

Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде

А.Ю. Марьянн^{1, 2}, А.Н. Карачева¹ ✉, М.А. Рашидова¹, В.И. Бахтаирова³, А.Б. Ильина⁴

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Россия, г. Иркутск

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Иркутск

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Иркутск

⁴ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; Россия, г. Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Проанализировать методы лабораторной диагностики, подтверждающие факт однократного и/или хронического употребления алкоголя, детектируемого в течение 28 сут после последнего приема алкоголя, и возможности применения наиболее эффективных методов в скрининге употребления алкоголя беременными и женщинами репродуктивного возраста.

Основные положения. Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы с применением ключевых слов: фетальный алкогольный синдром, фетальное расстройство алкогольного спектра, беременность, биомаркеры употребления алкоголя, фосфатидилэтанол, анализ крови. Обзор составлен по базам данных: Scopus, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, ПИНЦ и др. Материал собран на основе данных обзорных статей, отбор проведен в зависимости от научной ценности, с формированием окончательного списка литературы по релевантности проанализированного материала.

В настоящий обзор было включено 35 статей (36,4% от общего числа найденных записей). Все включенные записи были оригинальными статьями, из которых было 15 проспективных когортных исследований, 20 наблюдательно-описательных исследований. В исследованиях анализировали уровень фосфатидилэтанола (PEth) и другие биомаркеры в крови новорожденных в неонатальной крови и у беременных женщин. В 80% включенных статьях PEth оказался более чувствительным методом диагностики, чем другие биомаркеры употребления алкоголя.

Заключение. Беременные женщины, как правило, занижают информацию о своем употреблении алкоголя, что порождает потребность в чувствительных и специфичных биомаркерах. Исследования показывают, что PEth обладает высокой специфичностью в диагностике употребления алкоголя и предоставляет возможность определения факта употребления алкоголя в пренатальном периоде у беременных и в крови новорожденного. Накопленные данные позволяют считать определение PEth в крови перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя как в малых, так и больших дозах, а также хронической алкогольной интоксикации. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение чувствительности, специфичности, пороговых значений PEth при различных режимах употребления спиртных напитков и алкоголизации.

Ключевые слова: алкоголь, беременность, биомаркеры употребления алкоголя, фосфатидилэтанол, биохимические методы, анализ крови.

Для цитирования: Марьянн А.Ю., Карачева А.Н., Рашидова М.А., Бахтаирова В.И., Ильина А.Б. Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде. Доктор.Ру. 2024;23(2):38–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-38-43

Perspectives in Using of Laboratory Biomarkers in Diagnostics of Alcohol Use in the Prenatal Period

A.Yu. Marianian^{1, 2}, A.N. Karacheva¹ ✉, M.A. Rashidova¹, V.I. Bakhtairova³, A.B. Ilyina⁴

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 16 Timiryazeva Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education»; 100 Yubileyniy Distr., Irkutsk, Russian Federation 664049

³ Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

⁴ City Ivano-Matreninsk Children's Clinical Hospital; 57 Sovetskaya Str., Irkutsk, Russian Federation 664009

ABSTRACT

Aim. To analyze laboratory diagnostic methods confirming the fact of alcohol consumption in order to determine the possibility of using the most effective methods in screening for the detection of alcohol in the blood of women of reproductive age and pregnant women.

Key points. The analysis of domestic and foreign scientific literature was carried out using the keywords: fetal alcohol syndrome, fetal alcohol spectrum disorder, pregnancy, biomarkers of alcohol consumption, phosphatidylethanol, blood test. The review was compiled according to the databases: Scopus, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, RSCI, etc. The material was collected on the basis of the literature data of review articles, the selection was carried out depending on the scientific value, with the formation of the final list of references according to the relevance of the analyzed material.

✉ Карачева Анастасия Николаевна / Karacheva, A.N. — E-mail: kalkova_nastya@mail.ru

This review included 35 articles (36.4% of the total number of records found). All entries included were original articles, of which there were 15 prospective cohort studies, 20 observational-descriptive studies. The studies analyzed phosphatidylethanol (PEth), and other biomarkers in newborn blood in neonatal blood and in pregnant women. In 80% of the included articles, PEth was found to be a more sensitive diagnostic tool than other biomarkers of alcohol use.

Conclusion. Pregnant women tend to underreport their alcohol use, which creates a need for sensitive and specific biomarkers. Studies show that PEth has a high specificity in the diagnosis of alcohol use and provides the ability to determine the fact of alcohol consumption in the prenatal period in pregnant women and in the blood of a newborn. In general, the accumulated data allow us to consider the determination of PEth in the blood as a promising marker of episodic alcohol use, both in small and large doses, as well as chronic alcohol intoxication. An urgent task for further research is to study the sensitivity, specificity, threshold values of PEth for various regimens of alcohol consumption and alcoholization.

Keywords: alcohol, pregnancy, alcohol use biomarkers, phosphatidylethanol, biochemical methods, blood test.

For citation: Marianian A.Yu., Karacheva A.N., Rashidova M.A., Bakhtairova V.I., Ilyina A.B. Perspectives in using of laboratory biomarkers in diagnostics of alcohol use in the prenatal period. Doctor.Ru. 2024;23(2):38–43. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-38-43

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире, включая Россию, одной из крайне древних разрушительных привычек в мировой истории является чрезмерное злоупотребление алкоголем. Тяжесть алкогольной ситуации в России определяется не только уровнем, но и характером потребления: преобладанием крепких спиртных напитков, единократным употреблением больших количеств алкоголя и пренебрежением закуской.

Один из результатов такого положения — зависимость общей смертности от потребления алкоголя. Расчет «алкогольных» потерь страны показывает, что почти 30% смертей мужчин и 17% смертей женщин связаны со спиртным. Это значит, что в России почти 1/3 мужчин и 1/5 женщин умирают на несколько лет раньше отведенного им срока в связи с употреблением алкоголя.

Большой диапазон всевозможных повреждений организму наносит как острое, так и хроническое отравление алкоголем. Злоупотребление алкоголем приводит к множеству общественных проблем, которые касаются людей, не употребляющих алкоголь: учащение конфликтов, экономические трудности, разрушение семейных ценностей [1].

Одной из актуальнейших проблем современного общества является употребление алкоголя женщиной в пренатальном периоде. Исследования показывают, что алкоголь даже небольшой крепости и в малых дозах может нанести вред плоду [2–4]. Негативное воздействие алкоголя на плод характеризуется развитием множества механизмов: окислительного стресса, апоптоза, модуляции экспрессии генов и нарушения миграции нейронов [5, 6]. Алкоголь влияет на систему перекисного окисления липидов, которая важна для обеспечения клеток энергией. При употреблении алкоголь разлагается в организме на ацетальдегид, который может повредить мембраны клеток и привести к образованию свободных радикалов. Свободные радикалы повреждают молекулы липидов, вызывая их окисление и образование перекисных соединений. Это вызывает повреждение клеток и тканей, а также способствует развитию различных заболеваний [7, 8]. Поэтому изучение проблемы употребления алкоголя беременными женщинами сохраняет свою актуальность и требует неотложного решения [9].

Цель обзора: проанализировать методы лабораторной диагностики, подтверждающие факт однократного и/или хронического употребления алкоголя, детектируемого в течение 28 сут после последнего приема алкоголя, и возможности наиболее эффективных методов в скрининге употребления алкоголя беременными и женщинами репродуктивного возраста.

Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по ключевым словам: фетальный алкогольный синдром, фетальное расстройство алкогольного спектра, бе-

ременность, биомаркеры употребления и злоупотребления алкоголем, в том числе в пренатальном периоде, фосфатидилэтанол (PEth), анализ крови. Обзор составлен по базам данных: PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane, eLibrary, CyberLeninka, РИНЦ и др. Материал собран из списков литературы обзорных статей в соответствии с рекомендациями PRISMA за последние 7 лет (с 2017 по 2023 г.). Отбор статей был проведен в зависимости от научной ценности, с формированием окончательного списка литературы по релевантности проанализированного материала. В обзор были включены полные тексты статей на английском и русском языках; интервью и тезисы были исключены.

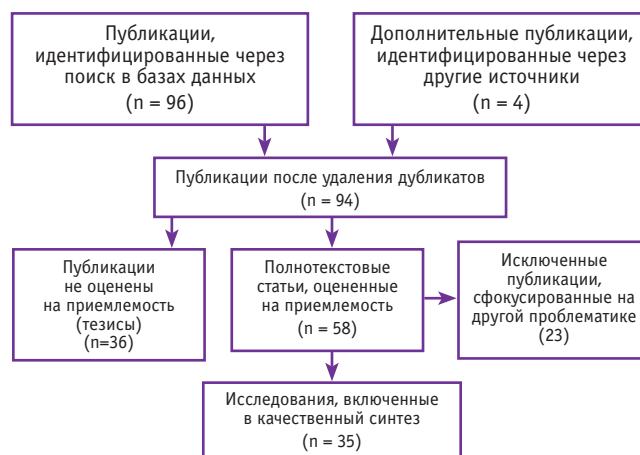
В настоящий обзор было включено 35 статей (36,4% от общего числа найденных записей; рис. 1). Все включенные записи были оригинальными статьями, из них 15 проспективных когортных исследований, 20 наблюдательно-описательных исследований. В исследованиях анализировали PEth и другие биомаркеры в крови новорожденных в неонатальной крови и у беременных женщин. В 80% включенных статьях PEth оказался более чувствительным методом диагностики, чем другие биомаркеры употребления алкоголя.

МЕТАБОЛИЗМ ЭТАНОЛА

В организме 90% введенного спирта метаболизируется до CO₂ и воды. В печени происходит окисление спирта со скоростью 10 мл/ч. При длительном применении спирта может наблюдаться индукция ферментов метаболизма этанола в печени, при которой скорость инактивации этанола возрастает. Неизменный спирт выделяется легкими, почками и потовыми железами.

Рис. 1. Схема отбора публикаций

Fig. 1. Publication selection scheme



Этанол метаболизируется до ацетальдегида двумя основными путями. Алкогольдегидрогеназный путь включается, когда концентрация алкоголя в крови достигает 1–5 ммоль/л. При превышении этого уровня алкоголь метаболизируется микросомальной системой цитохрома P450, функционирующей при участии НАДФН и O₂. При хроническом алкоголизме эта система становится более активной. Этим, вероятно, объясняется ускорение метаболических превращений этанола, о чем говорит повышение содержания в крови как ацетальдегида, так и ацетата.

Последующее окисление ацетальдегида катализируется алькогольдегидрогеназой. Продуктом реакции является уксусная кислота, которая далее превращается в ацетил-КоА при участии ацетил-КоА-синтетазы, HSKoA (кофермент А) и АТФ. Затем ацетильный остаток включается в цитратный цикл или используется для синтеза жирных кислот, жиров и холестерина.

Постановка диагноза и выбор правильной стратегии требуют точного знания о количестве и частоте употребляемого человеком алкоголя. Для этого проводится анкетирование пациентов, используются опросники AUDIT, TOKO, TWEAK, позволяющие выявить группы риска среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, с учетом самооценки наблюдаемого человека. Однако информация, полученная таким путем, подвержена субъективизму, т. к. человек зачастую может вносить заведомо ложные данные. Для получения более объективной картины используются биомаркеры, которые более точно указывают на потребление алкоголя человеком. В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению прямого биомаркера этанола — PEth с целью получения объективной картины употребления алкоголя. Из-за большого периода полувыведения при употреблении алкоголя он накапливается в крови. В таком случае появляется возможность его детектирования в течение 28 сут после последнего приема [10].

Маркеры можно разделить на две группы: прямые и непрямые. Следует отметить, что отличаются биомаркеры между собой механизмами их патологического повышения, которые во многом определяют их аналитическую специфичность; дозой алкоголя и продолжительностью его употребления, требующихся для повышения концентрации биомаркера; периодом полураспада в организме человека [1]. Кроме того, при хроническом злоупотреблении алкоголя могут меняться биохимические показатели крови: уровень мочевой кислоты, активность ферментов, содержание триглицеридов в сыворотке.

К непрямым биомаркерам относятся ферменты: гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), карбогидратдефицитный трансферрин (CDT).

Метаболиты этанола, такие как этилглюкоронид и фосфатидилэтанол, являются прямыми биомаркерами [10].

Повышение непрямого биомаркера указывает на тотальное поражение печени, хотя активность АСТ может повышаться при патологии мышц и значительной физической нагрузке, при приеме лекарств. Что касается алкогольного повреждения печени, точность АСТ и АЛТ является низкой по сравнению с ГГТ, поэтому эти маркеры не могут рассматриваться в качестве самостоятельных индикаторов хронического злоупотребления алкоголем [11].

ГГТ представляет собой мембранный гликопротеид, переносящий гамма-глутамил от трипептида глутатиона к различным белкам. Чувствительность ГГТ-теста при хроническом употреблении алкоголя составляет 37–95%, что позволяет

использовать его достаточно часто для выявления поражения печени алкоголем. Период полураспада ГГТ составляет в среднем 3 нед, и концентрация ГГТ в сыворотке возвращается к норме после прекращения употребления алкоголя через 4–5 нед. Основным недостатком данного маркера является его достаточно низкая специфичность, т. к. он может повышаться при заболеваниях поджелудочной железы, сахарном диабете 2-го типа, ожирении, гипертонии, хронических заболеваниях печени и почечной недостаточности.

В целом представленные непрямые маркеры употребления алкоголя, несмотря на простоту их определения, нельзя отнести к надежным, обладающим высокой диагностической специфичностью. Поэтому в настоящее время все шире используется новый маркер — CDT, представляющий собой изоформы белка трансферрина. CDT характеризуется высокими специфичностью и чувствительностью. Уровень маркера увеличивается при употреблении не менее 60–80 г абсолютного этилового спирта в течение 1–2 нед ежедневно. Возвращается значение белка к норме за 2–3 нед. На сегодня CDT является наиболее точным маркером для диагностики хронического потребления алкоголя, обладает наилучшими аналитическими показателями по результатам крупных клинических и валидационных испытаний и может использоваться для реализации профилактической медико-реабилитационной стратегии.

Трансферрин — синтезируется в основном в печени и является сывороточным белком, состоящим из трех структурных доменов. Все три домена отличаются вариабельностью, для диагностики хронического употребления алкоголя наибольшее значение имеет вариабельность белка по структуре цепей N-гликанов. Выделяют 9 изоформ трансферрина, и у здорового человека процентное содержание этих вариантов строго упорядочено. При хроническом злоупотреблении алкоголя гликозилирование белка нарушается, что ведет за собой изменение процентного соотношения его изоформ в сторону повышения уровня низкосиалированных изоформ, называемых также карбогидрат-дефицитным, или CDT.

Кроме того, для выявления употребления алкоголя можно использовать определение метаболита обмена этанола — этилглюкоронида. Концентрация метаболита становится пропорциональной концентрации этанола через 2 ч после приема алкоголя. Образование маркера происходит путем конъюгации этанола с глюкуроновой кислотой при участии фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. Удобнее определять EtF в моче вплоть до 90 ч после употребления этанола. Чувствительность и специфичность данного маркера не менее 90%, хотя его нельзя рассматривать в качестве биомаркера при хроническом употреблении алкоголя.

Еще одним прямым биомаркером, которому посвящено большое количество исследований, является PEth. Впервые результаты исследований PEth были опубликованы 20 лет назад группой ученых под руководством Allinga.

В норме превращение фосфатидилхолина в фосфатидную кислоту катализирует фермент фосфолипаза D, в присутствии этанола реакция смещается в сторону образования PEth. PEth представляет собой группу изоформ, которые различаются между собой связанными остатками жирных кислот; количественное определение суммы гомологов лучше с общим уровнем PEth, чем измерение каждого в отдельности. Из всех известных способов лабораторной диагностики алкогольной зависимости наиболее перспективным является определение концентрации PEth в крови [12]. PEth представляет собой абнормальный глицерофосфолипид,

образующийся в различных тканях в присутствии этанола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина под действием фосфолипазы D [1]. Из 48 известных гомологов PEth наиболее частыми являются PEth 16:0/18:1 (38%) и PEth 16:0/18:2 (24%). Поскольку в эритроцитах отсутствует система ферментативной деградации PEth, он накапливается в мембране и, следовательно, может служить маркером хронической алкоголизации [13].

Пока не существует достоверной оценки порогов для дифференциации воздержания от умеренного употребления алкоголя и выявления чрезмерного потребления на основе гомологов PEth. Проведены исследования у 300 добровольцев для установления референтных значений PEth, отражающих различные привычки употребления алкоголя. Образцы крови анализировали на PEth 16:0/18:1 и 16:0/18:2 методом онлайн-жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрией. Результаты сравнивали с опросниками AUDIT-C, с количеством алкоголя, выпитого в течение 2 нед до забора крови, и подвергали статистической оценке. Из 300 добровольцев 4,0% человек сообщили о воздержании от алкоголя (оценка AUDIT-C: 0), PEth в их крови не определялся. Концентрации PEth 16:0/18:1 ниже предела обнаружения 10,0 нг/мл соответствуют воздержанию и легкому употреблению алкоголя (≤ 10 г чистого алкоголя в день). Однако у некоторых добровольцев, классифицированных как «чрезмерно употребляющие алкоголь», результаты PEth были отрицательными. Сочетание самооценки потребления алкоголя и оценки AUDIT-C показало, что отрицательные результаты PEth совпадают с воздержанием или легким употреблением алкоголя. Умеренное потребление алкоголя приводило к PEth 16:0/18:1 от 0 до 112 нг/мл, а для PEth 16:0/18:2 варьировалось от 0 до 67,0 нг/мл. Более высокие концентрации PEth указывали на чрезмерное употребление алкоголя [14–16].

Обследование, которое в обязательном порядке проводится в Норвегии, заключается в том, что у всех беременных женщин на 12-й неделе гестации определяется уровень PEth в крови, а при отрицательном результате — на 24-й неделе. Собранные данные с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г. В общей сложности на PEth были проанализированы 4533 образца цельной крови от 4067 женщин. В итоге 58 женщин употребляли алкоголь, из них 50 женщин на сроке 12 нед беременности, 3 женщины — на сроке 24 нед, а в 5 случаях сроки были неизвестны. Не выявлено существенных различий в доле женщин с положительными значениями PEth в зависимости от возраста или проживания в сельской местности по сравнению с городом. В итоге в отобранной популяции беременных в Норвегии 1,4% имели положительный образец PEth примерно на 12-й неделе беременности, тогда как 0,4% — примерно на 24-й неделе [17–20]. Таким образом, следует провести дополнительное исследование использования PEth в качестве диагностического инструмента в антенатальном периоде для выявления алкогольных биомаркеров.

В США 2–5% детей школьного возраста страдают от расстройств фетального алкогольного спектра, данные о распространенности пренатального воздействия алкоголя (PAE) могут быть существенно занижены. Работа, проведенная в Техасе, заключалась в том, чтобы определить уровень PEth в пуповинной крови у 1000 младенцев. В исследовании для оценки распространенности PAE в течение 1 мес до родов использовали PEth-irDBS (фосфатидилэтанол в остатках крови пуповины младенцев). Результаты показали, что во всей выборке 8,4% irDBS были положительными

на PEth (> 20 нг/мл), что свидетельствует о PAE в течение примерно 1 мес до родов. Наблюдались большие региональные различия, причем в основном городские регионы с высоким средним уровнем дохода демонстрировали самую высокую распространенность. Таким образом, активные усилия по выявлению расстройств фетального алкогольного спектра в сочетании с систематической объективной оценкой PAE следует распространить на национальный уровень, чтобы лучше оценить потребности общественного здравоохранения, необходимые для предоставления адекватных услуг детям, страдающим PAE [21–23].

Для определения PEth используется жидкостная хроматография и масс-спектрометрия в тандеме, но учитывая, что получение всех гомологов PEth затруднено, обычно фокусируются на одном или нескольких отдельных гомологах PEth, таких как 16:0/18:1 (один из наиболее распространенных видов PEth) [24–26].

Доказано, что образование PEth в крови не зависит от гематологических показателей, и это позволяет использовать его в качестве потенциального маркера хронического и разового употребления алкоголя. Показана возможность детектировать PEth в течение 28 дней после приема алкоголя, что обусловлено большим периодом полувыведения и накоплением маркера при длительном употреблении алкоголя. Теоретически можно предположить 100% специфичность показателя, так как его образование напрямую зависит от содержания этанола в крови [27].

Определение PEth в крови можно использовать для мониторинга стабильности ремиссии алкоголизма и выявления возможных рецидивов, а также для отнесения лиц к группам риска по употреблению алкоголя, особенно у женщин, употребляющих алкоголь во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, PEth является ценным маркером для мониторинга употребления алкоголя во время беременности. Однако в настоящее время его использование ограничено, главным образом, из-за нехватки данных о его специфичности/чувствительности, отсутствия общепринятого порога интерпретации и стандартизации диагностической эффективности различных изоформ.

Имеющиеся данные говорят о преимуществе PEth по сравнению с другими биохимическими маркерами в детекции хронического злоупотребления алкоголем, в отличие от большинства непрямых маркеров, использующихся в диагностике злоупотребления алкоголем. Концентрация PEth в плазме крови не зависит от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Недостатком использования PEth в рутинной клинической практике является методологическая сложность его определения. В настоящее время разработаны различные методы количественного определения PEth, позволяющие детектировать как суммарное его количество, так и отдельные его гомологи в низких концентрациях. Наиболее чувствительным методом идентификации и количественного определения отдельных гомологов PEth является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии.

Накопленные данные позволяют считать определение PEth в крови перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя в больших дозах, а также хронической алкогольной интоксикации. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение чувствительности, специфичности, пороговых значений PEth при различных

режимах алкоголизации, а также в зависимости от пола, возраста и сопутствующего заболевания.

Анализ литературных данных говорит о значительной вариативности референтного порога концентрации PEth для дискриминации различных уровней потребления алкоголя, что усложняет его использование в качестве биохимического маркера злоупотребления алкоголем. Вариативность референтного порога концентрации PEth может быть обусловлена различными неучтенными переменными, такими как индивидуальные различия в скорости его образования (определяется активностью фосфолипазы D) и элиминации PEth, возможностью образования PEth *in vitro*, различиями в используемых аналитических методах и определяемых

гомологах, паттернов потребления, надежностью самоотчетов потребления алкоголя.

За рубежом с целью сохранения здоровья нации проводится ряд мероприятий, включающих в себя составление генетического паспорта женщин репродуктивного возраста для снижения риска развития наследственного заболевания, а также определение биомаркеров употребления алкоголя в крови у беременных женщин в I и II триместрах. На наш взгляд, эти мероприятия необходимо проводить и в пределах России, т. к. употребление алкоголя женщиной во время беременности и соответственно, негативное влияние на развитие плода, является одной из серьезных проблем нашего времени.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Марьянн А.Ю., Бахтаирова В.И. — концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение публикации; Рашидова М.А., Ильина А.В. — сбор и обработка материала, поиск российских и зарубежных исследований в российских и международных базах данных; Карачева А.Н. — анализ данных опубликованных исследований, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Marianian, A.Yu., Bakhtairova, V.I. — the concept and design of the study, editing and approval of the publication; Rashidova, M.A., Ilyina, A.V. — collection and processing of material, search of Russian and foreign studies in Russian and international databases; Karacheva, A.N. — analysis of data from published studies, writing the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Марьянн Анаит Юрьевна / Marianian, A.Yu. — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 2584-6861. <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>. E-mail: anait_24@mail.ru

Карачева Анастасия Николаевна / Karacheva, A.N. — аспирант и лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 3082-0796. <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>. E-mail: kalkova_nastya@mail.ru

Рашидова Мария Александровна / Rashidova, M.A. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 1361-0840. <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>. E-mail: rashidovama@mail.ru

Бахтаирова Вера Ильинична / Bakhtairova, V.I. — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой химии и биохимии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1980-8219. <https://orcid.org/0009-0002-7670-8366>. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Ильина Алёна Борисовна / Ilyina, A.V. — врач-невролог, заведующая психоневрологическим отделением ОГАУЗ ГИМДКБ. 664009, Россия, Иркутск, ул. Советская, д. 57. <https://orcid.org/0000-0002-5444-5086>. E-mail: alenaiiilina_24@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Харкина А.В., Михайлова А.В., Илюхина Д.М., Желткова Л.А. Использование лабораторных биомаркеров в диагностике хронического злоупотребления алкоголем. *Известия ТулГУ. Естественные науки*. 2019;(4):45–57. Kharkina A.V., Mikhailov A.V., Ilyukhin D.M., Zheltkova L.A. Use of laboratory biomarkers in the diagnostics of chronic abuse of alcohol. *News of the Tula state university. Natural sciences*. 2019;(4):45–57.
- Марьянн А.Ю., Молчанова Е.В., Акудович Н.В., Калькова А.Н. Важность создания программ абилитации для детей с фетальным алкогольным синдромом и расстройствами фетального алкогольного спектра. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):142–148. Marianian A.Yu., Molchanova E.V., Akudovich N.V., Kalkova A.N. The importance of creating habilitation programs for children with fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):142–148. (in Russian). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.16
- Марьянн А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В. Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде. *Акушерство и гинекология*. 2021;(10):21–30. Maryanyan A.Yu., Kalkova A.N., Akudovich N.V. The influence of alcohol on the bioelemental status of pregnant women who drink alcohol in the prenatal period. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(10):21–30. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.10.21-30
- Марьянн А.Ю., Калькова А.Н. Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022;16(1):48–57. Marianian A.Yu., Kalkova A.N. A current view on the alcohol-related teratogenic effects during pregnancy. Potential preventive measures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):48–57. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.254
- Marianian A., Atalyan A., Bohora S. et al. The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and growth, health, and developmental outcomes. *Journal of Birth Defects Research*. 2020;(1):40–53. DOI: 10.1002/bdr2.1582
- Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Rychkova L.R. et al. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: Ethnic aspects. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;120(S1):S60. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободно-радикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):16–29. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Bulletin of*

- Siberian Medicine. 2017;16(4):16–29. (in Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
8. Никитина О.А., Марьянян А.Ю., Колесникова Л.И. Окислительный стресс при ВИЧ-инфекции и ее влияние на женскую репродуктивную систему и беременность. Журнал акушерства и женских болезней. 2020;69(4):61–72. Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Kolesnikova L.I. Oxidative stress in HIV infection and its effects on the female reproductive system and pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020;69(4):61–72. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD69451-72
 9. Зиганшин А.М., Ящук А.Г., Мулюков А.Р. и др. Влияние алкоголя на пренатальное развитие плода. Сибирское медицинское обозрение. 2022;(4):5–12. Ziganshin A.M., Yashchuk A.G., Mulykov A.R. et al. Influence of alcohol on prenatal development of the foetus. Siberian Medical Review. 2022;(4):5–12. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-4-5-12
 10. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богстранд С.Т. и др. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем. Наркология. 2017;(2):42–47. Petukhov A.E., Nadezhdin A.V., Bogstrand S.T. et al. Phosphatidylethanol as the new alcohol abuse biomarker. Narcology. 2017;(2):42–47. (in Russian). DOI: 10.17116/sudmed201760523-26
 11. Мяжкова М.А., Пушкина В.В., Петроченко С.Н. и др. Определение маркеров хронического злоупотребления алкоголем методом капиллярного электрофореза. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;(12):1640–1643. Myagkova M.A., Pushkina V.V., Petrochenko S.N., Morozova V.S. Determination marker of chronic alcohol abuse by capillary electroforesis. International journal of applied and fundamental research. 2015;(12):1640–1643. (in Russian)
 12. Walther L., Lof E., Hansson T. et al. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2015;39(11):2200–2208. DOI: 10.1111/acer.12883
 13. Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. Dtsch Arztebl. Int. 2018;115(18):309–315. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0309
 14. Schröck A., Wurst F.M., Thon N., Weinmann W. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test — C (AUDIT-C). Drug Alcohol Depend. 2017;178:80–86 doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.04.026
 15. Casati S., Ravelli A., Angeli I. et al. An automated sample preparation approach for routine liquid chromatography tandem-mass spectrometry measurement of the alcohol biomarkers phosphatidylethanol 16:0/18:1, 16:0/16:0 and 18:1/18:1. J. Chromatogr. A. 2019;1589:1–9.
 16. Hakim F., Wiart J.F., Menard O. et al. Phosphatidylethanol blood analysis. Ann. Biol. Clin. (Paris). 2019;77(6):638–644.
 17. Finanger T., Spigset O., Gråwe R.W. et al. Phosphatidylethanol as blood biomarker of alcohol consumption in early pregnancy: an observational study in 4,067 pregnant women. Alcohol Clin. Exp. Res. 2021;45(4):886–892. DOI: 10.1111/acer.14577
 18. Baldwin A.E., Hayes N., Ostrander E. et al. Phosphatidylethanol levels in postpartum women and their newborns in Uruguay and Brazil. Alcohol Clin. Exp. Res. 2020;44(6):1292–1299. DOI: 10.1111/acer.14339
 19. Trius-Soler M., Pratico G., Gurdeniz G. et al. Biomarkers of moderate alcohol intake and alcoholic beverages: a systematic literature review. Genes Nutr. 2023;18(1):7. DOI: 10.1186/s12263-023-00726-1
 20. Jones J. Toxicology as a diagnostic tool to identify the misuse of drugs in the perinatal period. Front. Pediatr. 2023;10:1071564. DOI: 10.3389/fped.2022.1071564
 21. Bakhireva LN. Growing potential and remaining uncertainties in assessing prenatal alcohol exposure in dry blood spots. Pediatr. Res. 2020;88(2):159–160. DOI: 10.1038/s41390-020-0936-0
 22. Bakhireva L.N., Sharkis J., Shrestha S. et al. Prevalence of prenatal alcohol exposure in the state of Texas as assessed by phosphatidylethanol in newborn dried blood spot specimens. Alcohol Clin. Exp. Res. 2017;41(5):1004–1011. DOI: 10.1111/acer.13375
 23. Helander A., Hermansson U., Beck O. Dose–response characteristics of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) — a study of outpatients in treatment for reduced drinking. Alcohol Alcohol. 2019;54:567–573. DOI: 10.1093/alcalc/agz064
 24. Wang S., Yang R., Ji F. et al. Sensitive and precise monitoring of phosphatidylethanol in human blood as a biomarker for alcohol intake by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry. Talanta. 2017;166:315–320. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.01.083
 25. Aboutara N., Jungen H., Szewczyk A. et al. Analysis of six different homologues of phosphatidylethanol from dried blood spots using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Drug Test Anal. 2021;13(1):140–147. DOI: 10.1002/dta.2910
 26. Liu Z., Dong J., Li H. et al. Determination of phosphatidylethanol in whole-blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on intelligent scheduled time-zone acquisition technology and the application to population level survey. Se Pu. 2023;41(2):131–141. DOI: 10.3724/SP.J.1123.2022.06025
 27. Nguyen V.L., Fitzpatrick M. Should phosphatidylethanol be currently analysed using whole blood, dried blood spots or both? Clin. Chem. Lab. Med. 2019;57(5):617–622. DOI: 10.1515/cclm-2018-0667 **D**

Поступила / Received: 04.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.06.2023