статистически значимые отличия от контроля; # – статистически значимые отличия между экспериментальными группами; ^ – статистически значимые отличия между артериальной и венозной кровью; здесь и далее в рисунке и таблице: один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

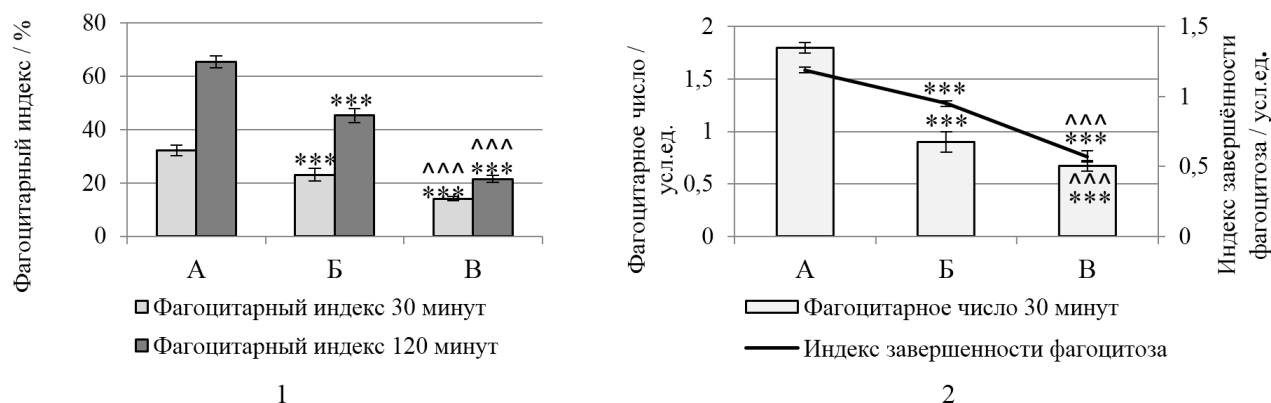


Рис. Показатели функциональной активности альвеолярных макрофагов при алкоголизме и его сочетании с ЧМТ; 1) – фагоцитарный индекс; 2) – фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза. А – контроль; Б – алкоголизм; В – сочетание алкоголизма с ЧМТ. * – статистически значимые отличия от контроля; ^ – статистически значимые отличия между экспериментальными группами.

Таблица 2

Водный баланс лёгких и NO крови при алкоголизме и сочетании алкоголизма и ЧМТ (M±m)

Показатели		Контроль (n=35)	Длительный приём этаноло (n=40)	Сочетание приёма этаноло с ЧМТ (n=32)
NO, мкмоль/л	арт. крови	48,30±1,29	62,90±1,62***	27,37±0,61***##
	вен. крови	32,40 ±1,30	56,80±0,97***	23,40±0,39***##
NO арт/вен, усл. ед.		1,51±0,09	1,18±0,03**	1,17±0,04**
ОЖЛ, % к m сердца		103,23±4,01	139,66±4,74***	161,10±5,52***##
ЭЖЛ, % к m сердца		93,44±3,90	121,34±4,71***	155,56±4,71***##
Кровенаполнение, % к m сердца		11,66±0,42	18,51±1,50***	7,02±0,51***##

Примечание: * – статистически значимые отличия от контроля; # – статистически значимые отличия между экспериментальными группами.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что алкоголизм и сочетание приёма этанола с ЧМТ вызывают нарушение фосфолипидного состава и функциональных свойств сурфактанта. При этом алкоголизм сопровождается снижением гемостаз-регулирующей активности лёгких. ЧМТ усиливает нарушения водного баланса и врожденного иммунитета лёгких, выявленные при алкоголизме.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

- Iranpour A., Nakhaee N. A Review of Alcohol-Related Harms: A Recent Update // Addict. Health. 2019. Vol.11, №2. P.129–137. doi: 10.22122/ahj.v11i2.225
- Wood C., Kataria V., Modrykamien A. M. The acute respiratory distress syndrome // Proc. (Bay. Univ. Med. Cent.). 2020. Vol.33, №3. P.357–365. doi: 10.1080/08998280.2020.1764817
- Albrecht J.S., Afshar M., Stein D.M., Smith G.S. Association of Alcohol with Mortality after Traumatic Brain Injury // Am. J. Epidemiol. 2018. Vol.187, №2. P.233–241. doi: 10.1093/aje/kwx254
- Nunes P.T., Vedder L.C., Deak T., Savage L.M. A Pivotal Role for Thiamine Deficiency in the Expression of Neuroinflammation Markers in Models of Alcohol-Related Brain Damage // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2019. Vol.43, №3. P.425–438. doi: 10.1111/acer.13946
- Kim H.J., Han S.J. A simple rat model of mild traumatic brain injury: a device to reproduce anatomical and neurological changes of mild traumatic brain injury // PeerJ. 2017. Vol.5. e2818. doi: 10.7717/peerj.2818
- Ishikawa M., Maekawa K., Saito K., Senoo Y., Urata M., Murayama M., Tajima Y., Kumagai Y., Saito Y. Plasma and Serum Lipidomics of Healthy White Adults Shows Characteristic Profiles by Subjects' Gender and Age // PLoS One. 2014. Vol.9, №3. e91806. doi: 10.1371/journal.pone.0091806
- Chen Z., Zhong M., Luo Y., Deng L., Hu Z., Song Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques // Respir. Res. 2019. Vol.20, №1. Article number: 274. doi: 10.1186/s12931-019-1229-1
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. Лабораторная медицина. 2005. №7. С.19–21.
- Уракова М.А., Брындина И.Г. Водный баланс лёгких и оксид азота крови при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т.60, №3. С.18–22.
- Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology // Ann. Anat. 2016. Vol.208. P.146–150. doi: 10.1016/j.aanat.2016.08.003
- Przysinda A., Feng W., Li G. Diversity of Organism-Wide and Organ-Specific Endothelial Cells // Curr. Cardiol. Rep. 2020. Vol.22, №4. Article number: 19. doi: 10.1007/s11886-020-1275-9
- Уракова М.А. Изменение коагуляционной активности лёгких при внутрижелудочковом кровоизлиянии и ишемии головного мозга// Гематология и трансфузиология. 2014. Т.59, №1-1S. С.125.
- Yeligar S.M., Chen M.M., Kovacs E. J., Sisson J.H., Burnham E.L., Brown L.A.S. Alcohol and Lung Injury and Immunity // Alcohol. 2016. Vol.55. P.51–59. doi: 10.1016/j.alcohol. 2016.08.005

14. Jurkovich G.J., Rivara F.P., Gurney J.G., Fligner C., Ries R., Mueller B.A., Copass M. The effect of acute alcohol intoxication and chronic alcohol abuse on outcome from trauma // *JAMA*. 1993. Vol.270, №1. P.51–56.
15. Guidot D.M., Modelska K., Lois M., Jain L., Moss I.M., Pittet J. F., Brown L.A. Ethanol ingestion via glutathione depletion impairs alveolar epithelial barrier function in rats // *Am. J. Physiol.* 2000. Vol.279, №1. P.127–135. doi: 10.1152/ajplung.2000.279.1.L127
16. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema // *Eur. Neurol.* 2019. Vol.81, №(1-2). P.94–102. doi: 10.1159/000500139
17. Urakova M.A., Bryndina I.G. Surfactant in the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerve// *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016. Vol.46, №6. P.639–643.

REFERENCES

1. Iranpour A., Nakhaee N. A Review of Alcohol-Related Harms: A Recent Update. *Addict. Health*. 2019; 11(2):129–137. doi: 10.22122/ahj.v11i2.225
2. Wood C., Kataria V., Modrykamien A.M. The acute respiratory distress syndrome. *Proc. (Bay. Univ. Med. Cent.)* 2020; 33(3):357–365. doi: 10.1080/08998280.2020.1764817
3. Albrecht J. S., Afshar M., Stein D. M., Smith G.S. Association of Alcohol with Mortality after Traumatic Brain Injury. *Am. J. Epidemiol.* 2018; 187(2): 233–241. doi: 10.1093/aje/kwx254
4. Nunes P.T., Vedder L.C., Deak T., Savage L.M. A Pivotal Role for Thiamine Deficiency in the Expression of Neuroinflammation Markers in Models of Alcohol-Related Brain Damage. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019; 43(3):425–438.
5. Kim H.J., Han S.J. A simple rat model of mild traumatic brain injury: a device to reproduce anatomical and neurological changes of mild traumatic brain injury. *PeerJ* 2017; 5:e2818. doi: 10.7717/peerj.2818
6. Ishikawa M., Maekawa K., Saito K., Senoo Y., Urata M., Murayama M., Tajima Y., Kumagai Y., Saito Y. Plasma and Serum Lipidomics of Healthy White Adults Shows Characteristic Profiles by Subjects' Gender and Age. *PLoS One* 2014; 9(3):e91806. doi: 10.1371/journal.pone.0091806
7. Chen Z., Zhong M., Luo Y., Deng L., Hu Z., Song Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques. *Respir. Res.* 2019; 20(1):274.
8. Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. Nitric oxide: role in the regulation of biological functions, methods of determination in human blood. *Laboratornaya meditsina* 2005; (7):19–21 (in Russian).
9. Urakova M.A., Bryndina I.G. Water balance of lung and nitrogen oxide in blood at experimental autoimmune encephalomyelitis after capsaicin blockade of vagus nerve. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2016; 60(3):18–22 (in Russian).
10. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann. Anat.* 2016; 208:146–150. doi: 10.1016/j.aanat.2016.08.003
11. Przsinda A., Feng W., Li G. Diversity of Organism-Wide and Organ-Specific Endothelial Cells. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22(4):19. doi: 10.1007/s11886-020-1275-9
12. Urakova M.A. Changes in the coagulation activity of the lungs with intraventricular hemorrhage and cerebral ischemia. *Gematologiya i transfuziologiya* 2014; 59(1-1S):125 (in Russian).
13. Yeligar S.M., Chen M.M., Kovacs E. J., Sisson J.H., Burnham E.L., Brown L.A.S. Alcohol and Lung Injury and Immunity. *Alcohol* 2016; 55:51–59. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005
14. Jurkovich G.J., Rivara F.P., Gurney J.G., Fligner C., Ries R., Mueller B.A., Copass M. The effect of acute alcohol intoxication and chronic alcohol abuse on outcome from trauma. *JAMA* 1993; 270(1):51–56.
15. Guidot D.M., Modelska K., Lois M., Jain L., Moss I.M., Pittet J.F., Brown L.A. Ethanol ingestion via glutathione depletion impairs alveolar epithelial barrier function in rats. *Am. J. Physiol.* 2000; 279(1):127–135.
16. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema. *Eur. Neurol.* 2019; 81(1-2):94–102.
17. Urakova M.A., Bryndina I.G. Surfactant in the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerve. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2016; 46(6):639–643.

Информация об авторе:

Мария Анатольевна Уракова, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Author information:

Maria A. Urakova, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy; e-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Поступила 19.10.2020
Принята к печати 10.11.2020

Received October 19, 2020
Accepted November 10, 2020