

МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”

На правах рукопису

ГОЛОВАТА ТЕТЯНА КИРИЛІВНА

УДК: 616.89 - 008.441.13-06:576.314.4+616.16-005

СТАН СТРОМИ І МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЕРЦЯ ПРИ
ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

14.03.01 - нормальна анатомія

Дисертація на здобуття
наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Боднар Ярослав Ярославович,
доктор медичних наук, професор

Тернопіль - 2008

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних позначень, скорочень, термінів.....	4
Вступ.....	6
Розділ 1 Морфологічні ефекти впливу алкоголю на організм людини та експериментальних тварин (огляд літератури).....	12
1.1. Клініко-морфологічні аспекти пошкоджувальної дії алкоголю на серце.....	12
1.2. Структурна організація волокнистих структур строми серця в нормі та патології.....	20
1.3. Особливості мікроциркуляції в серці при хронічній алкогольній інтоксикації.....	25
1.3.1. Структурно-функціональні особливості гемомікроциркуляторного русла.....	25
1.3.2. Структурно-функціональні особливості лімфоциркуляторного русла.....	28
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження.....	33
2.1. Характеристика матеріалу досліджень.....	33
2.2. Моделювання експериментального алкоголізму відповідно до стадійності клінічного перебігу алкогольної хвороби у людини.....	35
2.3. Ультрамiкроскопічне дослідження серця щурів на етапах експериментального алкоголізму.....	37
2.4. Морфометричні та світлооптичні методи дослідження...	38
Розділ 3 Морфометричне дослідження серця і характеристика коронарного кровопостачання при хронічній алкогольній інтоксикації.....	41
Розділ 4 Стан строми серця при хронічній алкогольній інтоксикації.....	49

РОЗДІЛ 5	Мікроциркуляторне русло та стромально-м'язові взаємовідношення серця при хронічній алкогольній інтоксикації.....	58
5.1.	Особливості перебудови лімфокапілярного русла серця	58
5.2.	Особливості гемомікроциркуляції та стромально-м'язові співвідношення в серці	64
Розділ 6	Морфофункціональні зміни міокарда щурів при алкоголізації напоями різної міцності і якості	73
6.1.	Морфофункціональні зміни міокарда щурів при алкоголізації 17% об. вином.....	73
6.2.	Морфофункціональні зміни міокарда щурів при алкоголізації 40% об. горілкою.....	82
6.3.	Морфофункціональні зміни міокарда щурів при алкоголізації 40% об. самогоном.....	90
Розділ 7	Аналіз та узагальнення результатів дослідження	102
Висновки.....		116
Список використаних джерел		119
Додатки		142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АДГ	- алкогольдегідрогіназа
АКМП	- алкогольна кардіоміопатія
АМКД	- алкогольна міокардіодистрофія
АПС	- алкогольне пошкодження серця
ГГБ	- гістогематичний бар'єр
ДКМП	- дилатаційна кардіоміопатія
ЕВ	- еластичні волокна
ІКЛШ	- індекс кровопостачання лівого шлуночка
ІКПШ	- індекс кровопостачання правого шлуночка
ІКС	- індекс кровопостачання серця
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КК	- кровonosні капіляри
КМЦ	- кардіоміоцит
КМП	- кардіоміопатія
КСС	- кровonosна сітка серця
ЛК	- лімфатичні капіляри
ЛРС	- лімфатичне русло серця
ЛС	- лімфатичні судини
ЛШ	- лівий шлуночок
МЛШ	- маса лівого шлуночка
МКД	- міокардіодистрофія
МПШ	- маса правого шлуночка
МЦР	- мікроциркуляторне русло
НЗМ	- некоронарогенні захворювання міокарда
ПІ	- планіметричний індекс
ПСЛШ	- площа робочої поверхні лівого шлуночка
ПСПШ	- площа робочої поверхні правого шлуночка

ПШ	- правий шлуночок
ХАІ	- хронічна алкогольна інтоксикація
ЧМС	- чиста маса серця
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШІ	- шлуночковий індекс
ФБ	- фібробласт
% об.	- об'ємний відсоток спирту в алкогольному напої

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання залишаються однією із серйозних проблем охорони здоров'я у світі і в Україні. Це зумовлено значним їх розповсюдженням, високим рівнем захворюваності з тенденцією до зростання та недостатньою інформативністю загальноприйнятої діагностики. В останні роки підвищений інтерес викликає хронічна алкогольна інтоксикація як фактор, що сприяє ремоделюванню серця [14, 121, 122, 164]. За статистичними даними алкогольна інтоксикація входить у перелік основних причин інвалідизації й смертності хворих, що обумовлює як загальноклінічну, так і соціальну проблему [61, 78, 158].

За кордоном, включаючи країни СНД, і в Україні ряд учених вивчають широкий спектр дії етанолу на організм вцілому та механізми розвитку серцевої патології у людей, які тривалий час зловживають алкоголем. Публікації робіт цілого ряду дослідників [12, 13, 26, 33, 62, 78, 188] є відображенням того, що цій проблемі приділяється велика увага.

Більшість публікацій спрямована на вивчення морфології м'язового синцитію міокарда [153] порушення обміну речовин, утворення, транспорту та утилізації енергії у міокарді [107, 146, 147], нервового апарату [118], взаємозв'язків етанолу, атеросклерозу та ліпопротеїдів високої густини [23, 189], які призводять до недостатності скоротливої функції серця. Значна увага приділяється перебігу ішемічної хвороби серця на тлі алкогольної інтоксикації та функціональним зрушенням у його роботі [24, 25, 184].

Проте тільки окремі праці зосереджені на вивченні морфологічних зрушень мікроциркуляторного русла міокарда при хронічній алкоголізації та структурній організації строми ураженого серця. До цього часу немає єдиної думки про механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії. Дослідниками вивчалися зміни, обумовлені впливом чистого алкоголю без врахування якості і міцності напою. Хоча найбільш поширеним в Україні є сурогатний алкоголізм.

Основний недолік більшості розробок полягає в тому, що не вивчений рівень коронарного кровопостачання серця при алкогольній кардіоміопатії і його співвідношення з характером мікроциркуляторних порушень, не в'яснений патогенез хронічного набряку строми серця при хронічній алкогольній інтоксикації, не висвітлена роль лімфатичної ланки мікроциркуляторного русла в ремоделюванні серця при його алкогольному пошкодженні.

Наведене, а також збільшення числа випадків смерті від серцево-судинних захворювань, зумовлених алкоголізмом, обґрунтовують актуальність і доцільність нашого дослідження, адже більш детальне, глибоке й всебічне знання морфології ураженого алкоголем серця дасть змогу визначити найбільш ефективні методи корекції гемо-лімфодинаміки та зменшення глибини морфо-функціональних пошкоджень шляхів мікроциркуляції та скоротливих елементів серця, а також сприятимуть підвищенню якості посмертної діагностики причин смерті.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського і є фрагментом держбюджетних тем: «Особливості пошкодження та холінергічні регуляції серця тварин різної статі при адреналіновій міокардіодистрофії» (номер держреєстрації 0100U005051) та «Клініко-патогенетичні та морфофункціональні особливості ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному бронхіті, цукровому діабеті, експериментальному гіпертиреозі, гастродуоденальних виразках та їх диференційована терапія» (номер держреєстрації 0103U001017) У її виконанні автором проведені дослідження стосовно морфологічних змін строми та гемо-лімфоциркуляторного русла серця у померлих від хронічної алкогольної інтоксикації. Тема дисертаційної роботи отримала висновок

Проблемної комісії МОЗ і АМН України "Морфологія людини" (протокол № 85 від 22 квітня 2008 р.).

Мета дослідження. – встановити особливості структурних основ альтеративних і компенсаторно-приспосувальних процесів в гемо- та лімфомікроциркуляторному руслі, а також стромі міокарда при хронічній алкогольній інтоксикації

Завдання дослідження:

1. З'ясувати морфологічні особливості гемомікроциркуляторного русла серця при хронічній алкогольній інтоксикації.

2. Встановити морфо-функціональні особливості компенсаторно-приспосувальних процесів в лімфомікроциркуляторному руслі міокарда при хронічній алкогольній інтоксикації.

3. Вивчити структурні особливості альтеративних і компенсаторно-приспосувальних процесів стромі міокарда.

4. Встановити особливості структурних змін міокарда в залежності від якості та міцності алкогольного напою.

Об'єкт дослідження: алкогольна кардіоміопатія.

Предмет дослідження: структурна організація стромі, мікроциркуляторного русла і стромально-м'язові взаємовідношення.

Методи дослідження: органометричний для дослідження кількісних характеристик відділів серцевого м'яза на всіх стадіях його структурної перебудови та рівня коронарного кровопостачання; гістологічний та гістохімічний для встановлення характеру структурної перебудови стінок судин і компонентів стромі та проведення морфометричного аналізу на тканинному рівні; електронно-мікроскопічний для визначення субмікроскопічних змін у кардіоміоцитах та судинах при хронічній алкогольній інтоксикації; ін'єкційний для встановлення змін ангіоархітектоніки лімфатичного русла серця; електрокардіографічний для оцінки функціонального стану серцевого м'яза; статистичний – для обробки цифрових даних і визначення ступеня достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на органному, тканинному, клітинному і субклітинному рівнях дано комплексну морфологічну характеристику особливостей структурної перебудови серцевого м'яза та його судин при хронічній алкогольній інтоксикації. На основі проведених макроморфометричних досліджень доведена достатність коронарного кровопостачання серця при алкогольній кардіоміопатії.

Встановлено, що вплив алкоголю та його деривату – ацетальдегіду викликає ураження серцевого м'яза на всіх рівнях його структурної організації і призводить до вираженої нерівномірної диспропорційної дилатації серцевих камер з порушенням співвідношень між їхніми просторовими характеристиками. Уточнена динаміка змін архітектоніки фібрилярних компонентів строми в залежності від стадії компенсаторних процесів та встановлені стромально-м'язові співвідношення в міокарді при хронічній алкогольній інтоксикації. Підтверджено, що найвираженіші структурні зміни в серці, пошкодженому алкоголем, стосуються мікроциркуляторного русла.

Вперше вивчено структурно-просторові особливості динаміки перебудови лімфатичного русла серця та встановлена роль динамічної і резорбтивної лімфатичної недостатності в патогенезі серцевої недостатності при алкогольній кардіоміопатії. Вперше експериментально доведено, що вираженість морфо-функціональних проявів у структурних компонентах міокарда на етапах хронічної алкогольної інтоксикації залежить від якості та міцності алкогольного напою.

Проведений морфологічний аналіз стану м'язового та стромального компонентів серця після хронічної алкоголізації напоями різної міцності вказує на залежність між рівнем вираженості морфологічних змін і етапами експериментального алкоголізму як прогредієнтного процесу.

Практичне значення отриманих результатів. Результати, отримані при виконанні даної роботи, суттєво розширюють сучасні уявлення про основи ремоделювання серця при хронічній алкогольній інтоксикації. Використання методів кількісної морфології дозволяють уточнити механізми морфогенезу пошкодження серця алкоголем, дають можливість прогнозувати наслідки функціональних, патологічних і компенсаторних змін в ураженому міокарді, а також оцінювати його функціональні можливості. Морфометричні і гістологічні дані досліджень мікроциркуляторного русла і строми серця можуть використовуватися для верифікації алкогольної кардіоміопатії в прозекторській практиці патологоанатомічних та судово-медичних бюро, а також в навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів.

Дані, отримані методом морфометричного дослідження коронарного кровопостачання серця доцільно застосовувати при диференціації діагнозів ішемічної хвороби серця і алкогольної кардіоміопатії. На основі встановлених даних може проводитись пошук ефективних методів профілактики серцево-судинних захворювань.

Основні положення і наукові розробки дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедр нормальної анатомії медичного факультету № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету, анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, анатомії людини медичного інституту Сумського державного університету і Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант сформулювала мету і задачі дослідження, самостійно провела інформаційний пошук та проаналізувала джерела літератури з досліджуваної проблеми, провела експеримент із моделювання алкоголізму у щурів та здійснила аналіз і обробку морфометричних, гістологічних досліджень експериментального та секційного

матеріалу. Здобувач самостійно написала усі розділи дисертації. Висновки і практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал здобувача. У статтях, опублікованих у співавторстві, автору належить набір матеріалу, обробка даних, робота із написання тексту та підготовка до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені: на науковій конференції, присвяченій 140-річчю з дня народження академіка І.Я.Горбачевського (Тернопіль, 1994), підсумковій науковій конференції університету (Тернопіль, 1995), міжнародній конференції “Актуальні питання морфології” присвяченій пам’яті академіка, лауреата державної премії України, професора Сморщка С.А. (Тернопіль, 1996), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Здобутки та перспективи внутрішньої медицини” (Тернопіль, 2006).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з них 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 робіт - у матеріалах і тезах наукових конференцій.

РОЗДІЛ 1

МОРФОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Клініко-морфологічні аспекти проявів пошкоджувальної дії алкоголю на серце

Пияцтво й алкоголізм складають одну з найдавніших глобальних проблем людського суспільства [39, 101, 104, 107, 134, 144]. В останні роки підвищений інтерес дослідників викликає хронічна алкогольна інтоксикація як фактор формування патологічних змін у різних органах [20, 21, 22, 37, 97, 98, 101, 102, 103, 116, 166] і, зокрема, в серці [139, 140]. Існують свідчення про клінічні прояви пошкодження серця у 50 % людей, які тривалий час зловживали алкоголем [100, 115]. Крім того, патоморфологи, які працюють у багатопрофільних прозектурах відмічають алкогольне ураження серця в 0,7 % всіх випадків смерті, що безперечно менше цифр, які наводяться спеціалістами прозектур кардіологічного профілю [136]. За деякими літературними даними частота ураження міокарда при алкоголізмі складає 87- 90 % [100, 120, 136].

Довготривале вживання алкоголю, як правило, призводить до розвитку алкогольної кардіоміопатії (АКМП), яка частіше спостерігається у віці від 25 до 50 років при регулярному вживанні великих доз етанолу протягом 5-10 років і більше [35, 197, 210]. У 85 % випадків причиною раптової смерті є гостра або хронічна недостатність кровообігу на ґрунті виражених пошкоджень серцевого м'язу [158, 193]. За даними А.М. Вихерта і В.Г. Цыпленковой [36], Lang L.G. та ін. [197, 198] серед раптово померлих від АКМП 40 % були молодші 40 років. Майже у 50 % людей, які тривалий час зловживають алкоголем, є чіткі клінічні ознаки пошкодження серця. Разом з тим, важка застійна серцева недостатність розвивається у 5 % хворих алкоголізмом [100].

Уявлення про механізм розвитку АКМП зазнавали суттєвих змін. Значення АКМП як самостійного захворювання, відомого більше 150 років, тривалий час затушовувалося гіпотезами про роль авітамінозу В₁ та високим вмістом в алкоголі миш'яку і кобальту. Іще С.П. Боткін (1867) показав, що тривале зловживання алкоголем викликає жирову інфільтрацію серцевого м'яза, а також дегенеративні зміни в стінках вінцевих артерій та їх нейронах. Наступні спостереження дозволили зробити висновок, що алкогольне пошкодження міокарда в кінцевому результаті завершується розвитком застійної серцевої недостатності. Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених патогенезу АКМП, єдиної думки про механізм її розвитку в літературі на даний час немає. Не виключено, що у формуванні даної патології серця бере участь ціла низка взаємопов'язаних процесів [153].

Недивлячись на те, що АКМП чітко описана і з 1996 року розглядається ВООЗ в рамках дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), а згідно міжнародної класифікації хвороб (МКХ) виділена в окрему нозологічну форму (I42.6), існують певні труднощі в практичній постановці даного діагнозу [131, 208].

Незаперечним є твердження, що алкоголь виступає як фактор ризику раптової серцевої смерті і у всіх хворих з тривалим зловживанням алкоголем (7-25 років) виявляються ознаки «захованої» лівошлуночкової недостатності [141, 142, 143].

Спостерігаються особливості перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) при алкоголізмі. За даними Бондаренко Б.Б. і Ерошина С.П. [25], при поєднанні ІХС і алкоголізму найменша частота нападів стенокардії припадає на періоди алкоголізації, а найбільша - на періоди абстинентного синдрому, інфаркт міокарда нерідко перебігає без типового больового синдрому.

Одним із найважливіших аспектів в проблемі алкоголізму є оцінка коронарного кровообігу. Ряд досліджень показують, що вживання алкоголю асоціюється із зменшенням вираженості коронарного атеросклерозу і частоти розвитку інфаркту міокарда [167, 185, 194, 218]. Підкреслюється, що зменшення частоти атеросклерозу і захворюваності на ІХС більше

проявляється при систематичному вживанні помірних доз етанолу – до 2-3 унцій на добу [218, 194]. Основним моментом в патогенезі алкогольного ураження серця вважається пряма токсична дія етилового спирту на структурні компоненти кардіоміоцитів та метаболічні процеси в міокарді. Причому ведуча роль в цьому надається не самому етанолу, а його надзвичайно токсичному метаболіту – ацетальдегіду. Механізм пошкоджуючої дії ацетальдегіду полягає у зв'язуванні його з каталітичними центрами ферментів і порушенні метаболізму клітини. [113, 114].

Токсичний ефект залежить як від дози алкоголю, так і від тривалості його приймання. При цьому показано, що етанол інгібує синтез білка в кардіоміоцитах тільки в летальних концентраціях, в той час як навіть низькі концентрації ацетальдегіду значно пригнічують його [78]. Окремим авторам вдалося повністю виключити вплив факторів харчування на ступінь міодистрофії [172]. Проте не виключається роль гіповітамінозу В₁ та білкового дефіциту в становленні алкогольної міокардіодистрофії [135, 168, 175].

При тривалому систематичному зловживанні алкоголем посилюється активність серцевої каталази і на її частку може припадати до 50 % етанолу, що окислюється [213, 214]. В той же час алкогольдегідрогеназа (АДГ) практично відсутня в серцевому м'язі, з чим і пов'язують прямий пошкоджуючий вплив етанолу на серце. Таким чином, відсутність АДГ в поєднанні із підвищенням активності каталази в міокарді розцінюється як пусковий механізм розвитку АПС.

АПС має відповідну патологоанатомічну картину. Маса серця коливається в широких межах, від 350 до 800 г [6, 31, 35]. Прямої залежності маси серця померлих від тривалості та інтенсивності зловживання алкоголем не відмічено. Також не виявлено переважаючого ураження правого чи лівого відділів серця [11].

Існують свідчення про те, що алкоголь впливає на біоенергетику кардіоміоцитів: зменшується аеробне окислення в мітохондріях, виснажуються енергетичні резерви міокарда, анаеробний гліколіз веде до зниження вмісту

глікогену, нагромадженню недоокислених продуктів розпаду, що спричиняє ослаблення дихальної активності мітохондрій і зумовлює гіпоксію міокарда. Морфологічним відповідником вказаних патогенетичних чинників є розвиток дистрофічних явищ в саркоплазматичному ретикулумі, спотворений ліпідний метаболізм та синтез білків у міокарді [70, 157, 176].

Стан м'язового синцитію, пов'язаний з ХАІ, детально вивчений на різних морфологічних рівнях цілим рядом вітчизняних і зарубіжних авторів [11, 15, 50, 62, 93, 96, 102, 122, 124,].

Провідними ознаками при цьому є гіпертрофія кардіоміоцитів, їх жирова і вакуольна дистрофія, контрактурні пошкодження, вогнищеві некрози. При електронній мікроскопії біопсійного матеріалу відмічалось різного ступеню пошкодження скоротливих елементів практично в усіх клітинах – міофібрили фрагментовані або зникали.

Під час розтинів тіл померлих при явищах хронічної алкогольної інтоксикації частіше спостерігається розширення всіх порожнин серця. В 30% випадків виявляються пристінкові тромби, відмічається дифузне ураження всіх відділів серця. В м'язовому пласті спостерігається мозаїчна картина: частина кардіоміоцитів гіпертрофована, інша – стоншена (атрофована), пучки з вираженою поперечною посмугованістю межують з пучками, де смугастість не відмічається. Різноманітність спостерігається і в скоротливості м'язових елементів, одні міофібрили в стані максимального скорочення і перескорочення [120], інші – фрагментовані, з набряком навколишньої строми.

Гістохімічно визначалося нагромадження суданофільного матеріалу. Найбільша концентрація ліпідів спостерігалася субендокардіально ("тигрове серце"). В тканині міокарда визначався вміст кобальту, який в 10 разів перевищував норму [179, 180].

Поруч з явищами жирової і білкової дистрофії у багатьох випадках описані некробіотичні зміни клітин міокарда аж до явищ каріолізу та зернистого розпаду саркоплазми. Їх оточують зони фіброзу, інфільтровані лімфоцитами та плазмоцитами [62].

Крім нагромадження ліпідів спостерігається зниження активності сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, лактатдегідрогенази, ізолимонної дегідрогенази, НАД - діафори [62, 157]. Особливого значення надають зниженню активності піруватдегідрогенази, інтерпритуючи цей феномен як ознаку раннього пошкодження мітохондріального апарату міокарда алкоголем [203]. Нагромадження жирів в серці також пов'язують з розпадом мітохондріальних мембран та зниженням активності окислювальних ферментів [206].

Ультраструктура кардіоміоцитів відрізняється поліморфізмом, що, перед усе, виражається в глибокому пошкодженні мітохондрій – набряклість, фрагментація та зникнення крист, виникнення різко оксифільних крист. Часто спостерігаються щільні інтрамітохондріальні включення, які є скупченнями фрагментів спотворених крист. Більшість авторів розцінює подібні зміни мітохондрій як найбільш ранні ознаки алкогольного пошкодження серця (АПС) [16, 123, 142,] А поява в кардіоміоцитах мітохондрій із зміненою структурою може бути обумовлена зростаючими енергетичними потребами клітинного обміну: при прогресуванні захворювання вичерпуються резервні можливості міокарда і загальна важкість навантаження патологічного процесу на клітини сумується в мітохондріях для забезпечення функціонування клітини в нових умовах метаболізму [146, 147].

Суперечливі дані про вплив хронічної інтоксикації алкоголем на розвиток атеросклерозу. Існує думка, що ХАІ сприяє розвитку атеросклерозу [24, 133, 219]. Однак глибоких досліджень з вивчення стану коронарних артерій при алкоголізмі порівняно небагато [59, 141, 164]. В окремих роботах [59] показано, що у більшості хворих коронарні артерії не мають ознак ураження атеросклерозом.

Одним із основних факторів ризику у відношенні розвитку атеросклерозу є, зокрема, гіперхолестеринемія. Однак властивість ліпопротеїдів високої густини здійснювати транспорт холестерину із тканин в

печінку, а також збільшення їх вмісту в крові після вживання алкоголю [23, 189] дозволило ряду авторів висловити точку зору про захисний вплив алкоголю у відношенні розвитку атеросклерозу і його ускладнень [106, 110, 177, 192, 197, 181]. До тепер ще чітко не визначена термінологія алкогольного ураження серця. Паралельно існують різні нозологічні форми: АПС, АМКД, АХ, АКМП.

Зважаючи на таку важливу ознаку як дилатація шлуночків, ряд авторів вважає ураження серця алкогольної етіології формою дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). Про це свідчать роботи Розенберга В.Д. [130], Виноградова С.А. [32], Ганджи И.М. и соавт. [48, 49], Кипнидзе Н.Н. и соавт. [80], Терещенко В.П. и соавт. [148-150], Дриницной С.В. и соавт. [63], та інших. Грунтуючись на більше, ніж 20-річному досвіді досліджень, Палеев Н.Р. і Гуревич М.А. [119], вважають алкогольне ураження серця різновидністю кардіодистрофій.

Існує думка, що етанол і його метаболіт – ацетальдегід здійснюють безпосередню пошкоджуючу дію на клітини міокарда та субклітинні структури, пов'язані з його здатністю розчиняти ліпіди і збільшувати щільність біологічних мембран [19, 109]. В результаті цієї дії етанолу відбувається зниження активності K^+/Na^+ - АТФ-ази і порушується збудливість міокарда [138], пригнічується активність Ca^{2+}/Mg^{2+} - АТФази і розладнується функція саркоплазматичного ретикулуму по вивільненню і зв'язуванню Ca^{2+} в кардіоміоциті, тобто порушується електромеханічний зв'язок [162]. Є дані, згідно яких етанол взаємодіє з гідрофобними ділянками молекул протеїнів, змінюючи властивості транспортних білків, білків-ферментів і скоротливих білків кардіоміоцитів. Зокрема, під впливом етанолу відбувається порушення взаємодії Ca^{2+} з тропоніном і знижується АТФ-азна активність міозину, наслідком чого є порушення скоротливої функції міокарда (Rubin E., 1982). Гостра алкогольна інтоксикація викликає перенавантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} , що є універсальним механізмом деструкції і загибелі клітин [162].

Наведені дані свідчать, що пряма дія етанолу на клітини і субклітинні мембрани на певному етапі інтоксикації може призводити до пригнічення основних шляхів утилізації енергії в клітинах серця.

Етанол і продукт його деструкції ацетальдегід чинять пошкоджуючу дію на обмін речовин в міокарді, перш за все на процес генерації енергії. При хронічній інтоксикації етанолом в серці спостерігається генералізоване пригнічення НАД-залежних дегідрогеназ, порушується активність ферментів електронно-транспортного ланцюга мітохондрій і пригнічується їх дихальна функція, активізується анаеробний гліколіз [60, 191]. Допускається, що при алкоголізмі порушення функції дихального ланцюга мітохондрій є одним з механізмів розвитку гіпоксії міокарда, яка призводить до активізації гліколізу.

Електронно-мікроскопічні дослідження міокарда щурів, які вживали упродовж 25, 26 і 45 тижнів 5 %, 10 % і 25 % розчини етанолу показали, що при малих концентраціях відбувається набухання мітохондрій, дезорганізація крист, розширення саркоплазматичного ретикулуму. Підвищення концентрації етанолу, крім того, викликало аглютинацію мітохондрій, дезорганізацію, дезінтеграцію та перескорочення міофібрил [57, 118, 132]. J. Marin-Garsia і співавт. [204, 205] при хронічній алкогольній інтоксикації відмічали появу «мегамітохондрій» з короткими кристами і просвітленим матриксом, причому морфологічні зміни поєднувалися з біохімічними – послабленням клітинного дихання, зниженням рівня цитохромів a_1 - a_3 , падінням активності цитохромоксидази. Пригнічення продукції енергії із зниженням потужності кальцій-транспортної системи саркоплазматичного ретикулуму в міокардіоцитах є безпосереднім механізмом порушення біомеханіки серця і за сучасними уявленнями, служить субцелюлярною основою алкогольних пошкоджень міокарда [147].

Доведено, що ацетальдегід проявляє властивості неспецифічного інгібітора моноаміноксидази, наслідком чого є підвищення стійкості запасу симпатичних нейромедіаторів в серці [114, 174]. Встановлено, що інтоксикація етанолом викликає активацію периферичного відділу симпато-адреналової

системи, яка проявляється підсиленням синтезу норадреналіну в симпатичних закінченнях та адреналіну в наднирниках. Основне значення в реалізації нейрогормональних ефектів етанолу має ацетальдегід. Це може пояснити той факт, що кардіостимулюючий вплив ацетальдегіду усувається бета-адреноблокаторами.

При дослідженні алкогольних пошкоджень серця у щурів, які протягом 4, 12 і 24 тижнів вживали 32% розчин етанолу було відмічено, що їх вираженість залежить від тривалості алкоголізації і супроводжується прогресуючим збільшенням вмісту норадреналіну в міокарді. Гістологічно були виявлені деструкція міофібрил, гіалінізація дрібних судин, набряк і фіброз інтерстицію. Ці зміни можуть бути пов'язані з перевантаженням міокарда іонами кальцію, що показано в експериментах з впливом високих доз катехоламінів [18, 30].

Виходячи із сказаного, випливає, що алкогольна міокардіодистрофія має ознаки катехоламінової кардіопатії. Вважають, що алкоголь і вивільнені ним катехоламіни відіграють важливу роль в пошкодженні серця при ХАІ. За свідченнями Нужного В.П. з співав. [112] механізми розвитку посталкогольного пошкодження серця пов'язані з гіперактивацією симпато – адреналової системи при синдромі відміни, масивним нагромадженням катехоламінів в екстранейрональних просторах серця і відсутністю в цей період алкоголю, який має здатність послаблювати кардіотоксичний вплив катехоламінів. Baruah J.K. і Kinder D. [168], досліджуючи споживання етанолу щурами, припускають, що саме дефіцит міофосфорилази відіграє роль в патогенезі кардіоміопатії.

Однак є заперечення проти визнання ролі власне алкоголю в генезі пошкоджень міокарда при хронічному алкоголізмі. Це обумовлено тим, що не у всіх алкоголиків розвиваються зміни в серцевому м'язі.

Важливим аспектом є вивчення імунопатологічних процесів при ХАІ. Існують дані про наявність в сироватці крові хворих алкоголізмом аутоантитіл до ряду антигенів тканин міокарда. Слід думати, що фіксація імуноглобулінів

в міокарді сприяє розвитку в ньому патологічних процесів [17, 89, 128, 151, 161].

1.2. Структурна організація волокнистих структур строми серця в нормі та патології

Серце є органом, в якому чітко виражена строма, яка представлена тонкими прошарками пухкої сполучної тканини. Еластичні волокна (ЕВ) в міокарді шлуночків утворюють тонку сітку і, завдяки своїй особливій структурі, забезпечують еластичні властивості тканини. Основним складовими частинами ЕВ, що виявляються при електронній мікроскопії, є центрально розміщений білок еластин (Ел) у вигляді аморфного компонента та розташований на периферії волокна мікрофібрилярний компонент. Еластин не містить структур, що регулярно повторюються, тому має вигляд аморфного матриксу. Цей протеїн утворює ланцюги 5 нм, які, розміщуючись паралельно, формують серцевину ЕВ товщиною 7-9 нм. Біохімічні й гістоензимологічні особливості та ультраструктурна характеристика ЕВ вивчена рядом авторів [91,137, 171, 173, 180, 190, 202, 207, 211, 215, 223].

Основні патогістологічні зміни ЕВ досліджуються при патології крупних судин, а також легень та шкіри, оскільки ЕВ мають велике значення для їхньої функції. Виділені основні види патогістологічних змін в органах при різних нозологічних формах – фрагментація, набрякання, гіпереластоз, мультиплікація, витончення, випрямлення, гіпохромія [43, 44].

Найчастіше використовується термін фрагментація ЕВ, під яким більшість авторів розуміє розпад окремих волокон на зерна, грудки, гранули. Описуються ці зміни у стінках артерій, шкірі, легенях [182, 222].

Найдетальніша кількісна характеристика таких змін подається у роботі С.Schlatman і співав.[198] при дослідженні стінки аорти. Автор виділяє три ступені фрагментації еластики, враховуючи при цьому такі чинники:

- а) наявність вогнищ фрагментації еластичних компонентів, оскільки розрив поодинокого волокна не можна трактувати як фрагментацію;
- б) кількість осередків у полі зору, їхнє розміщення та ступінь злиття;
- в) збереження орієнтації гладком'язових клітин.

Набухання ЕВ детально описане у роботах В.Я.Липеца [92], Icardo J.M. [187], Kuivaniemi H. [196]. Досліджуючи плівчасті препарати шкіри тварин та людини при різній патології, він виявив кілька морфогенетичних варіантів лізису ЕВ. Але в усіх випадках їх розпаду передувало набухання – потовщення ЕВ за рахунок гомогенної речовини - яке може бути варикозним, дифузним, іноді з втратою чіткості контуру волокна. Подібні зміни часто виявляються у стінці аорти при різноманітній патології (атеросклероз, аортити, аневризми).

Ще одним важливим видом змін ЕВ в судинах є так званий гіпереластоз. Цей термін застосував Л.Д.Жеребцов [66], який вважав, що гіпереластоз – це збільшення кількості ЕВ з наступним їхнім злиттям в яскраво пофарбовані грудки та маси. Подібні ж зміни описуються у легенях при емфіземі [182].

Окремо слід зупинитися на мультиплікації ЕВ. Описують так зване «розволокнення» ЕВ – поділ волокон на тонкі волоконця [92].

В описах еластичних структур трапляються також зміни, які виражаються у витонченні, розпрямленні, гіпохромії ЕВ. Найчастіше вони спостерігаються у ділянках, розміщених поблизу основного патологічного вогнища – під атеросклеротичною бляшкою, при посиленому утворенні інших елементів сполучної тканини (системний склероз). Крім цього, описуються патологічні стани, при яких тотально уражується весь або частина органа (частіше судинної стінки). Так, при багатьох процесах в аорті (синдром Гзелля-Ердгайма, запальні ураження) спостерігається так званий «медіонекроз» [178, 195, 199, 200, 201]. Цей термін досить неоднозначний, але так чи інакше при цьому переважають процеси лізису всіх елементів судинної стінки, зокрема й еластичних, з наступним нагромадженням у цих зонах протеогліканів чи колагену. Лізовані ЕВ можуть зовсім не виявлятися в

описаних ділянках, або ж спостерігатися у вигляді більш чи менш гомогенних мас зі зміненими тінкторіальними властивостями [43].

Помітніші зміни виявляються при патології з порушеннями еластогенезу [212, 221]. Описані морфологічні прояви є вираженими та досить неоднорідними – замість нормально сформованих волокон спостерігаються аморфні маси з окремими ЕВ або групами змінених ЕВ (гіпереластоз, набухання, розпрямлення).

Є роботи, в яких вивчають структуру ЕВ у патології. Вони виконані на ультраструктурному рівні. Але кількість спостережень у цих дослідженнях, як правило, недостатня для того, щоб робити узагальнення. На підставі джерел літератури [182, 186] можна виділити такі морфологічні прояви:

- а) зміна електронної щільності еластину (зменшення або збільшення);
- б) наявність вакуолей, глобулярних структур та електроннощільних включень неправильної форми;
- в) порушення співвідношення між еластином та мікрОВОЛОКНИСТИМ компонентом;
- г) зміна розміру та кількості розгалужень ЕВ.

Зміни ЕВ у різних органах мають багато спільного: практично всюди спостерігається фрагментація більшого чи меншого ступеня вираженості. Водночас, описи значно відрізняються один від одного, що пов'язано з суб'єктивними чинниками (відсутність чітких кількісних та якісних критеріїв, термінологічна неоднозначність), з деякими об'єктивними факторами (нашарування окремих змін внаслідок процесів, які мають одночасний перебіг). А також з тим, що однакові морфологічні прояви можуть бути наслідком різних процесів. Отже, важливим є виділення низки морфологічних змін, які б відображали певні загальнопатологічні процеси, дозволяли однотипно описувати зміни ЕВ в органах та при різній нозології, а також діагностувати ті чи інші захворювання і синдроми.

Використовуючи дані літератури та результати власних досліджень Гаврилюк О.М. [43] виділив певні варіанти морфологічних проявів ушкодження ЕВ:

1.Незворотні зміни (виражена альтерація або утворення неповноцінних волокон):

- повний лізис із заміщенням протеогліканами або колагеновими волокнами;

- фрагментація III ступеня (розпад на грудки та гранули) - за Т.Н.Schlatman [213];

- аморфні маси з гіпереластозом або тонкими ЕВ.

2.Зворотні зміни (незначна алтерація та репаративні процеси):

- витончення, розпрямлення гіперхромних волокон.

- нерівномірне набухання, розгортання у вигляді стрічок.

- вогнищевий гіпереластоз (гомогенні гіперхромні агрегати).

- мультиплікація.

- фрагментація I-II ступеня.

З точки зору діагностики, на думку автора, важливим є виділення незворотніх глибоких змін що призводять до значних порушень функції. Такі ураження можуть виникати після масивного лізису еластичних структур, або внаслідок утворення неповноцінних волокон. Лізис ЕВ розвивається під впливом еластаз. Якщо їх вплив є значним, то в таких ділянках при гістологічному дослідженні компоненти ЕВ можуть взагалі не виявлятися, а на їх місці спостерігаються інші елементи сполучної тканини, або визначається тотальна фрагментація ЕВ.

Важливим при розмежуванні незворотніх та зворотніх змін ЕВ є визначення їхньої локалізації та розповсюдження. Незворотні зміни, як правило, бувають дифузними та яскраво вираженими, зворотні ж частіше виявляються у місцях найбільшого функціонального навантаження, тобто вогнищеві, а ступінь вираженості та комбінація різних видів змін сильно варіює. Щодо патогенезу виявлених змін, то в трактуванні процесів, які лежать

в основі конкретних морфологічних проявів, залишається ще багато незрозумілого.

Алкогільна інтоксикація викликає суттєві зміни в будові як судин мікроциркуляторного русла, так і волокнистих структур строми серця. Так за даними Беляевой Н.Ю. и соавт. [18], Вихерта А.М., Цыпленковой В.Г. [34], Лебедева С.П. и соавт. [90], Паукова В.С. та Угрюмова А.И. [125] розлади гемо- і лімфоциркуляції, які полягають у розвитку стазів, плазморагії, діapedезних крововиливів та вогнищ фібриноїдного некрозу стінок мікросудин, належать до характерних рис гострого отруєння алкоголем. Натомість, хронічне отруєння супроводжується гіалінозом стінок мікросудин та периваскулярним фіброзом [18, 105, 122, 124,].

Слід припустити, що морфологічні зміни стінок кровоносних судин зумовлюють суттєві порушення гомеостазу у навколосудинній стромі. Проте у відомій нам літературі такі тонкі описання структури строми нами не знайдені. Основна увага дослідників зосереджена на зміні будови елементів МЦР.

Серед описань патологічних трансформацій стромальних елементів переважають ті, які спостерігаються в безпосередній близькості до судин МЦР. Деякі автори вказують на те, що плазморагія спостерігається зрідка в поодиноких судинах [32, 67]. Строма міокарда в таких випадках переважно є набряклою [18, 71, 120, 141], з нечисленими дрібновогнищевими геморагіями. Описані множинні розсіяні та дифузні клітинні інфільтрати, які склалися з лімфоцитів, сегментоядерних нейтрофілів та еозинофілів. Міжм'язові прошарки сполучної тканини місцями розширюються в рубцеві поля (на місці зниклих м'язових елементів). Часом в цих полях склерозу відмічається виникнення жирової тканини [35, 62].

Описані зміни строми констатували в міокарді при хронічному зловживанні алкоголем, але без ознак серцевої недостатності. В той же час набряк строми, повнокрів'я, дисциркуляторні явища, геморагії стають більш демонстративними при декомпенсації гіпертрофованого серця [150, 163, 165].

1.3. Особливості мікроциркуляції в серці при хронічній алкогольній інтоксикації

1.3.1. Структурно-функціональні особливості гемомікроциркуляторного русла. Механізми розвитку проявів алкоголізму в серці ще недостатньо вивчені. На те, що глибокі перетворення строми пов'язані з порушенням мікроциркуляції вказується рядом авторів [18, 34, 61, 69, 83, 84, 95, 120-127, 129, 142]. Встановлено, що на різні чинники зовнішнього середовища однією з перших відповідає система мікроциркуляції організму, яка здійснює транскапілярний обмін [84]. Окремі роботи присвячені вивченню кінцевого кровотоку [163], та стану ендотеліальної вистилки капілярів [169, 216]

Особливо цінними є експериментальні роботи, в яких продемонстровано стадійність, послідовність змін МЦР у залежності від тривалості експериментальної алкоголізації та величини дози етанолу [67].

При отруєнні піддослідних тварин (одноразове внутрішньоочеревинне введення 32 % розчину етанолу в розрахунку 7 г на 1 кг маси тіла) морфологічні зміни були незначними і відбувалися переважно в судинах мікроциркуляторного русла: спостерігалось значне повнокрів'я капілярів і венул, що супроводжувалося порушенням реологічних властивостей крові у вигляді стазу еритроцитів, сладж-феномену, розвивалося плазматичне просякання стінок артерійол. У периваскулярній сполучній тканині виявлялись ділянки метахромазії.

При електронно-мікроскопічних дослідженнях в кровоносних прекапілярах спостерігали набухання ендотеліальних клітин, в них незначно збільшувалась кількість піноцитозних пухирців, відростків люмінальної поверхні ендотеліоцитів; мітохондрії цих клітин набухали, а їхні кристи руйнувалися. Порівняно з контролем збільшувалась кількість вільних рибосом і полісом. Базальна мембрана набухала, просвітлювалася, нерідко виявлявся чіткий периваскулярний набряк.

При експериментальному моделюванні на тваринах хронічного алкогольного отруєння (вдихання 96 % розчину етанолу по 18 годин на добу протягом 98 діб) морфологічні зміни в міокарді були якісно іншими. На тлі різних морфологічних змін кардіоміоцитів виявлені значні стереотипні для хронічного отруєння алкоголем зміни строми. До них належать: постійна гіперемія МЦР, хронічний набряк строми та периваскулярний склероз, місцями помітні лімфогістіоцитарні інфільтрати.

Електронно-мікроскопічно в ендотелії капілярів переважали атрофічні зміни: ендотеліальна вистилка стоншена, знижена піноцитозна активність, базальна мембрана ущільнювалася, їхні контури ставали чіткими, був виражений вогнищевий кардіосклероз.

У третій групі тварин автори створювали експериментальну модель синдрому відміни. Для цього їм упродовж 5,5 діб внутрішньоочеревинно вводили 32 % розчин етанолу з розрахунку 5 г на 1 кг маси тіла на добу з наступним дослідженням через 2 години, 2, 5 і 7 діб після відміни етанолу.

Вимушене переривання вживання алкоголю при алкоголізмі приводить до розвитку алкогольного абстинентного синдрому. Особливістю цього патологічного стану є виражена стресорна реакція, яка супроводжується викидом у кров катехоламінів [112-114]. Саме впливом цих речовин пояснюються судинні розлади. Через 2 години після останнього введення алкоголю спостерігались зміни, які характерні для гострого впливу етанолу, але вони були більш вираженішими. Відмічалось значно виражене повнокрів'я капілярів, стази, сладж-феномен, периваскулярний набряк. При електронно-мікроскопічному дослідженні відмічалось набухання ендотелію капілярів, підвищувалася піноцитозна активність, базальна мембрана ставала рихлою. В периваскулярній сполучній тканині з'являлася метахромазія.

Через 2 доби після відміни етанолу всі відмічені вище зміни в судинах мікроциркуляторного русла посилювалися, метахромазія периваскулярної строми була виражена різкіше.

Дослідження чере 5 діб після відміни етанолу показали, що зміни в судинах мікроциркуляторного русла і периваскулярній стромі зберігалися.

Лише на 7-му добу відміни етанолу судинні зміни переважно зникали, хоча і зберігалося нерівномірне набухання ендотелію окремих капілярів і венул, піноцитозна активність знижувалась. У периваскулярному просторі помітні тонкі колагенові волокна.

Експериментальним шляхом доведена роль синдрому відміни як ключового елемента у формуванні алкогольного пошкодження серця. Успенский А.Е. [152], Шольц Д.М. із співавторами [160], Нужный В.П., Тезиков Е.Б. [111] та інші у своїх дослідженнях вказують, що пошкодження етанолом міокарду різко наростає в період синдрому відміни: знижується рівень коронарної перфузії [112, 114], наростають судинні розлади, дистрофічні зміни в субклітинних структурах, виявляються вогнища контрактурно змінених і зруйнованих міоцитів. Таким чином, абстинентне пошкодження серця можна вважати ведучим патогенетичним фактором алкогольного ураження серця [108, 113, 114].

Показано, що синдром відміни супроводжується розвитком стрес-реакції, яка полягає у збільшенні маси наднирників і зменшенням в них вмісту адреналіну і збільшенням адреналіну та норадреналіну в міокарді. Це дає підстави вважати деструктивні процеси в міокарді як різновидність серцевого компоненту стресової реакції [29, 112].

Проте Цыпленкова В.Г. і Шольц Д.Д. [155], проводячи порівняльний аналіз методів моделювання АКМП і оцінюючи їх ефективність за морфологічною відповідністю АКМП у людей, вказують, що методи примусового введення етанолу дозволяють швидко індукувати розвиток в серці грубих змін, однак їхня відповідність до змін при АКМП у людини є сумнівною.

1.3.2. Структурно-функціональні особливості лімфоциркуляторного русла. У зв'язку із особливостями капілярно-стромального обміну

кровоносної системи, що проявляється неможливістю резорбції високомолекулярних речовин та метаболітів у гемокапілярне русло, у філогенезі виникла система лімфатичних капілярів та судин. Ця система компенсує резорбтивну неспроможність кровоносної частини мікроциркуляції [65, 71, 73, 74, 75].

Серце має добре розвинену систему лімфодренажу. Лімфатичні капіляри і судини утворюють численні лімфатичні сплетення, розташовані субепікардіально, інтрамурально в прошарках сполучної тканини та субендокардіально.

Початковими елементами лімфатичної сітки міокарда є лімфатичні капіляри, які здійснюють головний дренаж інтерстицію. Характерною їхньою особливістю є наявність резервуароподібних розширень судин значної ємкості різноманітних форм. Їхні ендотеліоцити мають витягнуту, веретеноподібну і фестончасту форму. Субепікардіальні лімфатичні капіляри відрізняються рівномірним калібром, часто містять бокові вирости, де ендотеліальні клітини полігональні. Більшість капілярів прямує до лімфатичних пост капілярів – крупніших підковоподібних судин з фестончастим ендотелієм і клапанами, які частіше містяться в ділянці лівого вушка серця [89-91].

Своєрідність резорбтивних властивостей коренів лімфатичної системи, вибіркова проникність стінок лімфатичних капілярів для рідини, білків і ліпідів зумовлюють своєрідність ультраструктури мікросудин лімфатичного русла. Базальна мембрана дуже тонка і несу цільна, а перицити, які характерні для кровоносних капілярів, відсутні [41].

Звертає на себе увагу тісний просторовий контакт лімфатичних і кровоносних капілярів. Ендотелій лімфатичних капілярів за формою, розмірами клітин і їхніх ядер відрізняється від ендотелію кровоносних капілярів [156, 159] На ультратонких зрізах розрізняють ендотеліоцити двох типів: одні – полігональні, сплюснені, розпластані, інші – заокруглені, з виступаючою в просвіт капіляра ядерною зоною. Обидва типи клітин містять

типові клітинні органели, а також лізосоми, мультивезикулярні тільця та крупні вакуолі – симфізосоми [159].

Наявність переважно дрібних везикул вказує на участь клітин в транспорті, а присутність в цитоплазмі лізосом свідчить про поглинальну і фагоцитарну функцію ендотелію лімфатичних капілярів.

До числа внутрішньоклітинних структур, що підтримують ту чи іншу форму ендотеліальних клітин лімфатичних капілярів, належать цитоплазматичні мікрофіламенти. Функціональне значення скоротливої системи полягає в активній регуляції величини міжклітинних контактів, тобто в проникності ендотеліальної вистилки лімфатичних капілярів [87].

Ультраструктурні компоненти лімфатичних капілярів міокарда роблять їх своєрідними крупнопорозними фільтрами і відображають здатність резорбувати крупномолекулярні речовини та білки. Це, в першу чергу, зумовлено високою рухливістю клітинних контактів в ендотелії, здатністю до розходження ендотеліоцитів в місцях їхніх стиків і утворення значних просторів між ними.

Таким чином, своєрідні пори в стінці лімфатичного капіляра сполучають його просвіт з основною проміжною речовиною сполучнотканинних прошарків серцевого м'яза. Ємкісні лімфатичні мікросудини можна вважати своєрідними резервуарами лімфи і ступінь їхнього наповнення відображається на формі клітинних меж ендотеліоцитів. Лімфа, яка доставляється в ці резервуари, по мірі її накопичення поступає у відповідні лімфатичні мікросудини. При скороченні і розслабленні серцевого м'яза вони виконують роль своєрідного насоса.

В зв'язку з тим, що концентрація білків плазми в інтерстиціальному просторі визначає кінцеву фільтрацію і абсорбцію в капілярах, стає очевидним значення лімфатичних капілярів та їхніх ультраструктурних пристосувань для підтримання постійності цієї концентрації в органі з високим рівнем метаболізму, яким є серце.

Важлива роль лімфатичної системи в підтримці гомеостазу визначається різноманітністю і складністю її функцій в організмі. Як один із компонентів системи мікро циркуляції, внутрішньоорганне лімфатичне русло дренає інтерстицій, «спеціалізуючись» на елімінації грубодисперсних субстанцій [87]. Резорбуючи частину води і білків, які фільтруються з крові, лімфатична система регулює склад і об'єм внутрішньотканинного середовища. Будь-які порушення мікрогемодинаміки та проникності гістогематичного бар'єра (ГГБ) безпосередньо впливають на процеси лімфообігу [67].

Закономірності перебудови лімфатичного русла серця при порушеннях лімфовідтоку протягом останніх років вивчалися в основному А.С. Гавришем із співавторами [45-47]. На основі власних досліджень автори виділяють такі форми недостатності лімфообігу: а) гіперфільтраційна; б) динамічна; в) резорбтивна; г) евакуаційна; д) механічна; е) комбінована. Автори стверджують, що недостатність серцевого лімфообігу різної етіології формується як комплекс стереотипних морфофункціональних змін, які в залежності від ступеня вираженості і взаємовідношень обумовлюють послідовну зміну кількох фаз розвитку цього патологічного процесу:

1. компенсаторна гіперфункція ЛР серця, виникаючи у відповідь на зростаючу гідратацію інтерстицію, включає комплекс явищ, які оптимізують роботу дренажних механізмів;

2. фаза зворотніх патологічних змін, при яких виникають ознаки неадекватності дренажу тканин, що нашаровуються на компенсаторно-приспосувальну реакцію ЛР серця;

3. фаза закріплення неадекватності лімфовідтоку – складний комплекс адаптаційних і патологічних змін з домінуванням останніх (стабільний набряк, дифузний кардіосклероз);

4. фаза хронічної неадекватності лімфовідтоку – зміни стають вторинними стимуляторами патологічного процесу, дилатація і деформація лімфатичної сітки прогресують.

Застій лімфи зумовлює циркуляторну гіпоксію і накопичення в тканинах продуктів обміну, виявляючи гістотоксичний і склерогенний вплив [45]. Інтракоронарне введення інтактним тваринам лімфи з ішемізованого серця викликає аритмії [217].

У серці перебудова ЛР найпомітніша при патологічних процесах, які мають тривалий перебіг, зокрема при коронарній недостатності, атеросклеротичному коронарокардіосклерозі, ревматизмі [45, 73].

Цікавим є стан ЛР міокарда при інфаркті у зв'язку із даними Solti F. із співавт. [217] про те, що лімфостаз сприяє розширенню зони некрозу та сповільнює процеси рубцювання міокарда, зумовлює прогресування кардіосклерозу [74, 81, 82], який, насамперед, виникає в зоні розташування ЛРС, а не навколо кровоносних капілярів.

Однак механізми, які визначають перебудову ЛРС, а також морфофункціональні основи його недостатності при хронічному алкоголізмі, вивчені ще недостатньо. Про це свідчить тільки одна робота [42]. Вивчення препаратів серця дозволило авторам виділити 4 види структурних станів лімфатичних капілярів у людей померлих від отруєння алкоголем (1 – функціонуючі; 2 – дистрофічні; 3 – ті, що склерозуються; 4 – регенеруючі), вони і відповідають стадіям реакції лімфатичних капілярів на поступлення в організм токсичних доз алкоголю. Хоча морфологічні прояви компенсаторної перебудови лімфатичної системи серця при отруєнні алкоголем різноманітні і мають ряд подібних ознак з іншими видами морфологічних перетворень, констатовані деякі зміни властиві фазі резорбції алкоголю. Це виправдовує доцільність дослідження ЛРС при алкогольній інтоксикації з практичної і теоретичної точки зору.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що найглибше при ХАІ вивчалася м'язова частина міокарда. На світлооптичному й ультраструктурному рівнях вивчено ушкодження кардіоміоцитів. Досліджені біохімічні процеси, вміст мікроелементів, стан симпато-адреналової системи і роль синдрому відміни в патогенезі алкогольного пошкодження серця.

Незаперечним є твердження, що алкоголь виступає як фактор ризику раптової серцевої смерті.

Проте продовжує дискутуватися питання щодо впливу алкоголю на морфогенез атеросклерозу. Відкритим залишається питання термінології. Будова строми і мікроциркуляторного русла міокарда описана фрагментарно, а роботи з цієї теми виконані в експерименті. Ми не знайшли повідомлень, присвячених комплексній оцінці всіх ланок мікроциркуляторної системи у хворих з алкогольним ураженням серця із застосуванням кількісних критеріїв. Дослідження лімфатичної ланки МЦР при ХАІ практично відсутні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика матеріалу досліджень

Робота виконана на секційному матеріалі Тернопільського обласного бюро судово-медичної експертизи та Тернопільського обласного патологоанатомічного бюро.

Нами досліджено серця 120 померлих людей, які в анамнезі тривалий час зловживали алкогольними напоями, 78 з них померли від хронічної серцевої недостатності, в тому числі 22 лікувалися в наркологічній клініці з діагнозом “алкоголізм”. У 42 випадках смерть наступила в період елімінації алкоголю. В 37 випадках причиною смерті була алкогольна кардіоміопатія.

Комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 13 від 18. 04. 2007 р.) порушень морально-етичних основ при проведенні досліджень не виявлено, робота виконана з дотриманням вимог щодо норм білетики згідно наказу МОЗ України № 281 від 01. 11. 2000 р.

Серця померлих від алкоголізму у поєднанні з гіпертонічною хворобою, вузликосим періартеріїтом, гломерулонефритом, хронічним легеневим серцем, атеросклерозом, цукровим діабетом нами не досліджувалися.

Тривалість вживання алкогольних напоїв складала 10-25 років і більше. Достовірно встановити період зловживання алкоголем у кожному випадку важко в зв'язку з неповним збором анамнезу у хворого в стаціонарі або у його рідних у випадках судово-медичного дослідження тіл померлих, а, також, необ'єктивністю самих зацікавлених осіб. В усіх випадках завжди спостерігалася така ознака алкоголізму, як дифузне ожиріння печінки, яке виявлялось при автопсії та мікроскопічному дослідженні.

Розподіл досліджуваних випадків за віком і статтю представлені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Розподіл досліджуваного матеріалу за віком і статтю

Вік, роки	20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		Разом	
Стать	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж
Кількість досліджуваних випадків	3	-	7	3	44	5	33	5	8	-	2	-	107	13
Разом	3		10		49		38		8		2		120	

Найбільша частина уражень серця у алкоголіків спостерігається у віковій групі від 30 до 60 років з піком у 40-50 років, тобто у людей найбільш працездатного віку.

Для контролю взято серця 30 практично здорових людей молодого віку, які загинули внаслідок нещасних випадків і в анамнезі відсутні дані про зловживання алкоголем, його сурогатами та іншими наркотичними речовинами. Для достовірності в таких випадках враховували гістологічну характеристику інших внутрішніх органів (головний мозок з оболонками, печінка, нирки, підшлункова залоза) для виключення морфологічних ознак алкогольного ураження.

Моделювання експериментального алкоголізму проводилося на 100 безпородних статевозрілих білих щурах-самцях віком 5 – 6 місяців та масою 180-260 г, 10 з яких були контролем.

Усі втручання на тваринах та забій проводилися із дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [68].

Розподіл тварин за групами дослідження представлено в таблиці 2.2

Таблиця 2.2

Розподіл тварин за групами дослідження

Група тварин	Кількість тварин	Характер експерименту	Тривалість алкоголізації, доби	Методи дослідження		
				Гістологічний	Електронно-мікроскопічний	морфометричний
контроль	10			+	+	+
I	30	Алкоголізація 40% об. горілкою	5,9,12	+	+	+
II	30	Алкоголізація 40% об. самогоном	5,9,12	+	+	+
III	30	Алкоголізація 17% об. міцним вином	5,9,12	+	+	+
Всього	100					

2.2. Моделювання експериментального алкоголізму відповідно до стадійності клінічного перебігу алкогольної хвороби у людини

На тваринах проводили моделювання експериментального алкоголізму 40% об. горілкою, 40% об. самогоном та 17% об. міцним вином відповідно до стадійності перебігу алкогольної хвороби у людини. При виборі піддослідних тварин виходили з того, що білі щурі є найкращою моделлю для проведення експерименту – серця їхні за будовою схожі до людини, а функціонування етанолокислюючих систем у щурів подібні до таких систем у людини [1, 27, 30, 40, 79, 94, 117]. В експерименті використано самогон, виготовлений з цукру. Модель експериментального алкоголізму створена на основі вже існуючих моделей [1, 10, 27, 29, 30, 38, 94, 154, 170, 188, 206]. Нами використана модель Іваночко В.М. [77].

Піддослідні тварини в кожній групі були поділені на підгрупи відповідно до першого, другого та третього етапів експериментального алкоголізму.

I етап – період формування алкогольної мотивації, що відповідає першій-п'ятій добам алкоголізації;

II етап – період вираженого потягу до алкоголю, формування толерантності, відповідає шостій-дев'ятій добам алкоголізації;

-III етап – період розвитку фізичної залежності, відповідає десятій-дванадцятій добам алкоголізації.

Алкоголь вводили внутрішньошлунково через металевий зонд 4 рази на добу.

Тваринам першої групи вводили 40% горілку:

з першої по п'яту добу – 2,4 мл на одне введення;

з шостої по дев'яту добу – 2,6 мл на одне введення;

десятої по дванадцятую добу – 3,0 мл на одне введення.

Тваринам другої експериментальної групи вводили 40% самогон:

з першої по п'яту добу – 1,9 мл на одне введення;

з шостої по дев'яту добу – 2,1 мл на одне введення;

десятої по дванадцятую добу – 2,4 мл на одне введення.

Тваринам третьої експериментальної групи вводили 17% міцне вино:

з першої по п'яту добу – 3,9 мл на одне введення;

з шостої по дев'яту добу – 4,2 мл на одне введення;

десятої по дванадцятую добу – 4,9 мл на одне введення.

Тваринам контрольної групи внутрішньошлунково вводили ізотонічний розчин хлориду натрію:

з першої по п'яту добу – 1,8 мл на одне введення;

з шостої по дев'яту добу – 1,9 мл на одне введення;

десятої по дванадцятую добу – 2,2 мл на одне введення.

Всім тваринам досліджуваних груп, а також в контрольній групі, перед виведенням з експерименту проводили електрокардіографічне дослідження на електрокардіографі ЕК2Т-02 при швидкості руху стрічки 50 мм/с в другому стандартному відведенні. При оцінці результатів ЕКГ визначали: частоту

серцевих скорочень (ЧСС), висоту зубців в мілівольтах, систолічний показник (СП) у відсотках та інтервали між зубцями в мм.

Після закінчення експерименту здійснювали евтаназію тварин шляхом декапітації під інтраперитонеальним наркозом із використанням стандартного розведення тіопенталу натрію у дозі 0,15 мл на 100 г маси тіла щура.

2.3. Ультрамiкроскопiчне дослідження серця щурів на етапах експериментального алкоголізму

Для електронно-мiкроскопiчного дослідження шматочки серця вiдразу фіксували в 2% розчині чотириокису осмію на фосфатному буфері молярна концентрація якого 0,1 моль/л з рН-7,4. Після цього матеріал подрiбнювали на шматочки 1мм³ і фіксували протягом 1,5-2 год з триразовою заміною розчину осмію, після чого проводилося промивання від фіксатора з наступним зневодненням в етилових спиртах наростаючої концентрації (50°, 70° та 100°) з інтервалом 15 хв.

Зневоднений матеріал поміщали в ацетон-епоксидні суміші (3:1, 1:1, 1:3) з інтервалом 1 год. з наступним просочуванням шматочків у суміші епон-аралгітних смол. Полімеризація проводилася протягом доби при температурі 56 °С.

Ультратонкі зрізи виготовлялися на ультрамiкротомі УМТП - 7. Зрізи товщиною 30-50 нм контрастували в 2 % розчині ураніл-ацетату на 70° спирті та сумішшю Рейнольдса і досліджували під електронним мiкроскопом ЕМВ-100 ЛМ з прискорюючою напругою 75 кВ. Фотографування проводили при збільшеннях від 2000 до 25000 разів.

2.4. Морфометричні та світлооптичні методи дослідження

Особливості структурної перебудови частин серця при алкогольній міокардіопатії вивчали за допомогою макрометричних методів. Серця розтинали за методикою Г.Г. Автандилова [3]. Роздільно зважувалися частини серця за W.Muller [209] з урахуванням модифікацій R.M. Fulton et al. [183], Г.И. Ильина [76], И.К. Есиповой [64] та визначали чисту масу серця (ЧМС) без субепікардіальної клітковини, клапанів і крупних судин, абсолютна вага лівого (МЛШ) і правого (МПШ) шлуночків з пропорційною їхній масі частиною міжшлуночкової перегородки, шлуночковий індекс – ІШ (відношення маси правого шлуночка до маси лівого, а також відсотковий вміст маси кожного шлуночка до чистої маси серця (% ЛШ, % ПШ).

Планіметричним методом, розробленим на кафедрі патологічної анатомії Тернопільського медінституту під керівництвом доцента Б.І.Дубчака, визначали такі морфометричні показники: площу робочої поверхні (ендокарду) лівого (ПСЛШ) і правого (ПСПШ) шлуночків та планіметричний індекс – ІІ (відношення ПСЛШ до ПСПШ).

Для оцінки стану коронарного кровопостачання серця проводили морфометрію коронарних артерій за методом М.С.Гнатюка та співавт. [145]. При цьому визначали тип кровопостачання та об'єм всіх коронарних артерій і вчисляли: індекс кровопостачання серця (ІКС) – відношення сумарного об'єму всіх артерій до чистої маси серця, індекс кровопостачання лівого шлуночка (ІКЛШ) – співвідношення об'єму артерій, які кровопостачають лівий шлуночок, до його маси, індекс кровопостачання правого шлуночка (ІКПШ) – співвідношення об'єму артерій, які кровопостачають правий шлуночок, до його маси.

Мікроциркуляторне русло у частині спостережень вивчали з використанням ін'єкційного методу, оскільки лімфатичні капіляри, завдяки своїм морфологічним особливостям, як правило, не виділяються на фоні оточуючої тканини.

Із багатьох ін'єкційних методів і модифікацій ін'єкційних мас, описаних в літературі [86, 88], нами застосований класичний ін'єкційний метод із

використанням маси Герота в модифікації Д.Д. Зербіно [72]: 1г берлінської блакиті на 100 г хлороформу. Перевагою цієї суміші є те, що в ній відсутній скипідар, який, згідно спостереженням Д.Д. Зербіно, негативно впливає на стінки лімфатичних капілярів, утруднюючи виявлення на гістологічних препаратах ядер ендотеліоцитів, аргірофільних та еластичних волокон.

Необхідною умовою роботи було дослідження свіжого секційного матеріалу.

Після наповнення просвіту відвідних лімфатичних судин ін'єкційною масою, останні перетискали затискачами Кохера, що при повторних введеннях маси сприяло максимальному наповненню ЛК.

Враховуючи велику проникаючу здатність маси Герота, орган після ін'єкції промивали 30-40 хвилин у проточній воді, залишаючи затискачі. Така експозиція необхідна для рівномірнішого розподілу маси по лімфатичних шляхах всередині серця. До препарату прикріплювалася бірка з номером і він занурювався в 10 % розчин нейтрального формаліну на 2 доби.

З різних ділянок серця вирізали шматочки розмірами 2x3 см, які після ретельного промивання в проточній воді протягом 6-12 годин, проводились через спирти зростаючої концентрації і заключалися в парафін.

Гістологічні зрізи, забарвлені гематоксилін-еозином, за Гейденгайном і за методом ван Гізон з метою виявлення загальної структури патологічних змін серця, гістотопографічних взаємовідношень між елементами мікроциркуляторного русла, а також, строною та паренхімою. Еластичні структури виявляли шляхом забарвлення гістопрепаратів за методикою Вейгерта і Харта [99].

Дослідження стану строми серця неминуче передбачало вивчення таких важливих компонентів сполучної тканини, як глікозамінглікани.

Для вивчення кислих глікозамінгліканів застосовували кислі розчини альціанового голубого при різних значеннях рН.

Необхідні для демонстрації гістологічні препарати фотографували. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу ЛОМО Биолам Р11 та МБИ-15 за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми Inter Video Win DVR. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програми UTHSCSA Image Tool.

Діаметр кровоносних і лімфатичних капілярів вимірювався під мікроскопом за допомогою мікрометричної сітки згідно вказівок ряду дослідників [2, 4, 5, 7, 8, 9].

На гістологічних препаратах проводили гістостереометричне дослідження. Визначали такі морфологічні показники: об'єм капілярного русла, стромально-мязові співвідношення.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного значення (M), стандартну похибку середньої арифметичної ($\pm m$), критерію Стьюдента (t) та рівня значимості (p) за допомогою програми електронних таблиць Excel версії 2003 року корпорації Microsoft на комп'ютері Intel (R) Celeron (R)M CPU 410. результати розцінювали як достовірні при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАРНОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Оскільки патогенез хронічної серцевої недостатності при алкогольній кардіоміопатії трактується неоднозначно, ми вважали доцільним морфометричним методом вивчити рівень забезпечення кров'ю міокарда серця людей, які тривалий час зловживали алкогольними напоями.

Слід відмітити, що при дослідженні аорти та вінцевих артерій нами не виявлено у жодному випадку стенозуючого атеросклерозу. В 47 дослідженнях (39,2 % від всіх випадків) спостерігали ліпідоз інтими, тромбоз коронарних артерій відсутній.

Усі спостереження розподілені на 6 груп: до першої групи входили серця із компенсованою гіпертрофією лівого шлуночка, до другої – з переважаючою компенсованою гіпертрофією правого шлуночка, третю групу склали серця із компенсованою гіпертрофією обох шлуночків, четверту – із декомпенсацією гіпертрофованого лівого шлуночка, п'яту – серця з декомпенсацією гіпертрофованого правого шлуночка, а шосту групу – із декомпенсацією обох гіпертрофованих шлуночків.

При співставленні виду гіпертрофії з типом кровопостачання, встановлено, що в 43 випадках (95,5 %) гіпертрофії лівого шлуночка виявлений лівий тип кровопостачання, в 39 випадках (88,6 %) гіпертрофії правого шлуночка – правий тип кровопостачання. Очевидно, що превалююча гіпертрофія частіше виникає у тих відділах серця, які краще кровопостачаються і, відповідно, несуть підвищене функціональне навантаження.

Результати морфометричних досліджень показані на діаграмах (рис.3.1 – 3.3).

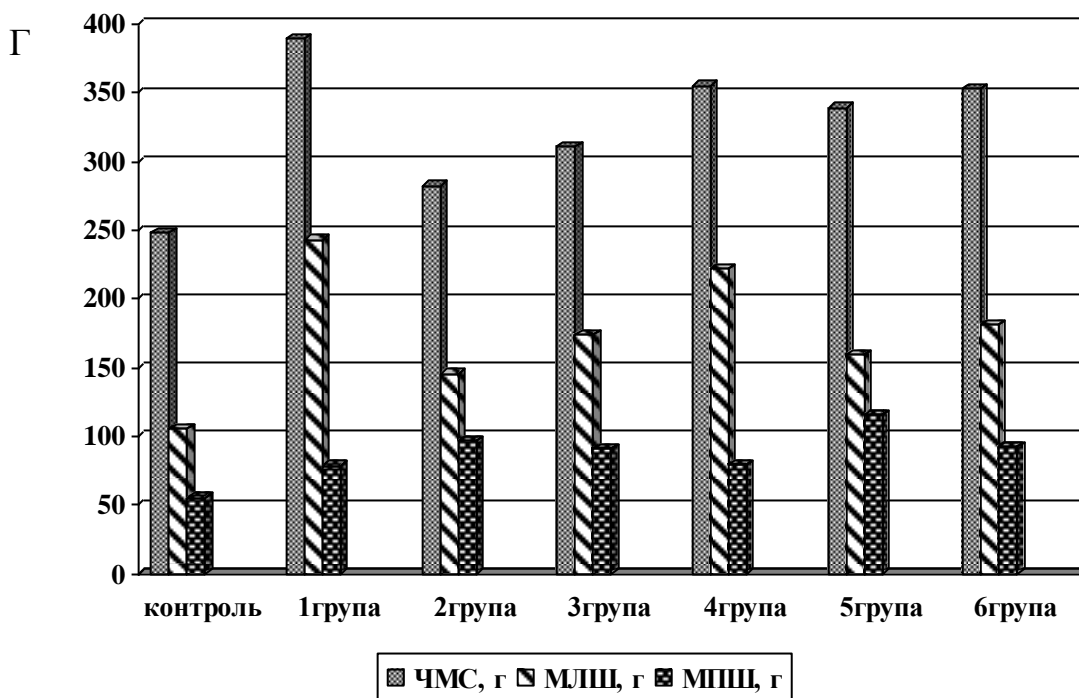


Рис. 3.1. Масометричні показники серця і шлуночків в досліджуваних групах при АКМП

Перша група включала 27 спостережень – 24 чоловіків і 3 жінок, вік померлих становив від 27 до 60 років. Тривалість зловживання алкоголем – від 5 до 30 років і більше.

Методом роздільного зважування серця за Мюллером встановлено, що в досліджуваній групі чиста вага м'язової маси серця досягала $(389,1 \pm 23,4)$ г, абсолютна маса лівого шлуночка – $(243,1 \pm 11,6)$ г, правого – $(78,4 \pm 3,3)$ г, відсоток лівого шлуночка – $(63,7 \pm 1,5)$ %, правого – $(21,5 \pm 0,9)$ %, шлуночковий індекс $0,37 \pm 0,02$.

Різниця між цими морфометричними показниками і такими ж показниками контрольної групи статистично достовірна ($p < 0,05$).

Планіметричним методом виявлене переважне збільшення площі робочої поверхні лівого шлуночка серця порівняно з контролем: ПСЛШ – $(88,1 \pm 4,7)$ см² проти $(67,4 \pm 2,2)$ см²; $p < 0,05$. Як видно з рис. 3.2, спостерігалось також зростання ПСПШ $(85,7 \pm 2,8)$ см² проти $(72,3 \pm 2,2)$ см²; $p < 0,05$, але $> 0,001$). Відповідно ПІ збільшувався до $1,03 \pm 0,3$ проти $0,93 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

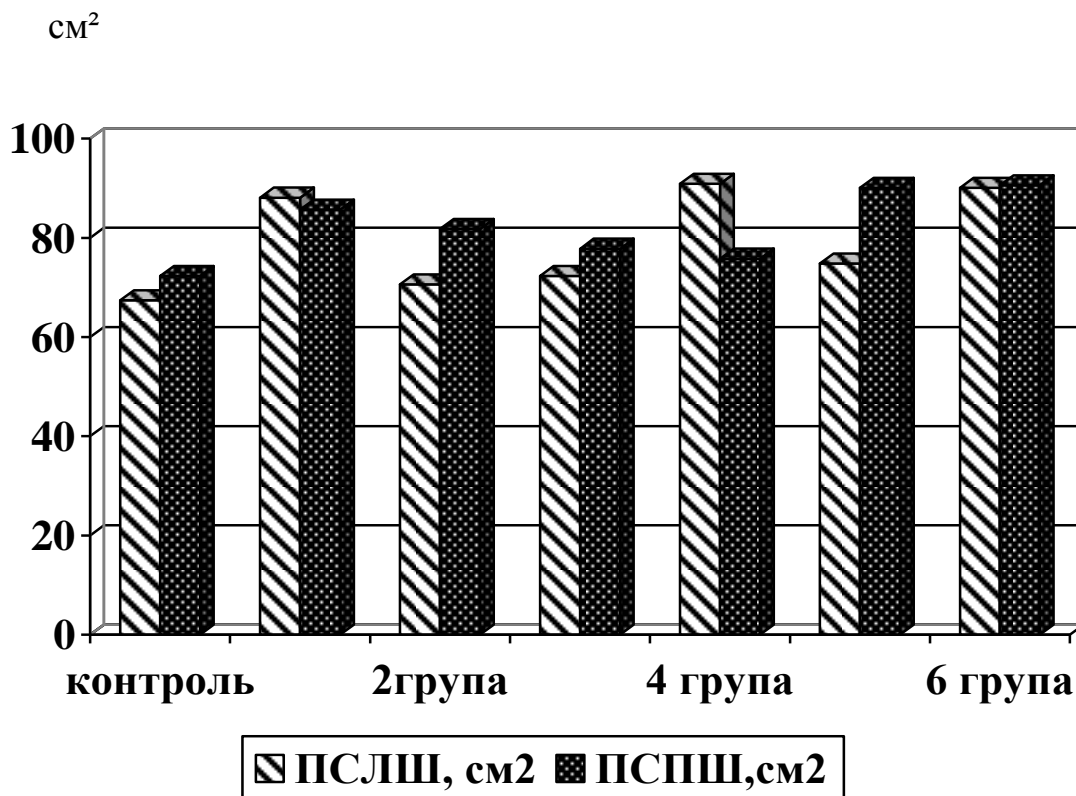


Рис. 3.2. Планіметричні показники сердець в досліджуваних групах при АКМП

Площа робочої поверхні лівого шлуночка перевищувала аналогічний кількісний показник правого шлуночка, хоча в нормі наявне зворотнє явище, тобто при АКМП, яка супроводжується гіпертрофією лівого шлуночка, його порожнина більша за порожнину правого шлуночка.

Морфометричними методами встановлено, що рівень коронарного кровопостачання серця і його відділів при АКМП відповідав показникам норми або був на її нижніх межах: ІКС становив $0,82 \pm 0,03$ при нормі $0,85 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), ІКЛШ - $0,80 \pm 0,01$ при нормі $0,82 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), ІКПШ - $1,96 \pm 0,03$ при нормі $1,95 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Причому ІКС знижувався за рахунок зниження кровопостачання гіпертрофованого лівого шлуночка.

24 спостереження склали другу групу. Серед них було 18 чоловіків і 5 жінок віком від 30 до 69 років. Тривалість зловживання алкогольними напоями аналогічна першій групі.

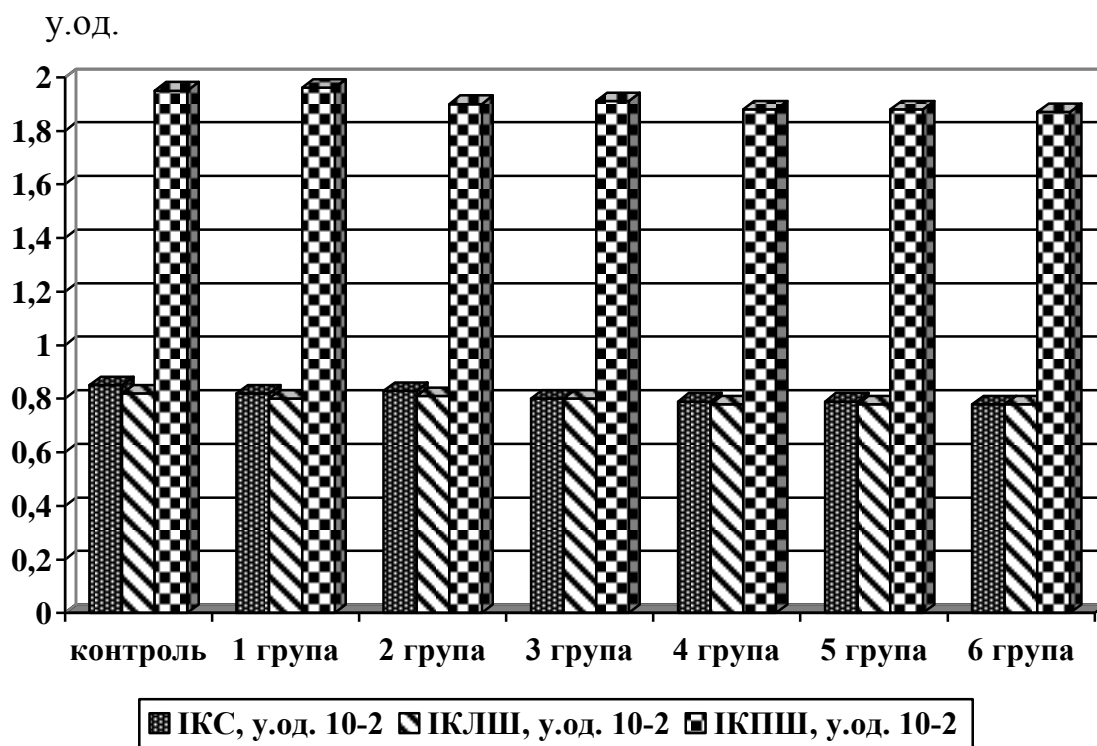


Рис. 3.3. Рівень коронарного кровопостачання серця та шлуночків при АКМП

При роздільному зважуванні камер серця за Мюллером встановлено, що ЧМС ($282,3 \pm 7,4$) г, $p < 0,05$), МЛШ ($145,3 \pm 6,3$) г, $p < 0,01$), МПШ ($96,2 \pm 6,1$) г, $p < 0,05$) виявились вище контрольних показників, як і в першій групі спостережень. Проте ШШ ($0,62 \pm 0,01$, $p < 0,001$) значно зростав порівняно з першою групою і суттєво відрізнявся від контрольних цифр ($0,52 \pm 0,03$, $p > 0,2$). Також зростав відсоток ПШ ($30,5 \pm 1,1$, $p < 0,01$).

Планіметричним методом виявлене збільшення порожнини правого шлуночка (ПСПШ – $(81,8 \pm 2,4)$ см², $p < 0,05$). Площа робочої поверхні лівого шлуночка дорівнювала ($70,6 \pm 2,1$) см² ($p > 0,1$), ПП – $0,870 \pm 0,003$ ($p < 0,05$).

Більшість кількісних показників компенсованого правого шлуночка при АКМД, крім ПСЛШ і ПП достовірно вищі одноіменних кількісних показників нормального серця ($p < 0,05$, але $> 0,001$).

ІКС становив $0,83 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), ІКЛШ – $0,81 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) ІКПШ – $1,90 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

В третю групу спостережень увійшло 18 випадків (16 чоловіків і 2 жінки) віком від 30 до 59 років. Тривалість зловживання етиловим алкоголем коливалась в межах 10-25 років.

Роздільним зважуванням серця за Мюллером встановлено, що в досліджуваній групі ЧМС досягала ($310,5 \pm 6,8$) г, МЛШ – ($174,1 \pm 7,1$) г, МПШ – ($91,2 \pm 6,3$) г, ШІ – $0,51 \pm 0,03$, % ЛШ – $54,8 \pm 1,1$, % ПШ – $27,0 \pm 0,5$.

Кількісні показники планіметричного методу були такими: ПСЛШ – ($72,3 \pm 3,4$) см², ПСПШ – ($77,8 \pm 2,5$) см², ПІ – $0,93 \pm 0,04$.

Більшість із них при гіпертрофії обох шлуночків алкогольного серця, крім ШІ, % ЛШ, % ПШ, ПІ, достовірно вищі одноіменних кількісних показників нормального серця ($p < 0,05$).

Морфометричні показники ступеню коронарного кровопостачання в третій групі були такими: ІКС – $0,80 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), ІКЛШ – $0,80 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), ІКПШ – $1,91 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Четверта група включала 18 спостережень, в яку увійшли серця 18 чоловіків від 25 до 50 років. Тривалість зловживання алкогольними напоями не відрізнялась від такої в попередніх групах. Причиною смерті в усіх випадках була недостатність гіпертрофованого лівого шлуночка. У 6 чоловік вона наступила на тлі алкогольної інтоксикації.

При роздільному зважуванні камер серця за Мюллером встановлено, що ЧМС ($355,3 \pm 17,9$) г, МЛШ ($221,4 \pm 9,1$) г, відсоток ЛШ $61,1 \pm 1,33$ виявились вищі контрольних показників ($p < 0,01$), але нижчі, ніж в першій групі. Абсолютна маса і відсоток правого шлуночка (МПШ – ($79,0 \pm 5,6$) г, % ПШ – $22,2 \pm 1,1$) коливались в межах аналогічних показників першої групи, але перевищували норму ($p < 0,05$), а шлуночковий індекс (ШІ – $0,35 \pm 0,03$) був нижчий аналогічного контрольного показника (ШІ – $0,52 \pm 0,03$, $p < 0,01$) і мало відрізнявся від ШІ першої групи.

Планіметричним методом в досліджуваній групі виявлене збільшення порожнини лівого шлуночка (ПСЛШ – ($90,90 \pm 5,03$) см², перша група: ПСЛШ – ($88,1 \pm 4,7$) см², $p < 0,01$; контрольна група: ПСЛШ – ($67,4 \pm 2,2$) см², $p <$

0,01), яке підтверджувалось високим планіметричним індексом (ПІ - $1,20 \pm 0,01$, $p = 0,001$; норма: ПІ - $0,930 \pm 0,005$, $p < 0,001$; друга група: ПІ - $1,03 \pm 0,03$, $p < 0,05$).

Кровообігання серця, зокрема лівого шлуночка несуттєво знижувалося нижче контрольних показників і показників першої групи (ІКС - $0,79 \pm 0,03$, $p < 0,05$; контроль: ІКС - $0,85 \pm 0,03$, $p < 0,05$; перша група: ІКС - $0,82 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Кровообігання правого шлуночка коливалося в межах ІКПШ контрольної і першої групи спостережень.

П'яту групу склали 20 випадків (17 чоловіків і 3 жінок), вік померлих становив від 32 до 61 року. Причиною смерті стала недостатність правого шлуночка, ознаки якої при аутопсії були за правошлуночковим типом. У 11 осіб смерть наступила на тлі гострої алкогольної інтоксикації.

Роздільне зважування частин серця за Мюллером показало, що при декомпенсації правого шлуночка ЧМС ($339,3 \pm 16,5$ г, $p < 0,01$), МПШ ($115,9 \pm 9,2$ г, $p < 0,01$) і %ПШ ($34,2 \pm 2,0$, $p < 0,05$) виявились вищі контрольних показників, як і в другій групі спостережень. Абсолютна вага лівого шлуночка (МЛШ - $159,1 \pm 7,9$ г, $p < 0,05$) була дещо вищою за контрольні показники і мало відрізнялася від другої групи. ПІ - $0,730 \pm 0,015$ ($p < 0,001$) суттєво перевищує норму.

Кількісні показники планіметричного методу були такими: ПСЛШ досягало ($74,8 \pm 2,6$) см², ПСПШ - ($90,7 \pm 2,7$) см², тобто значно перевищували дані контрольної групи і коливалися в межах значень другої групи (ПСЛШ - ($70,6 \pm 2,1$) см², ПСПШ - ($81,8 \pm 2,4$) см²). Планіметричний індекс (ПІ - $0,80 \pm 0,04$) знижувався порівняно з даними контрольної і другої групи досліджень (контроль: ПІ - $0,930 \pm 0,005$; друга група: ПІ - $0,870 \pm 0,003$).

Слід відмітити, що різниця між всіма морфометричними значеннями дилатованого правого шлуночка і одноіменними показниками нормального серця статистично достовірна ($p < 0,05$, але $> 0,001$).

Індекс кровопостачання серця та його частин, порівняно з контрольною групою і другою групою досліджень, знижується: ІКС – $0,79 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), ІКЛШ – $0,78 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), ІКПШ – $1,88 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

В шосту групу спостережень ввійшло 13 випадків (всі чоловіки), які померли від декомпенсації серцевої діяльності. Вік померлих становив від 40 до 70 років, а зловживали алкоголем понад 20 років.

Роздільним зважуванням серця за Мюллером встановлено, що при дилатації обох шлуночків масометричні показники ЧМС ($353,1 \pm 14,3$) г, $p < 0,01$), МЛШ ($180,7 \pm 1,3$) г, $p < 0,01$), МПШ ($92,2 \pm 5,5$) г, $p < 0,05$) перевищували аналогічні параметри контрольної групи відповідно на 29, 88, 41,62 та 40,00 відсотків (ЧМС – ($247,6 \pm 7,6$) г, $p < 0,05$; МЛШ – ($105,5 \pm 3,8$) г, $p < 0,05$; МПШ – ($55,0 \pm 1,3$) г, $p < 0,05$) і наближені до показників осіб третьої групи (ЧМС – ($310,5 \pm 6,8$) г, $p < 0,05$; МЛШ – ($174,1 \pm 7,1$) г, $p < 0,01$; МПШ – $991,2 \pm 6,3$) г, $p < 0,05$). Шлуночковий індекс (ШІ – $0,51 \pm 0,01$, $p < 0,001$) і відсоток шлуночків (% ЛШ – $51,2 \pm 1,3$, $p < 0,05$; % ПШ – $26,1 \pm 1,8$, $p < 0,05$) залишалися на рівні нормальних показників і мало відрізнялись від таких у третій групі досліджень.

Планіметричним методом в досліджуваній групі виявлене збільшення порожнин лівого (ПСЛШ – ($90,1 \pm 5,0$) см², $p < 0,01$; третя група: ПСЛШ – ($72,3 \pm 3,4$) см², $p < 0,01$; контрольна група: ПСЛШ – ($67,4 \pm 2,2$) см², $p < 0,001$) і правого (ПСПШ – ($90,6 \pm 3,2$) см², $p < 0,05$; третя група: ПСПШ – ($77,8 \pm 2,5$) см², $p < 0,05$; контрольна група: ПСПШ – ($72,3 \pm 2,2$) см², $p < 0,05$).

Планіметричний індекс (ПІ – $0,99 \pm 0,03$, $p < 0,05$) зростав і перевищував показники нормального серця (ПІ – $0,93 \pm 0,005$, $p < 0,05$) і третьої групи досліджень (ПІ – $0,93 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

Рівень кровопостачання всього серця і його частин знижувався: ІКС – $0,78 \pm 0,04$, ІКЛШ – $0,78 \pm 0,04$, ІКПШ – $1,87 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати дослідження даного розділу можна зробити наступні висновки:

– рівень коронарного кровопостачання серця при АКМП при компенсованих формах гіпертофії його відділів залишається в нормі або на нижніх його значеннях, при декомпенсованих – знижується на 5-8 %;

– роздільним зважуванням сердець за Мюллером встановлено, що загальна маса їх значно зростає за рахунок гіпертрофії окремих його відділів або всього серця, причому вид гіпертрофії тісно пов'язаний з типом кровопостачання серця;

– планіметричними методами виявлено збільшення порожнин серця як достовірної ознаки його декомпенсації.

Основні положення дослідження даного розділу опубліковані:

1. Головата Т. К. Морфометрія серця при алкогольній кардіодистрофії / Т. К. Головата, Р. М. Гнатюк // Актуальні питання клінічної і експериментальної медицини : матеріали наук. конф., 1994 р. — Тернопіль, 1994. — С. 31. [51].

РОЗДІЛ 4

СТАН СТРОМИ СЕРЦЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

При дослідженні строми міокарду основна увага приділялась характеру морфологічних змін структур сполучної тканини навколо стінок лімфатичних і кровоносних капілярів.

Дані про архітектоніку сполучної тканини в нормі є контрольними і служать для порівняння при визначенні характеру і ступеня змін волокнистих структур та проміжної речовини в ураженому алкоголем серці.

Строма міокарда представлена ніжною пухкою сполучною тканиною, яка оточує м'язові клітини. Волокна її щільно переплітаються з глибоким шаром епікарда, який містить крупні кровоносні судини та відповідні лімфатичні судини. Переплетення ніжних волокнистих утворів розповсюджується на ендомізій підлягаючого м'яза серця. Ендомізій представлений добре вираженими тонкими еластичними волокнами діаметром 1мкм. Еластичні волокна розміщені переважно в стінках вен і артерій, де утворюють зовнішні і внутрішні мембрани. Тонкі ниткоподібні еластичні волокна проходять і в міжм'язових прошарках сполучної тканини. Навколо лімфатичних капілярів еластичних волокон стільки ж, як і в інших ділянках строми. Поблизу стінок вен і артерій кількість еластичних волокон незначно зростає.

Аргірофільний каркас серця представлений тонкими розгалуженими волокнами товщиною 1-3 мкм, які пронизують вузькі міжм'язові прошарки строми. Злегка хвилясті аргірофільні волокна розміщуються вздовж стінок вен, артерій та по ходу лімфатичних капілярів. Останні мають ниткоподібну форму і щільно прилягають до стінок кровоносних судин. Між лімфатичними капілярами та кровоносними судинами проходять ніжні пучки аргірофільних волокон.

Колагенові волокна у вигляді рівномірно звивистих пучків містяться як в міжм'язовій стромі, так і в епікарді та ендокарді, де їх найбільше. Ширина цих пучків коливається, досягаючи у деяких місцях 10 мкм. Колагенові волокна, які прилягають до лімфатичних капілярів, частіше розміщені циркулярно. Місцями колагенові пучки розволоknені і у вигляді безладно розташованих волокон оточують стінки лімфатичних та кровоносних судин.

Сполучнотканинний каркас міокарда без чітких меж переходить у внутрішній шар ендокарда, який представлений переважно еластичними волокнами і незначною кількістю колагенових волокон, містить кровоносні та лімфатичні судини.

Основна речовина стромі серця здорових людей представлена напіврідким, в'язким гелем, який складається з макромолекул, переважно кислих мукополісахаридів і порівняно великої кількості міжклітинної рідини, зв'язаною з макромолекулами. У пухкій сполучній тканині міокарда міститься нессульфатована різновидність кислих мукополісахаридів – гіалуронова кислота, яку називають глікозаміногліканом.

Макроскопічно сполучнотканинні прошарки неушкодженого серця майже не ідентифікуються. Але при АКМП строма чітко контурується у вигляді полів і тонких прошарків. На нашу думку, як впливає із зазначеного у третьому розділі, зростання маси серця зумовлене не тільки наростанням паренхіми, але й стромі.

На поперечних і поздовжніх гістологічних зрізах передсердь, шлуночків, міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок виявлено дифузне розширення сполучнотканинних прошарків за рахунок різкого набряку, розвитку фіброзної та жирової тканини. Типовою є наявність множинних ділянок жирової тканини в інтерстиції лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки, тобто в місцях, де жирова клітковина, як правило, відсутня (рис.4.1). Жирова тканина пронизувала міокард включно до субепікардіальних

відділів. Така жирова інфільтрація строми має системний характер, тобто спостерігається майже в усіх досліджуваних випадках.

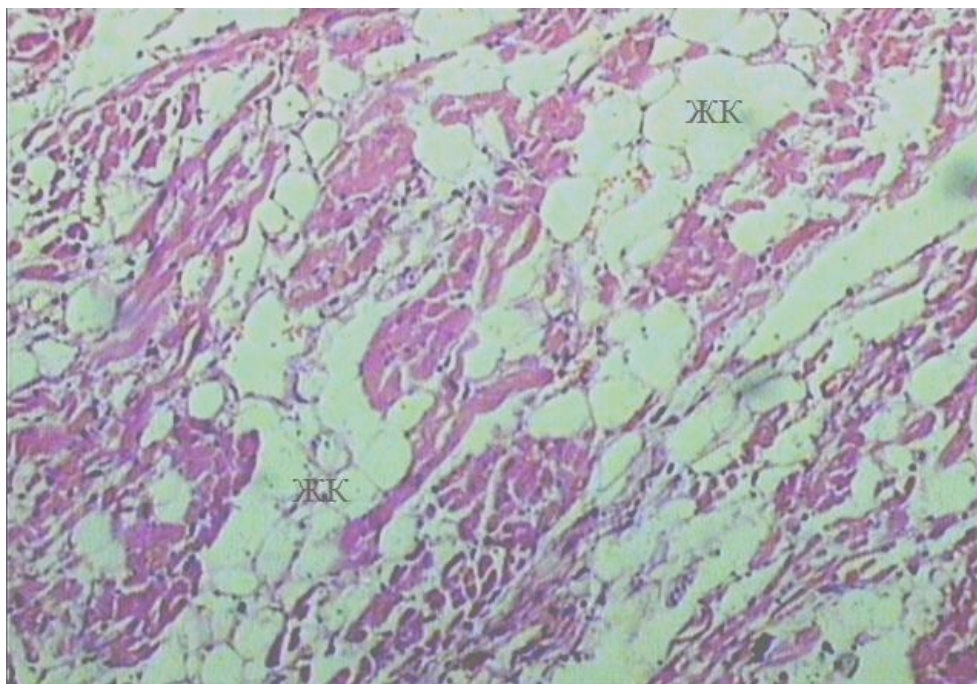


Рис. 4.1. Жирова інфільтрація строми міокарда лівого шлуночка серця. ЖК – жирова клітковина. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 120.

Якщо в стромі сердець контрольної групи переважали пучки еластичних волокон, а ретикулярні та колагенові займали менше місця, то при хронічній алкогольній інтоксикації дещо змінювалося співвідношення між волокнистими структурами сполучної тканини. Нами виявлено різноманітні якісні зміни сполучнотканинних елементів. Очевидно, що це зв'язано з тривалістю та інтенсивністю алкогольного отруєння.

У випадках помірно вираженого кардіосклерозу еластичні ниткоподібні волокна були розміщені в міжм'язових сполучнотканинних прошарках. Вони збиралися у чіткі зубчасті мембрани в стінках артерій і вен (рис. 4.2, 4.3).

При забарвленні препаратів альціановим синім при рН – 5,7 виявляли скупчення PAS - позитивних субстанцій в зонах периваскулярного набряку і склерозу безпосередньо поблизу ЛК.



Рис. 4.2. Міокард лівого шлуночка серця. Еластичний каркас артерії дрібного калібру у вигляді чітких зубчастих мембран. EB – еластичні волокна. Забарвлення за Харттом – Вейгертом. Зб. 240.

Крім того, вони значно інтенсивніше були розвинуті навколо стінок вен, артерій та ЛК.

Аргірофільний каркас ми знаходили збереженим. У міжм'язових прошарках сполучної тканини видно чіткі звивисті аргірофільні волокна, забарвлені за Тібор-Папом у чорний колір.

Колагенова частина строми була представлена звивистими, розрихленими пучками. Створювалося враження, що ЛК ніби розсувають колагенові пучки.

При гістохімічному дослідженні мукосубстанцій строми сердець виявилось, що PAS - позитивне забарвлення пов'язане, основним чином, з волокнистими елементами судин і периваскулярною тканиною.

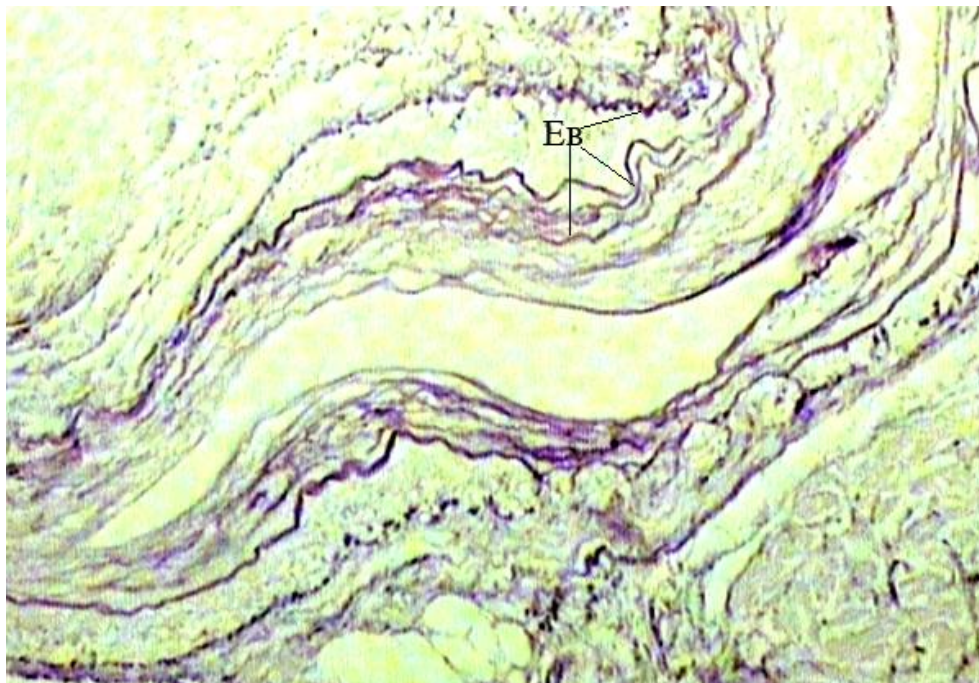


Рис. 4.3. Еластичні волокна в стінках і навколо вен. ЕВ – еластичні волокна. Забарвлення за Хартом-Вейгертом. Зб. 240.

Аргірофільний каркас ми знаходили збереженим. У міжм'язових прошарках сполучної тканини видно чіткі звивисті аргірофільні волокна, забарвлені за Тібор-Папом у чорний колір.

Колагенова частина строми була представлена звивистими, розрихленими пучками. Створювалося враження, що ЛК ніби розсувають колагенові пучки.

При гістохімічному дослідженні мукосубстанцій строми сердець виявилось, що PAS - позитивне забарвлення пов'язане, основним чином, з волокнистими елементами судин і периваскулярною тканиною.

Зміни компонентів строми у випадках вираженого кардіосклерозу виявились значними. Діаметр аргірофільних волокон збільшувався до 3-5 мкм

(норма – 1-3 мкм), вони збиралися в пучки, дрібна спіралевидність змінювалася крупною хвилястістю, місцями волокна мали вигляд “пунктирної лінії”. У інших місцях вони набували бузкового відтінку і були подібними до колагенових волокон (колагенізація волокон). Такі перероджені пучки утворюють ущільнення безпосередньо поблизу вен та кровоносних капілярів в місцях атрофії паренхіми міокарда.

З наростанням процесу кардіосклерозу в пошкодженому алкоголем серці кількість колагенових волокон значно збільшувалася. Вони втрачали чіткість, хаотично перепліталися, збиралися в потужні пучки, місцями зливалися в суцільні поля. У таких ділянках майже не виявлялися окремі колагенові фібрили та пучки волокон. У зонах новоутвореної сполучної тканини зберігалися групи розрізнених гіпертрофованих кардіоміоцитів.

В міжм'язових прошарках сполучної тканини колагенові волокна, як правило, формували грубі пучки, орієнтовані в одному напрямку, і оточували кровоносні (рис. 4.4) і лімфатичні капіляри.

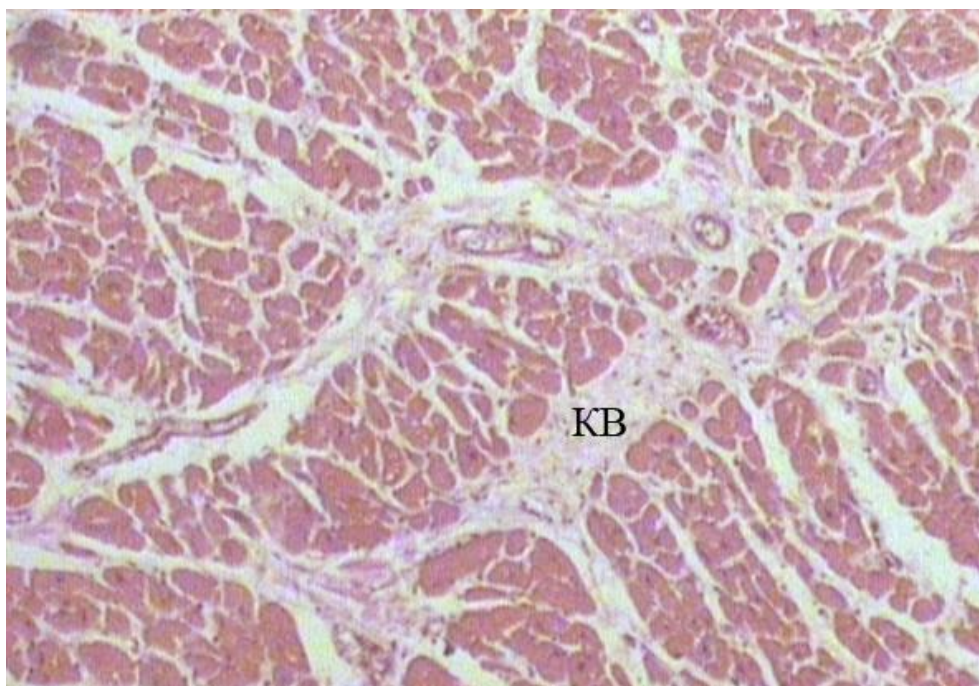


Рис. 4.5. Грубоволокнистий склероз строми серця при хронічній алкогольній інтоксикації. KB – колагенові волокна. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Стінки лімфатичних капілярів повторювали всі згини цих пучків: чітка межа між стінкою і волокнами відсутня, бо ендотелій розміщений безпосередньо на колагенових волокнах. Слід відмітити, що надмірний розвиток колагенових волокон не перешкоджав розширенню ЛК: їхні просвіти зяють. Діаметр таких розширених капілярів складав від $(101,20 \pm 7,62)$ мкм до $(152,40 \pm 8,12)$ мкм ($p < 0,05$) при нормі $(52,10 \pm 4,91)$ мкм. При цьому значно збільшувалася відстань між їхніми стінками і стінками артеріол та венул, тоді як в нормі ЛК із щілиновидними просвітами оточують кровоносні судини в безпосередній близькості.

Особливо різких змін при АПС зазнавали еластичні волокна. Частина із них була гіпертрофована і втрачала характерний вигляд тонких хаотично переплетених ниток. Інша частина волокон – фрагментована, розпадалася на грудки різної величини, які згодом розчинялися (еластолізіс). Місцями еластичні волокна у вигляді пухких вінчиків оточували кровоносні і лімфатичні капіляри (рис. 4.5).

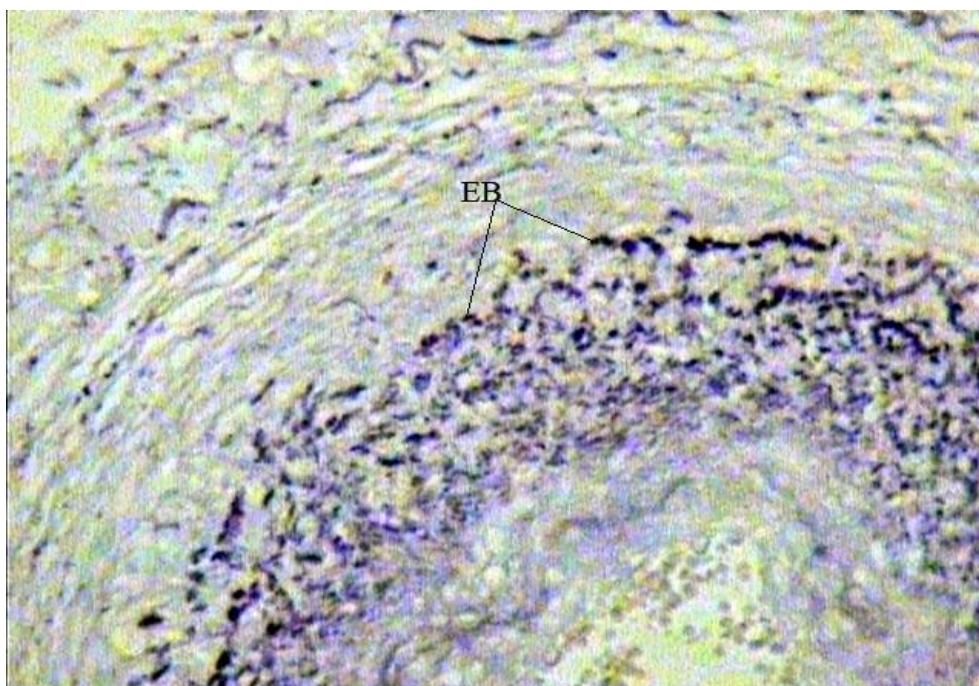


Рис. 4.5. Фрагмент стінки артерії міокарда лівого шлуночка серця. Фрагментація і розпад еластичних волокон на дрібні грудки з наступним еластолізісом. EB – фрагменти еластичних волокон. Забарвлення за Хартом-Вейгертом. Зб. 240.

Основна речовина строми має прозорий вигляд, бо знаходиться в стані хронічного набряку. Гістохімічним дослідженням встановлено переважне накопичення PAS - позитивних речовин у фіброзній тканині біля ЛК, у стінках кровоносних капілярів та в периваскулярних просторах. Тут барвник активно сприймали, перш за все, колагенові пучки і, дещо слабше, безструктурні маси між ними. В ділянках поблизу ЛК не виявлялося чіткої впорядкованості волокнистих структур. Альціановий синій яскраво забарвлював масивні поля сполучної тканини. Простори між ними були виповнені аморфними відкладаннями альціанофільних субстанцій (сульфатовані глікозамінглікани). Накопичення сульфатованих субстанцій було пов'язане переважно з ділянками формування потужних пучків колагенових волокон поблизу кровоносних і лімфатичних капілярів. В інфільтратах переважали фібробласти, лімфоцити, плазмоцити, зрідка нейтрофіли.

У більшості препаратів ретикулярні волокна втрачали аргірофільний характер. Тонкі, рівномірно звивисті аргірофільні волокна губилися серед маси більш грубих колагенових пучків. Аргірофільний каркас серця в усіх випадках кардіосклерозу був представлений розірваними і розрізненими пучками волокон, які втратили свою рівномірну звивисту форму і лише зрідка дотикалися один до одного. Місцями їхні фрагменти збиралися в грудки. Такі зміни аргірофільних волокон частіше спостерігалися поблизу кровоносних капілярів та венул. Між м'язовими пучками аргірофільні волокна потовщувалися і колагенізувалися. Поблизу ЛК аргірофільні волокна переважно зберігали свою структуру. Навіть ті із лімфатичних капілярів, які були розміщені серед грубих колагенових пучків, оточені вінчиком ніжних аргірофільних волокон.

Протилежна картина спостерігалася поблизу стінок венул і артеріол. Тут аргірофільних волокон виявлено мало або ж їх зовсім не було. Строма представлена грубими колагеновими пучками.

Підсумовуючи результати дослідження даного розділу, можна зробити наступні висновки:

– у стромі серця при хронічній алкогольній інтоксикації розвиваються суттєві зміни всіх фібрилярних елементів: розвивається колагенізація аргірофільного каркасу, наростає маса колагенових фібрил, прогресує деструкція еластичного каркасу;

– основна речовина підлягає гідратації з нагромадженням в ній глікозамінгліканів;

– стромальне ожиріння є характерною ознакою хронічного алкогольного ураження серця.

Основні положення дослідження даного розділу опубліковані:

1. Головата Т. К. Патогістологічні зміни елементів строми серця при хронічній алкогольній інтоксикації / Т. К. Головата, Я.Я. Боднар // Таврический медико—биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 79—81. [58].

РОЗДІЛ 5

МІКРОЦИРКУЛЯТОРНЕ РУСЛО І СТРОМАЛЬНО – М’ЯЗОВІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Відомо, що стромі міокарда належить трофічна функція. Регулюючі взаємодії між кардіміоцитами і стромою – одна із ключових проблем патології серця, вирішення якої має велике значення для розуміння процесів ремоделювання органу в патологічних умовах і можливого відновлення тканинної архітекτονіки та спеціалізації. Зміна структури строми безпосередньо впливає на стан обмінних процесів в міокарді а отже, на функцію серця. З цією метою нами вивчено стан лімфатичної системи, мікрогемодинамічного русла та стромально-м’язові співвідношення серця при ХАІ.

Дослідження проводили на двох групах сердець, розділених за їхнім морфо-функціональним станом. У першій групі були серця 69 померлих людей (59 чоловіків і 10 жінок) віком від 25 до 69 років при компенсованій формі гіпертрофії лівого, правого та обох шлуночків, що статистично підтверджено морфометричним дослідженням. У другій групі досліджень – 51 серце (від 48 чоловіків і 3 жінок) віком від 30 до 72 років, в яких за допомогою морфометричних методів нами статистично достовірно підтверджено декомпенсовані форми гіпертрофії лівого, правого та обох шлуночків серця (див. розділ 3).

5.1. Особливості перебудови лімфокапілярного русла серця

Як один із компонентів системи мікроциркуляції внутрішньоорганне ЛРС дренує інтерстицій, тому будь-які порушення мікрогемодинаміки та проникності гістогематичного бар’єра змінюють і процеси лімфообігу. Наші

спостереження дозволяють пов'язати формування склерозу з перебудовою лімфатичних шляхів міокарда.

Результати морфометричних досліджень лімфатичного русла серця наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Морфометричні показники лімфомікроциркуляторного русла серця при алкогольній кардіоміопатії (M±m)

Показник	Контрольна група (n = 30)	Група спостереження	
		Форма гіпертрофії	
		Компенсована (n = 69)	Декомпенсована (n = 51)
Діаметр ЛК, мкм	52,1 ± 4,91	101,20 ± 7,62	152,40 ± 8,12*
Кількість ЛК на 1 см ²	8,90 ± 1,30	15,50 ± 2,50	16,30 ± 1,70*
Об'єм ЛРС, см ³	1,25 ± 0,05	4,81 ± 0,10	6,45 ± 0,07*
Примітка: Зірочкою позначені цифрові величини другої групи, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних першої групи (* p < 0,05).			

Вивчення ін'єкованих препаратів дозволило виділити різні види структурних станів лімфатичного русла в серці при його алкогольному ураженні залежно від функціонального стану серця.

Лімфокапілярну сітку епікарда сердець в групі компенсованої гіпертрофії представляли ЛК, діаметр яких удвічі більший, ніж у неураженому серці: (101,20 ± 7,62) мкм (норма – (52,10 ± 4,91) мкм; p < 0,05). Відстань між ендотеліоцитами збільшувалася, часто базальна мембрана була “оголена”. В місцях злиття капілярів помітні лакуноподібні розширення – дилатація їхнього просвіту. Окрім того, ми спостерігали феномен росту ЛК. Він проявлявся численними сліпими пальцеподібними виростами із бокових стінок лімфатичних судин. Характерно, що ростучі ЛК були виявлені в усіх ділянках епікарда. Новоутворені ЛК дрібнопетлистої сітки поступово формували новий поверхневий шар, який простягався над лімфатичними посткапілярами

первинної крупнопетлистої сітки. Таким чином, формувалася друга поверхнева сітка, утворена дрібними петлями тонких капілярів (рис.5.1).

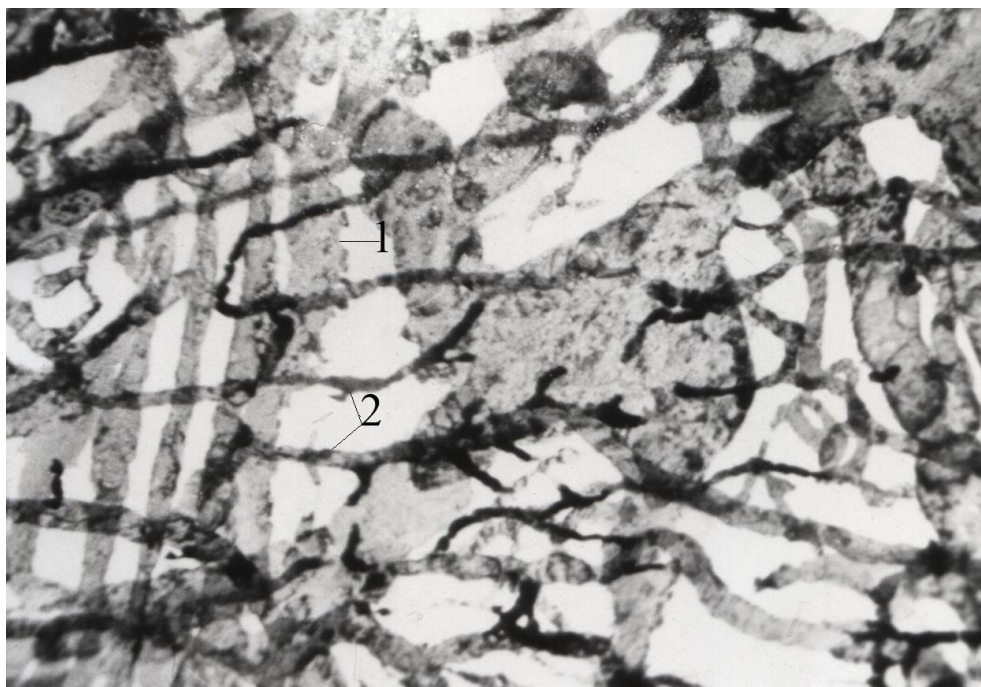


Рис. 5.1. Формування двошарової лімфатичної сітки епікарда. 1 – глибокий шар лімфокапілярної сітки, 2 – поверхневий. Наливка лімфатичного русла масою Герота. Зб. 120.

Лімфатичні посткапіляри, які утворювали крупнопетлисту сітку, теж різко змінювалися. Деякі з них мали вигляд широких лакун. В їхніх стінках з'являлося багато брунькоподібних виростів. З таких “ бруньок ” виникали нові ЛК, які росли в площині крупнопетлистої сітки та анастомозували з новоутвореною поверхневою дрібнопетлистою сіткою під різним кутом (рис.5.2).

В міжм'язовій сполучнотканинній стромі теж виявлялися зміни: нерівномірний, місцями значний, набряк, який обумовлював розрихлення сполучнотканинних волокон, дрібні осередки склерозу. ЛК, як правило, були значно розширені. Їхній діаметр складав $101,20 \pm 7,62$ мкм проти $52,10 \pm 4,91$

мкм ($p < 0,05$). Щільність лімфокапілярного русла на площі 1 мм^2 зростала до $15,50 \pm 2,50$ при нормі $8,90 \pm 1,30$ ($p < 0,05$).

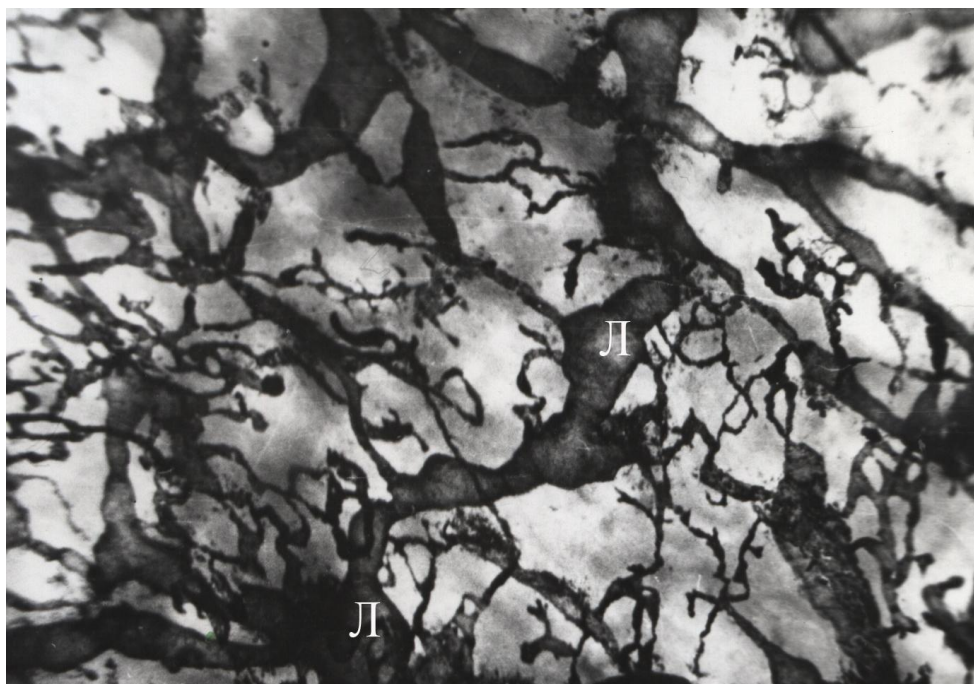


Рис. 5.2. Лакуноподібні розширення (Л) лімфатичних капілярів епікарда з брунькуванням в їхніх стінках. Наливка лімфатичного русла масою Герота. Зб. 120.

Об'єм лімфатичного русла збільшувався на 384,8 %: $4,81 \pm 0,10 \text{ см}^3$ проти $1,25 \pm 0,05$ в нормі ($p < 0,05$).

В групі досліджуваних сердець, яка морфологічно характеризувалася дилатацією камер, вищезазначені зміни зберігалися і наростали. Окрім описаних змін, в цій групі дилатацію і проліферацію лімфатичної сітки доповнювала її деформація: утворювалися ЛК з нерівномірними контурами стінок, вздовж них спостерігалися перепади діаметру, а деякі судини мали вигляд ланцюжків овоїдноподібних елементів різного розміру, розмежованих вузькими перетяжками (рис. 5.3).

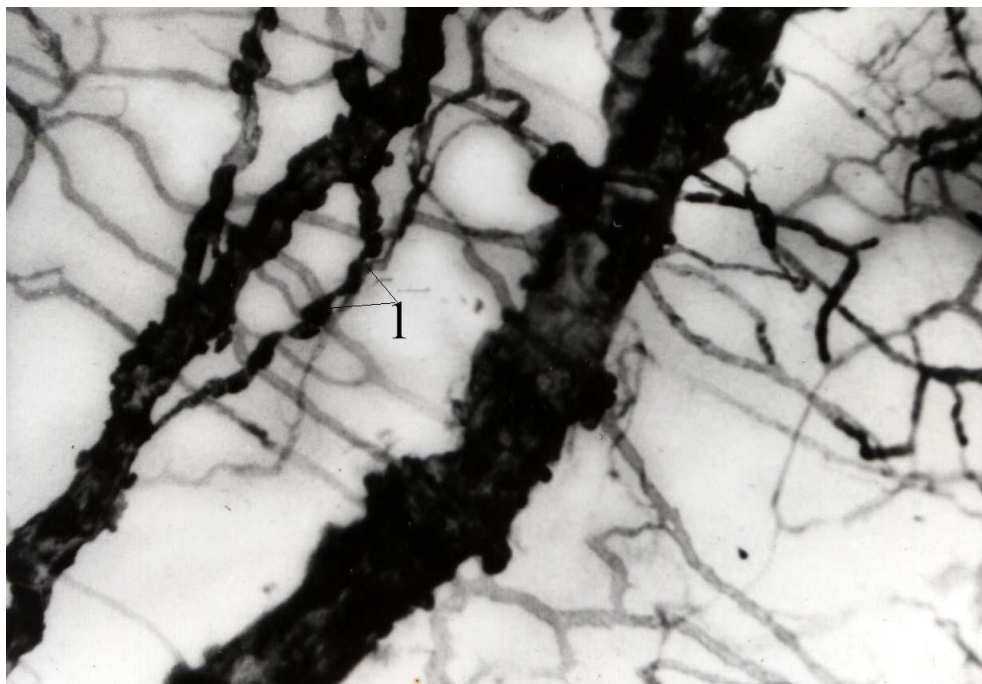


Рис. 5.3. Деформація лімфокапілярної сітки епікарда. Лімфатичні капіляри мають вигляд ланцюжків овоїдноподібних елементів різного розміру (1). Наливка лімфатичного русла масою Герота. Зб. 120.

Міжєндотеліальні простори були розширені. На ін'єкованих препаратах в таких ділянках спостерігався вихід ін'єкційної маси в оточуючу сполучну тканину. Окрім того, утворювалися пальцеподібні, колбоподібні та спіралеподібні форми капілярів, які починалися сліпо. В таких ділянках лімфатична сітка втрачала свою щільність, петлі капілярів ставали незамкненими. Подібні атрофічні та дистрофічні процеси спостерігалися в периартеріальній та перевенозній лімфатичній сітці. Нерівномірність заповнення ін'єкційною масою окремих фрагментів сітки була зумовлена оклюзією лімфатичних капілярів (рис. 5.4).

Поряд із функціонуючими ЛК траплялися склерозовані ЛК. Поступово кількість облітерованих ЛК збільшувалася, вони перетворювалися в тяжі волокнистої сполучної тканини.

В епікарді виявлено ділянки розрідженої сітки з наявністю сліпих гострокінцевих лімфатичних капілярів різної довжини.

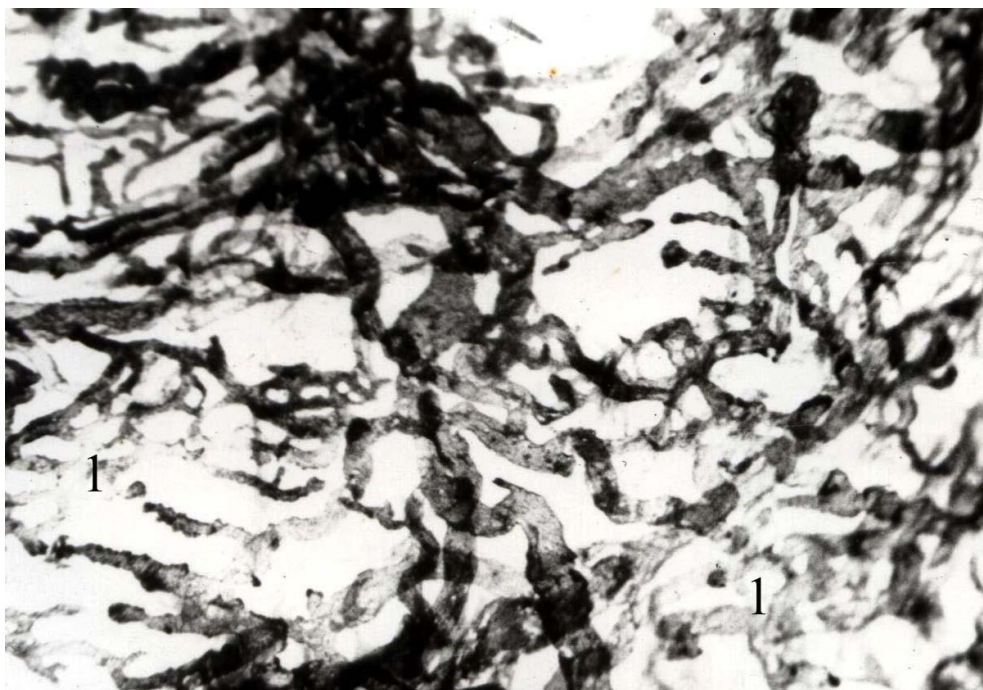


Рис. 5.4. Нерівномірний розподіл ін'єкційної маси Герота в лімфокапілярній сітці, зумовлений атрофічними, склеротичними змінами ЛК та їхньою оклюзією. 1 – ділянки оклюзії ЛК. Зб. 120.

Проте, окрім описаних змін, виявлено ознаки регенерації – траплялися ЛК у вигляді сліпих колбоподібно розширених виростів. Багато таких виростів мали вторинні і третинні “бруньки”. Найбільше таких новоутворених капілярів виявлено на гістологічних препаратах сердець, взятих від трупів осіб померлих у фазі резорбції алкоголю.

Стереометричні дані свідчать про те, що щільність лімфатичного русла на площі 1 мм^2 у всіх випадках другої групи суттєво не змінювалася порівняно з першою групою досліджень: $16,30 \pm 1,70$ і $15,50 \pm 2,50$ відповідно. Проте зростала майже удвічі, порівняно з нормою ($8,90 \pm 1,30$; $p < 0,05$).

У всіх випадках в стромі міокарда спостерігали виражений хронічний набряк склерозованої стромы, який обумовлював дезінтеграцію сполучнотканинних волокон. ЛК, як правило, були значно розширені, а їхній діаметр дорівнював $152,40 \pm 8,12$ мкм при нормі $52,10 \pm 4,91$ мкм ($p < 0,05$), що складало 194,2 %. У порівнянні з першою групою досліджень, діаметр ЛК

зростав на 150,6 %. Навколо них розміщувалися грубі колагенові волокна, тим самим відмежовуючи ЛК від кровоносних. Але створювалося враження, що, обплітаючи стінки ЛК, фіброзна тканина, яка повторює контури просвітів капілярів, не перешкоджає їх розширенню.

5.2. Особливості гемомікроциркуляції та стромально-м'язові співвідношення в серці

Зміни кровоносної ланки мікроциркуляторного русла серця характеризуються ознаками важких і прогресивних порушень.

Стромально-м'язові, морфометричні показники капілярного русла серця та їх взаємовідношення представлені в таблиці 5.2.

У випадках компенсованої гіпертрофії міокарда відносний об'єм сполучної тканини зростав і складав $(13,40 \pm 0,13) \%$ проти $(7,20 \pm 0,15) \%$; $p < 0,05$. Відносний об'єм кардіоміоцитів зменшувався на 6,6 %. Внаслідок цього зростав коефіцієнт стромально-паренхіматозного відношення і становив $0,170 \pm 0,015$ проти $0,1520 \pm 0,0018$; $p < 0,05$. Щільність кровоносних капілярів на площі 1 мм^2 міокарда зменшувалася, проте не суттєво – 2683 ± 21 проти 2850 ± 21 ; $p < 0,01$, відносний об'єм капілярів – $(5,10 \pm 0,09) \%$ (норма – $6,00\% \pm 0,12\%$; $p < 0,05$), капілярно-кардіоміоцитарне відношення – $0,0636 \pm 0,0012$ проти $0,0693 \pm 0,0015$; $p < 0,05$.

На гістологічних препаратах артеріоли, прекапіляри, капіляри і венули були значно розширені (дилятовані), їхній ендотелій сплющений, просвіти переповнені кров'ю. На поздовжніх зрізах еритроцити в капілярах набували вигляду “монетних стовпчиків” (стаз).

ТАБЛИЦЯ 5.2

Морфометричні показники гемомікроциркуляторного русла серця при алкогольній кардіоміопатії ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n = 30)	Групи спостереження	
		Форми гіпертрофії	
		Компенсована (n = 69)	Декомпенсована (n = 51)
Кількість КК на 1 мм ²	2850 ± 21	2683 ± 21	1830 ± 30
Відносний об'єм КК, %	6,00 ± 0,12	5,10 ± 0,09	3,90 ± 0,10*
Відносний об'єм КМЦ, %	86,80 ± 1,90	80,20 ± 1,50	78,20 ± 1,50*
Капілярно-кардіоміоцитарне співвідношення, ум. од.	0,0693 ± 0,0015	0,0636 ± 0,0012	0,0509 ± 0,0012*
Відносний об'єм сполучної тканини, %	7,20 ± 0,15	13,40 ± 0,13	17,80 ± 0,90*
Стромально-м'язове співвідношення, ум.од.	0,1520 ± 0,0018	0,1700 ± 0,0150	0,3100 ± 0,0150*
Примітка: Зірочкою позначені цифрові величини другої групи, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних першої групи (* p < ,05)			

Спостерігалось “склеювання” еритроцитів – сладж-феномен (рис. 5.5), що свідчило про різке сповільнення кровотоку в термінальному кров'яному руслі.

Стінки артеріол і венул місцями були розрихлені, з осередками плазматичного просякання, місцями – ущільнені і гомогенізовані (гіалінізовані).

Периваскулярна та міжм'язова строма нерівномірно потовщувалася і представлена тонковолокнистими колагеновими волокнами, розрихленими набряковою рідиною.

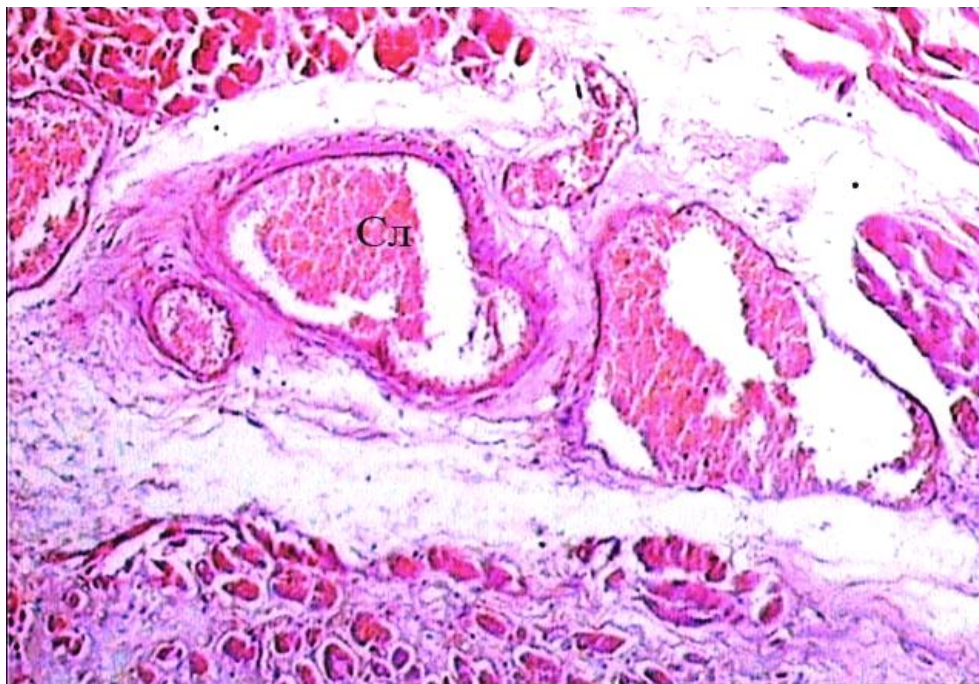


Рис. 5.5. Дилатація і повнокрів'я венозних судин міокарда із склеюванням еритроцитів. Сл – сладж-феномен. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Ущільнення колагенових волокон і формування дрібних фіброзних полів спостерігалось переважно в місцях атрофії м'язових елементів. Часто, як периваскулярно, так і на певній відстані від судин утворювалися клітинні інфільтрати, які сформовані переважно з фібробластів, плазмоцитів та лімфоцитів. Навколо окремих судин спостерігали еритроцити або зерна гемосидерину.

По мірі розвитку декомпенсації гіпертрофованих шлуночків суттєво змінювалися морфометричні показники серця. Відносний об'єм сполучної тканини, порівняно з нормою, зростав більше ніж удвічі і становив $(17,8 \pm 0,9) \%$ (норма – $7,20 \pm 0,15 \%$; $p < 0,05$). Відносний об'єм кардіоміоцитів, порівняно з контрольною і першою групою знижувався до $(78,20 \pm 1,50) \%$ (норма – $86,8 \pm 1,9 \%$, перша група – $(80,20 \pm 1,50) \%$; $p < 0,05$). Відповідно зростав показник стромально-паренхіматозних відношень з $0,1520 \pm 0,0018$ у

контрольній групі і $0,170 \pm 0,015$ у першій групі до $0,310 \pm 0,015$ ($p < 0,05$). Кількість капілярів на 1 мм^2 площі міокарда суттєво зменшувалася і становила 1830 ± 30 (норма – 2850 ± 21 , перша група – 2683 ± 21 ; $p < 0,01$). Відносний об'єм капілярів відповідно також зменшувався до $3,90 \pm 0,10$ % при нормі $6,00 \pm 0,12$ % ($P < 0,05$), а капілярно-кардіоміоцитарне відношення – до $0,0509 \pm 0,0012$ при нормі – $0,0693 \pm 0,0015$ ($p < 0,05$) (в першій групі – $0,0636 \pm 0,0012$; $p_1 < 0,05$).

Нерідко в стромі та стінках дрібних судин зустрічалися поліморфноклітинні інфільтрати з переважанням лімфоцитів і фібробластів (рис. 5.6, 5.7).

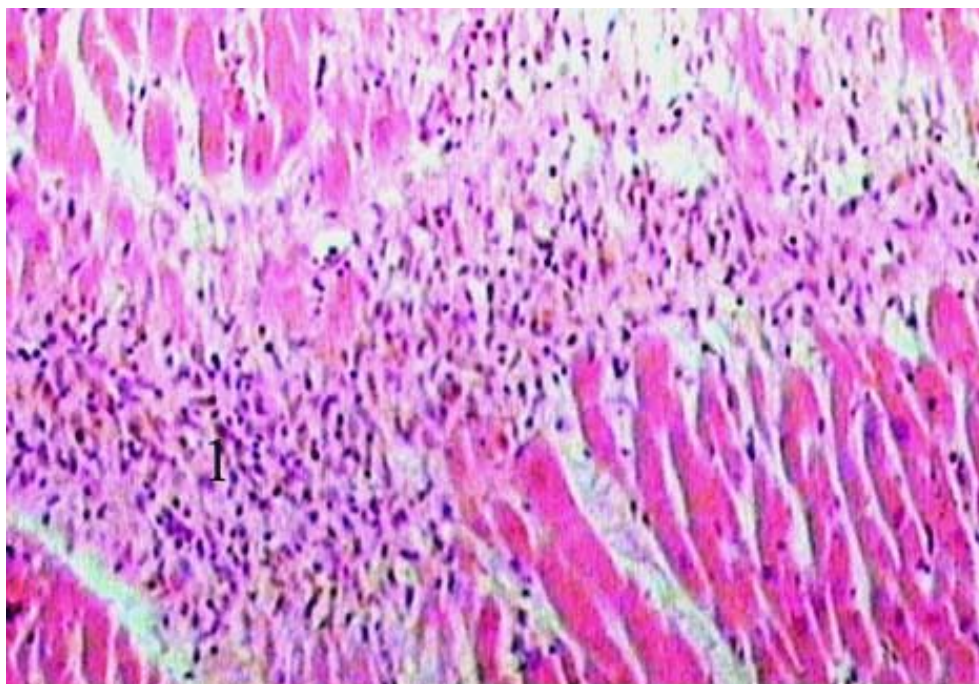


Рис. 5.6. Поліморфноклітинний інфільтрат (1) в стромі міокарда при хронічній алкогольній інтоксикації. Забарвлення гематоксилін-еозином.

Зб. 240

Артеріоли, капіляри і венули паретично розширені, переповнені кров'ю з ознаками стазу і сладж-феномену. Їхні стінки потовщені, гомогенізовані і не

структуровані, місцями просякнуті еритроцитами. Периваскулярно і в між'язовій стромі спостерігалися лімфоцитарні інфільтрати, в яких були присутні і гістіоцити. У випадках, коли смерть наступила на тлі гострої інтоксикації етанолом, траплялися широкі екстравазати.

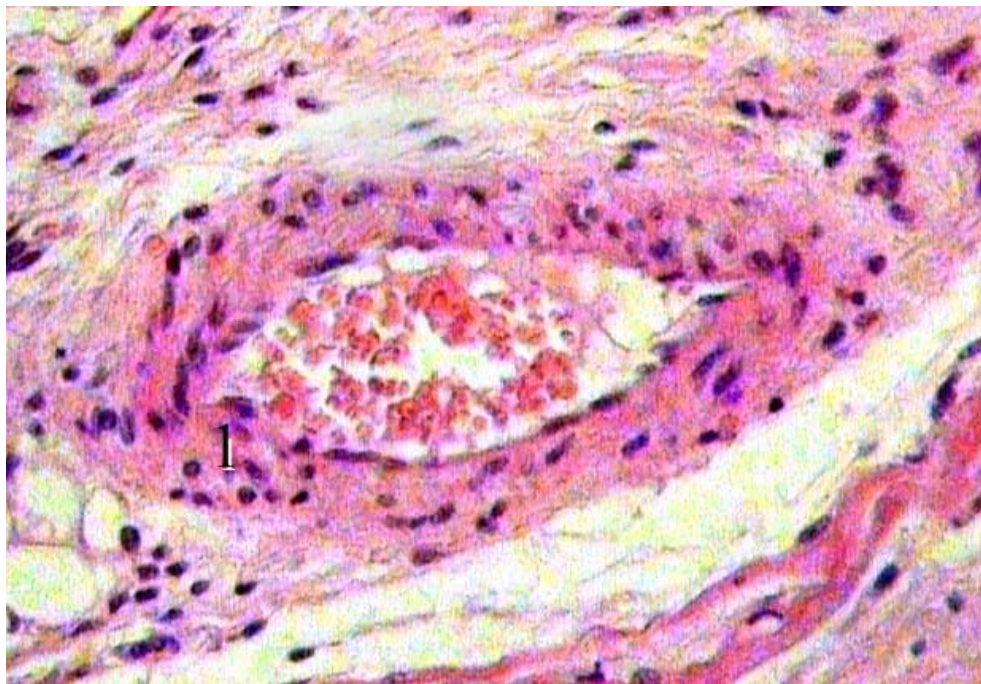


Рис. 5.7. Поліморфноклітинний інфільтрат в стінці венозної судини. Склероз стінки вени. 1 – потовщена стінка судини інфільтрована переважно лімфоцитами. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 480.

Гістологічно спостерігалось наростання кількості фіброзної тканини, яка оточувала артеріоли і венули широкими муфтами з грубих колагенових волокон. Широкі фіброзні поля виявлялися в місцях атрофії паренхіми (рис. 5.8).

У переважній більшості випадків сполучна тканина представлена широкими прошарками жирової клітковини.



Рис. 5.8. Периваскулярний фіброз в міокарді правого шлуночка. КВ – розростання колагенових волокон навколо вени. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Периваскулярно і в ділянках склерозу розташовувалися розширені лімфатичні капіляри (рис. 5.9).

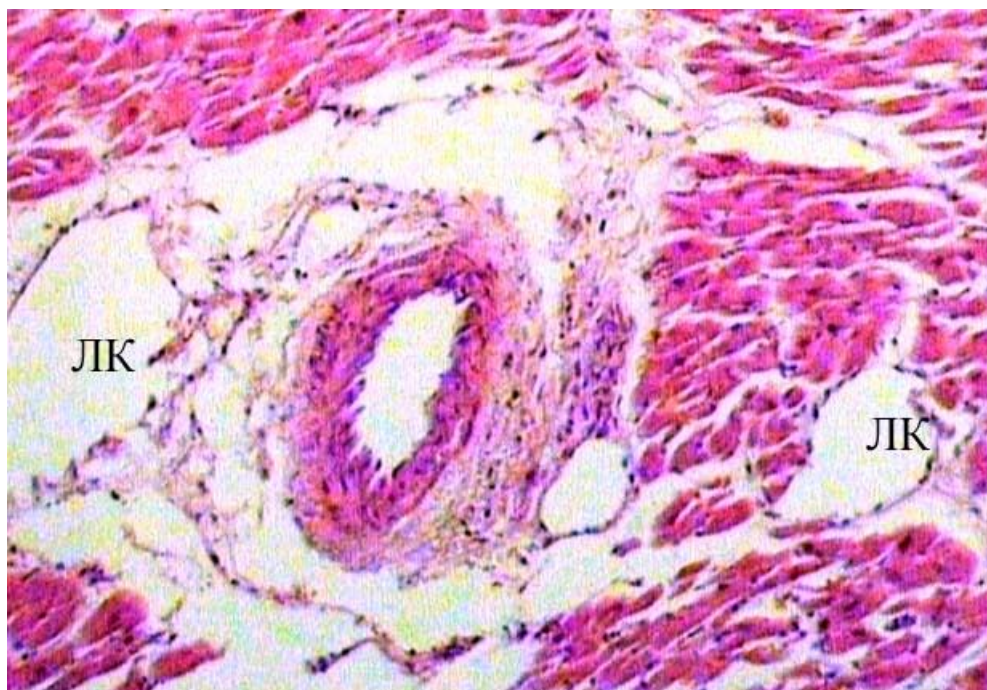


Рис. 5.9. Периваскулярне розширення лімфатичних капілярів (ЛК) в міокарді лівого шлуночка серця. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Набряк сполучної тканини виражений, але нерівномірний, частіше навколо судин, що призводило до дезінтеграції колагенових волокон (рис. 5.10).

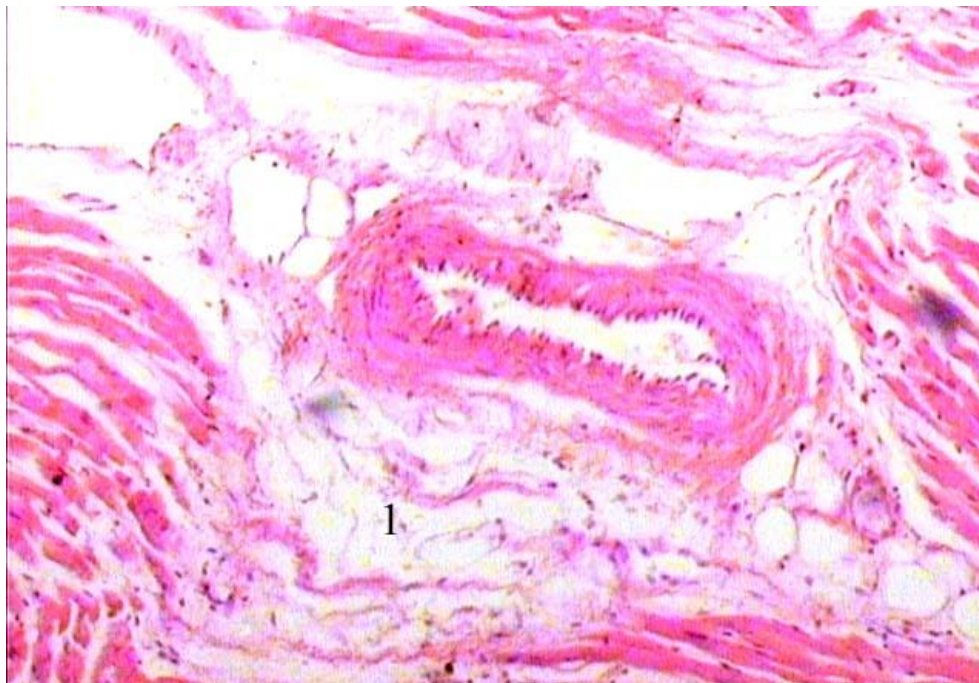


Рис. 5.10. Дезінтегруючий периваскулярний набряк сполучної тканини в міокарді правого шлуночка серця у поєднанні з її жировою інфільтрацією.

1 – зона набряку. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Таким чином, підводячи підсумки результатів дослідження даного розділу, можна зробити наступні висновки:

– найпомітніші патологічні зміни при алкогольному пошкодженні серця спостерігаються на рівні судин мікроциркуляторного русла;

– в лімфатичній ланці МЦР спостерігаються два види змін: компенсаторно-приспосувальні (збільшення діаметру і об'єму лімфатичних капілярів з підвищенням їхньої проникності, новоутворення лімфокапілярів і лімфокапілярних сіток) та явища декомпенсації (редукція лімфатичних сіток, стоншення лімфатичних капілярів, відмежовування їхніх стінок від кровоносного русла грубоволокнистими колагеновими пучками). Ці зміни

відповідають морфо-функціональному стану серця достовірно підтвердженим морфометричними дослідженнями;

– при компенсованих формах гіпертрофії серця не спостерігається суттєвого зменшення кількості і відносного об'єму кровоносних капілярів, мало змінюється капілярно-кардіоміоцитарний індекс при збільшенні показників стромально-паренхіматозних відношень;

– при декомпенсованих формах гіпертрофії серця наростають дистрофічні і склеротичні зміни кровоносної ланки мікроциркуляторного русла: зменшується кількість і відносний об'єм капілярів, знижується капілярно-кардіоміоцитарний індекс, збільшується відносний об'єм сполучної тканини і, відповідно, при зниженні відносного об'єму кардіоміоцитів, зростає стромально-м'язове співвідношення;

– різко виражені дисциркуляторні явища в гемомікроциркуляторному руслі серця (парез і гіперемія, стаз, сладж-феномен, ДВЗ-синдром) зумовлюють посилену трансудацію та зростання набряку строми;

– динамічна та резорбтивна недостатність лімфатичної системи серця призводить до хронічного набряку строми, що створює всі умови для прогресивного кардіосклерозу;

– швидке наростання серцевої слабості при хронічному алкогольному отруєнні зумовлене не тільки деструктивними змінами кардіоміоцитів, але й суттєвими розладами мікроциркуляторного русла.

Основні положення даного розділу опубліковані:

1. Головата Т. К. Про патогенез серцевої недостатності при алкогольній міокардіодистрофії / Т. К. Головата // Досягнення і перспективи клінічної і експериментальної медицини. Наукова конференція, 7 червня 1995р.: матеріали конф. — Тернопіль, 1995. — С. 47—49. [52].

2. Головата Т. К. Особливості імуноморфології серця при алкогольній міокардіодистрофії / Т. К. Головата, Р. М. Гнатюк // Досягнення і перспективи клінічної і експериментальної медицини : матеріали наук. конф., 1995 р. — Тернопіль, 1995. — С. 47—49. [53].

3. Головата Т. К. Макро- та мікроскопічні критерії діагностики алкогольної міокардіодистрофії /Т. К. Головата // Актуальні питання морфології. Міжнародна конференція 6-7 травня 1996 р.: матеріали конф. — Тернопіль, 1996. — С. 177. [54].

4. Головата Т. К. Морфологічні маркери алкогольної кардіоміопатії / Т. К. Головата // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини : Всеукраїнська науково-практична конференція, 2006 р. : матеріали конф. — Тернопіль, 2006. — С. 25—26 [55].

5. Головата Т. К. Морфогенез лімфогенного кардіосклерозу при хронічній алкогольній інтоксикації / Т. К. Головата // Вісник наукових досліджень. — Тернопіль. — 2006. — № 3. — С. 75—76. [56].

РОЗДІЛ 6

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ НАПОЯМИ РІЗНОЇ МІЦНОСТІ ТА ЯКОСТІ

6.1 Морфо-функціональні зміни міокарда щурів при алкоголізації 17 % об. вином

Нами проведене комплексне морфологічне дослідження серця 30 безпородних білих щурів-самців масою тіла 180 – 260 г. Забій тварин проводився на п'яту, дев'яту та дванадцяту доби алкоголізації відповідно до першого, другого та третього етапів експериментального алкоголізму. Усі тварин вижили.

Макроскопічно серця декапітованих щурів усіх груп не відрізнялися. Результати морфологічних досліджень представлені в таблиці 6.1

6.1.1. Морфологічні зміни міокарда щурів при алкоголізації протягом п'яти діб. Морфометричні дослідження міокарда показали, що маса лівого шлуночка була меншою від такої в інтактних тварин, а його питома частка в масі серця також була меншою. Порівняння інших показників маси серця в дослідній і контрольній групах суттєвих відмінностей не виявило. Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що зменшення маси серця на першому етапі алкоголізації відбувається за рахунок зменшення маси лівого шлуночка.

Гістологічно на п'яту добу алкоголізації в міокарді відмічалися ознаки інтерстиціального та клітинного набряку. Кардіоміоцити нерівномірно фарбувалися гематоксилін-еозином, що створювало картину мозаїчності забарвлення: світлі ділянки чергувалися з темнішими.

Морфометричні показники серця щурів при алкоголізації

17 % об. міцним вином

Показник	Групи тварин			
	Контрольна (n-10)	Експериментальна		
		5 доба (n-10)	9 доба (n-10)	12 доба (n-10)
ЧМС, мг	455,17±25,5 6	422,50± 19,22	440,50±10,16	482,67 ± 27,93
МЛШС, мг	321,08±4,37	278,60± 4,06*	307,13 ± 9,11	283,85 ± 11,50*
МПШС, мг	105,32±3,34	89,99 ± 6,66	97,49 ± 2,29	116,48 ± 10.12
ШІ (1×10^{-1})	3,20 ± 0,10	3,20 ± 0,30	3,20 ± 0,10	4,10 ± 0,30*
СІ (1×10^{-3})	3,10 ± 0,39	4,96 ± 0,23**	4,87 ± 0,20**	5,14 ± 0,22***
Питома частка ЛШ, %	51,86 ± 1,72	47,76 ± 2,51	52,16 ± 1,46	43,25 ± 2,55*
Питома частка ПШ, %	17,58 ± 1,65	15,03 ± 0,85	16,66 ± 0,42	17,48 ± 1,00
ЕППШ, мм ²	81,83 ± 4,25	75,50 ± 6,12	92,50 ± 3,95	79,16 ± 5,04
ЕПЛШ, мм ²	92,50 ± 6,81	69,33 ± 4,39*	79,16 ± 5,85	90,50 ± 9,19

Примітка. Зірочкою позначені цифрові величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи: * $p < 0,05$; ** – $p < 0,025$; *** – $p < 0,001$.

Переважно в субендокардіальній та субепікардіальній зонах спостерігалися ділянки альтерації м'язових волокон, які поширювалися на окремі кардіоміоцити або невеликі їхні групи. При цьому міофібрили інтенсивно профарбовувалися залізним гематоксилином. У цих місцях траплялися контрактурні пошкодження кардіоміоцитів. Але більшість клітин зберігали свої тинкторіальні властивості: рівномірно забарвлювалися та мали рівні чіткі контури. М'язовий пласт компактний з чітко вираженою поперечною посмугованістю. Зміни з боку судинного русла проявлялися гіперемією міокарда. Капіляри були розширені, переповнені еритроцитами, місцями спостерігалися діapedезні крововиливи.

Електронно-мікроскопічне дослідження на п'яту добу алкоголізації вином виявило глибші пошкодження серцевого м'яза, які не були виявлені при світловій мікроскопії, і характеризувалися гетерогенністю. Найчіткіше вони проявлялися з боку мікроциркуляторного русла і енергетичного апарату. Просвіт більшості капілярів був розширеним і обмеженим ендотеліальними клітинами двох типів: “темними” і “світлими”. Плазмолема “темних” ендотеліоцитів на значному протязі формувала вирости, цитоплазма яких була заповненою дрібними піноцитозними пухирцями (рис.6.1). Кількість везикул збільшувалася по всій цитоплазмі, особливо вздовж люмінальної поверхні клітин. В деяких випадках можна було спостерігати крайове стояння піноцитозних пухирців, які знаходилися в стадії завантаження. Периваскулярний простір розширений, в стані набряку.



Рис. 6.1. П'ята доба експериментальної алкоголізації щурів 17 % об. вином. Піноцитозні пухирці в цитоплазмі ендотеліоцита (Et). Розширення і набряк периваскулярного простору. Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

В “світлих” ендотеліюцитах люмінальна поверхня була рівною. Цитоплазма цих клітин виглядала світлою з осередками спустошення.

Дистрофічні зміни в мітохондріях проявлялися вогнищевим просвітленням матриксу і деформацією крист.

Ядра ендотеліюцитів мали переважно овальну форму і містили в основному еухроматин. Крайовий гетерохроматин в них був виражений слабо, а базальні мембрани капілярів – нерівномірно потовщені і розрихлені.

На першому етапі експерименту, окрім змін судин, виявлено також і гетерогенність пошкоджень кардіоміоцитів. Серед незмінених і малозмінених міоцитів траплялися клітини з явищами дистрофії. Мітохондрії були різними за величиною та формою. Спостерігалася їхня гіперплазія. В частині з них визначалися помірно набухання і збільшення розмірів, гомогенізація матриксу, вкорочення і розмежування крист (рис.6.2).

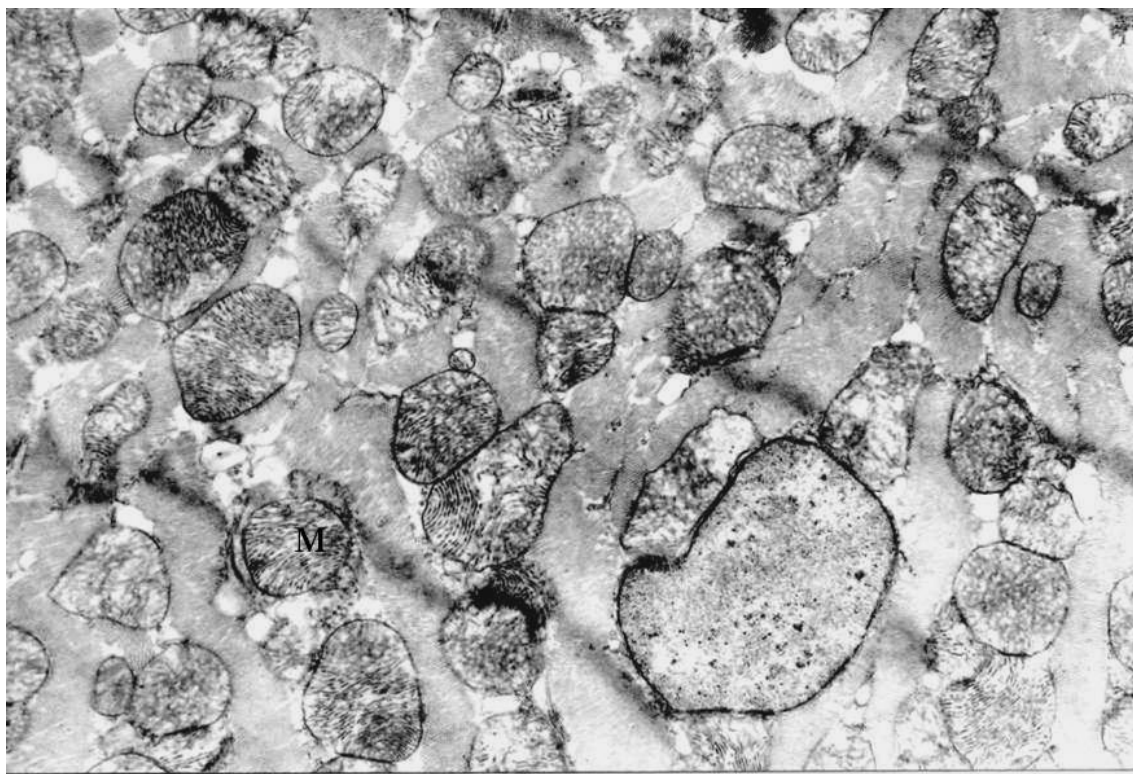


Рис. 6.2. П'ята доба експериментальної алкоголізації шурів алкоголізації 17 % б. вином. Поліморфізм та гіперплазія мітохондрій (М), вкорочення, спустошення крист. Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

Міофібрили в цілому зберігали нормальну структуру. Однак в окремих ділянках виявлено дрібні осередки лізису міофібрил, вони в основному перебували в “розслабленому” стані, проте іноді траплялися ділянки пере скорочення міофібрил.

В саркоплазмі кардіоміоцитів визначено дещо менше гранул глікогену, в субсарколеммальних відділах відмічено просвітлення матриксу з подушечкоподібними вибуханнями. Ядра м'язових клітин містили переважно еухроматин: а гетерохроматин розташовувався у вигляді вузької смужки вздовж внутрішньої мембрани. Ядерця розміщені ексцентрично. Ядерна оболонка утворювала неглибокі інвагінації. В навколоядерній зоні визначався добре розвинутий комплекс Гольджі, ендоплазматична сітка, полірибосоми. Міжклітинний простір дещо розширений в стані незначного набряку, внаслідок чого капіляри і кардіоміоцити були ніби розмежовані набряковою рідиною.

6.1.2. Морфологічні зміни міокарда щурів при алкоголізації протягом дев'яти діб. Дещо інші зміни морфометричних показників міокарда щурів відмічені нами на дев'яту добу алкоголізації. Так, поряд із збільшенням питомої частки лівого шлуночка серця збільшувалася ендокардіальна поверхня правого шлуночка і зменшувалася лівого. На всіх етапах алкоголізації нами відмічено збільшення СІ що свідчить про зменшення маси щурів.

Загальна характеристика світлооптичних змін міокард і його судинного русла в цілому була аналогічна щурам на п'яту добу алкоголізації, проте прояви цих зрушень були більш вираженими. Так з боку скоротливого міокарда спостерігалось послаблення поперечної посмугованості, набухання, гомогенізація та базофілія кардіоміоцитів. У їхній цитоплазмі наявна зернистість, проте ядра кардіоміоцитів залишалися не зміненими, інтенсивно забарвлювалися гематоксилином. Контрактурні пошкодження були незначними.

В міокарді сердець усіх тварин спостерігали повнокрів'я, стаз з агрегацією еритроцитів, були окремі діapedезні крововиливи, периваскулярний та інтерстиціальний набряк.

Електронно-мікроскопічно відмічено наростання дистрофічних змін. Цитоплазма ендотеліальних клітин в основному електронно прозора. Їхня периферійна зона була стоншена, містила велику кількість піноцитозних пухирців, які часто зливалися. Траплялися поодинокі мітохондрії та елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Ядерна зона ендотеліоцитів була значно потовщена і виступала в просвіт капілярів.

Ядра ендотеліоцитів овальної форми, їхні контури в основному рівні. Каріоплазма містила дрібнозернистий дисперсний хроматин та ексцентрично розміщений гетерохроматин. Плазматична мембрана люмінальної поверхні ендотеліоцитів утворювала мікро ворсинки, найбільше їх було в периферійних зонах клітин.

Базальна мембрана капілярів зберігала свою неперервність, але часто вона мала потовщення, роз рихлення і відшаровування від ендотеліоцитів і перицитів.

У міжклітинному та периваскулярному просторах містилися клітинні структури інтерстиціальної сполучної – моноцити і фібробласти.

Мітохондрії різної величини містили помірної електронної щільності матрикс та зменшену кількість крист. Частина мітохондрій була гомогенізована, частина – лізована з утворенням пустот. Більшість мітохондрій розміщувалася між міофібрилами, контактуючи з ними (рис.6.3).

На дев'яту добу алкоголізації частина кардіоміоцитів характеризувалася літичними процесами: стоншення окремих саркомерів, лізис протофібрил. Поряд з деструктивними змінами спостерігалися контрактурні зміни міофібрил.

Ядра кардіоміоцитів містили звичайну кількість еухроматину, глибки гетерохроматину переважно містилися по периферії нуклеоплазми. Ядерна

оболонка чітко контурована. Важливою особливістю була гіперплазія агранулярної саркоплазматичної сітки та пластинчастого комплексу.

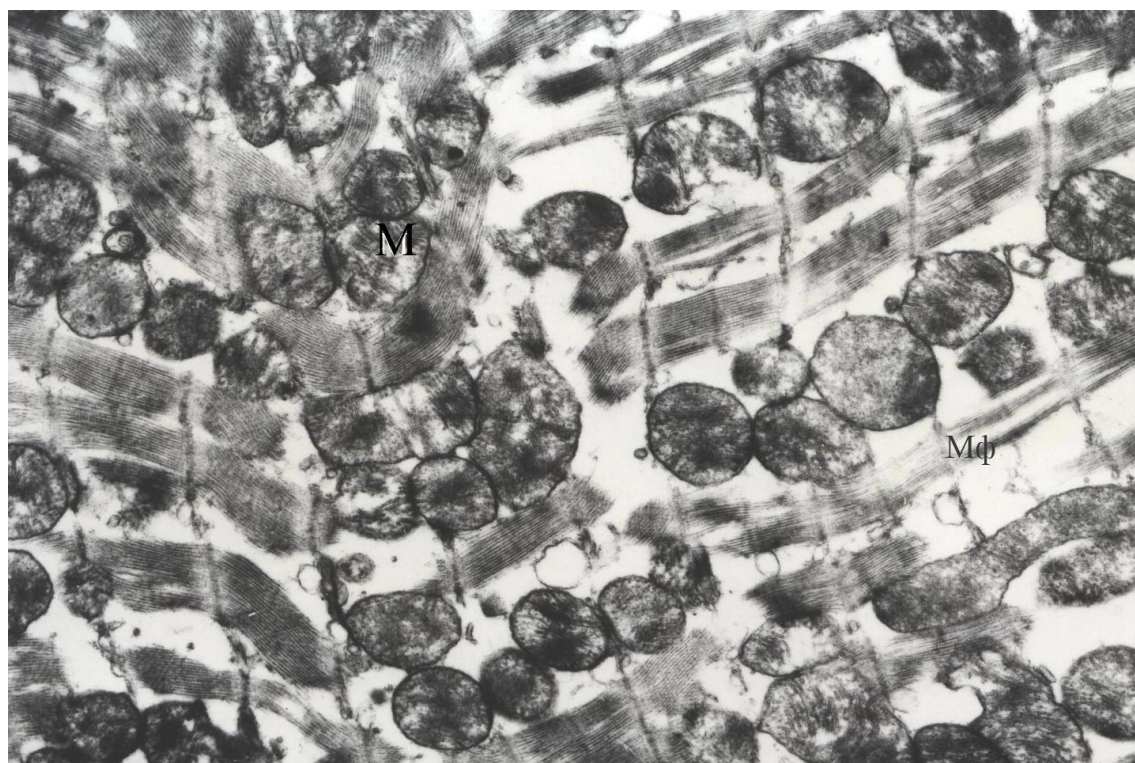


Рис. 6.3. Дев'ята доба експериментальної алкоголізації щурів 17 % об. вином. Збільшення контактів між мітохондріями (М). Лізис міофібрил (Мф). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

6.1.3. Морфологічні зміни міокарда щурів при алкоголізації протягом дванадцяти діб. Морфометричні показники серця були аналогічні таким на п'яту і дев'яту доби. Поряд із зменшенням маси лівого шлуночка спостерігалася зростання шлуночкового індекса та питомої частки лівого шлуночка. Світлооптичні зміни міокарда, характерні для попередніх етапів, посилювалися. Передусім превалювали реакції з боку мікроциркуляторного русла. Спостерігалася виражена капілярна гіперемія, стаз, периваскулярний та інтерстиціальний набряк, плазморагія з порушенням реологічних властивостей крові – сладж-феномен та сепарація крові. Посилювалися структурні зміни кардіоміоцитів, які проявлялися зникненням поперечної посмугованості, ділянками вогнищевої гомогенізації та фрагментації. Кардіоміоцити мали

неодинакову товщину, часто були дезорієнтованими та звивистими.

Навколо таких ділянок, що інтенсивно профарбовувалися залізним гематоксиліном, формувалися макрофагально-лімфоцитарні клітинні інфільтрати.

Наростали зміни кардіоміоцитів за контрактурним типом. Порівняно з попередніми етапами, наявні клітини з незворотними змінами: щезала поперечна посмугованість, окремі міофібрили перетворювалися в суцільну анізотропну лінію.

При електронно-мікроскопічному дослідженні міокарда тварин на дванадцятую добу алкоголізації вином виявлено, що більшість із перерахованих вище змін носять стійкий прогресуючий характер, однак і на цьому етапі експерименту вони є менше виражені, ніж при алкоголізації напоями 40 % об. міцності різної якості. В частині кардіоміоцитів спостерігаються контрактурні та літичні пошкодження. Міофібрили в цих клітинах стоншені. Іноді трапляються потовщені міофібрили, однак це не характерна ознака для міокарда в цілому. Мітохондрії в частині випадків зберігають свою будову, проте більшість з них мають ознаки деструкції. В таких мітохондріях матрикс електронно прозорий, кількість крист зменшена, вони частково лізовані та дезорганізовані (рис. 6.4). Органели різної величини.

Цитоплазматичний матрикс кардіоміоцитів, переважно в підсарколемних відділах “вимитий”, контури ядер звивисті і чітко визначалась маргінація гетерохроматину.

В незмінених кардіоміоцитах спостерігали незначну деструкцію мітохондріальних крист. В насколядерній зоні містилася, як правило, велика кількість мітохондрій округлої форми та гіперплазований пластинчастий комплекс.

Цитоплазма ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда різної електронної щільності.



Рис. 6.4. Дванадцята доба експериментальної алкоголізації щурів 17 % об. вином. Набряк мітохондрій (М), вкорочення, спустошення крист, ділянки перескорочення міофібрил (Мф). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

Поряд із “темними”, траплялися “світлі” ендотеліоцити. Периферійні відділи цитоплазми неоднакової товщини, часто стоншені і містять піноцитозні пухирці переважно у вигляді крупних вакуолю, а інколи ці ділянки повністю електронно прозорі. Базальна мембрана капілярів нерівномірно потовщена, розрихлена.

Аналізуючи електрокардіограми тварин, слід відмітити наявність несуттєвих змін їхніх показників, що, вірогідно, вказує на активацію пристосувальних змін до алкоголізації. Значення показників електрокардіограм щурів на різних етапах експерименту практично не відрізнялася від показників контрольної групи. Відсутність наростання брадикардії і збільшення систолічного показника вказують на збереження скоротливої функції міокарда (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Показники ЕКГ щурів при алкоголізації 17% об. міцним вином

Показник	Групи тварин			
	Контрольна (n-10)	Експериментальна		
		5 доба (n-10)	9 доба (n-10)	12 доба (n-10)
ЧСС, хв	524,00±9,60	473,0 ± 32,12	501,70 ± 8,68	489,70 ± 7,88
R-R, мм	1,07 ± 0,01	1,11± 0,04	1,09 ± 0,02	1,13 ± 0,03
P-Q, мм	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01
QRS, мм	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,17 ± 0,01
QT, мм	0,40 ± 0,03	0,48 ± 0,07	0,41 ± 0,04	0,41 ± 0,02
СП %	36,06 ± 2,45	39,59 ± 3,53	37,30 ± 3,77	37,33 ± 1,25
P, мВ	0,30 ± 0,05	0,27 ± 0,07	0,30 ± 0,05	0,20 ± 0,04
Q, мВ	0,70 ± 0,04	0,64 ± 0,08	0,86 ± 0,04	0,94 ± 0,04*
R, мВ	3,94 ± 0,31	5,00 ± 0,70	4,31 ± 0,86	2,61 ± 0,60
S, мВ	2,47 ± 0,25	3,70 ± 0,70	4,20 ± 0,60*	3,47 ± 0,50
T, мВ	0,52 ± 0,05	0,66 ± 0,11	0,72 ± 0,11	0,71 ± 0,09
Примітка: Зірочкою позначені цифрові величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи: * – p < 0,05				

6.2. Морфологічні зміни міокарда щурів при алкоголізації 40 % об. горілкою

Під час розтину макроскопічних змін внутрішніх органів не відмічено. Дані біометричного дослідження серця представлені в таблиці 6.3.

Аналіз показників свідчить, що в процесі експерименту відбувається активне наростання маси серця тварин за рахунок як правого, так і лівого шлуночків. Однак, серцевий індекс практично не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи тварин.

Збільшення маси обох шлуночків підтверджується постійністю таких біометричних показників як шлуночковий індекс, відсоток правого та лівого шлуночків.

Ендокардіальна поверхня шлуночків збільшувалася на 19,2 – 20,6 %, що свідчить про наявність дилатації їх порожнин.

Таблиця 6.3

**Морфометричні показники серця щурів при алкоголізації 40 % об.
горілкою**

Показник	Групи тварин			
	Контрольна (n-10)	Експериментальна		
		5 доба (n-10)	9 доба (n-10)	12 доба (n-10)
ЧМС, мг	455,17±25,56	703,67±11,80 ^{**} *	795,6 ± 10,91 ^{***}	850,83±13,88 ^{***}
МЛШС, мг	321,08 ± 4,37	458,0 ± 21,70	495,9 ± 16,48 ^{***}	529,92±19,32 ^{***}
МПШС, мг	105,32 ± 3,34	192,08 ± 13,56	206,13 ± 11,66 [*]	238,42±12,60 ^{***}
ШШ (1×10^{-1})	3,20 ± 0,10	4,27 ± 0,42	4,06 ± 0,28	4,44 ± 0,23
СІ (1×10^{-3})	3,10 ± 0,39	3,41 ± 0,20	3,48 ± 0,18	3,86 ± 0,37
Питома частка ЛШ, %	51,86 ± 1,72	50,16 ± 2,43	47,12 ± 1,75	46,99 ± 1,98
Питома частка ПШ, %	17,58 ± 1,65	19,89 ± 1,68	17,17 ± 1,06	18,59 ± 1,03
ЕПЛШ, мм ²	81,83 ± 4,25	99,50 ± 6,07	100,33 ± 6,76	97,83 ± 4,69
ЕППШ, мм ²	92,50 ± 6,81	116,50 ± 5,75 [*]	116,16 ± 5,42 [*]	114,50 ± 5,55 [*]
Примітка: Зірочкою позначені цифрові величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи: [*] P<0,05; ^{**} P<0,025; ^{***} P<0,001				

6.2.1. Морфофункціональні зміни серця щурів при алкоголізації протягом п'яти діб. Планіметричне вимірювання ендокардіальної поверхні шлуночків серця показує, що вже на п'яту добу алкоголізації відбувається дилатація правого шлуночка серця. Об'єм порожнини лівого шлуночка також збільшується, проте ці дані не є статистично достовірними.

Таким чином, дані біометричного дослідження серця свідчать про гіпертрофію як лівого, так і правого шлуночків серця з явним збільшенням об'єму камери правого шлуночка. Найбільше виражена гіпертрофія шлуночків серця спостерігається при тривалому (12 діб) вживанні щурами горілки.

При світлооптичному дослідженні вже на п'ятий день експерименту виявлений поліморфізм пошкоджень кардіоміоцитів та суттєві зрушення в

системі мікроциркуляції. Дисциркуляторні розлади супроводжувалися спазмом артерій та артеріол, що чергувалися з ділянками паретичного розширення судин венозної ланки мікроциркуляторного русла, осередками престазу, стазу і сладжу еритроцитів. Периваскулярна строма розрихлена за рахунок набряку. Цитоплазма кардіоміоцитів мала гомогенний вигляд, розпадалася на глибки. Однак дистрофічні та некробіотичні зміни були вогнищевими (рис.6.5).

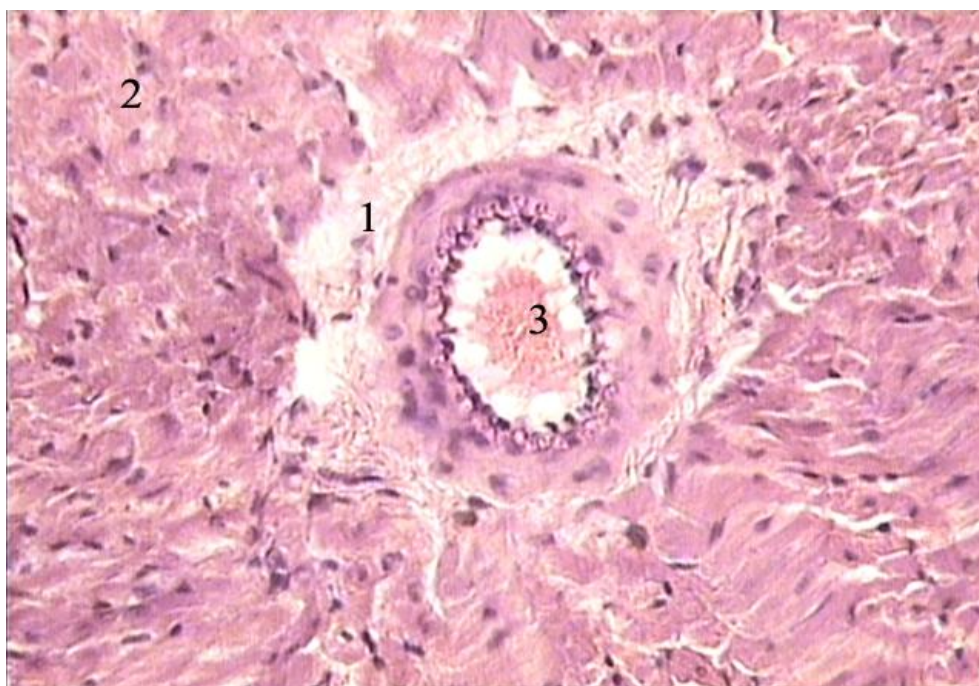


Рис. 6.5. П'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. горілкою. Набряк периваскулярної строми (1), дистрофічні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів (2), сладж-феномен (3). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Електронно-мікроскопічно вже при п'ятиденному вживанні горілки відмічені суттєві структурні зміни мікроциркуляторного русла. Просвіт артеріол був звужений, вену – дилатований. Ендотеліальні клітини виглядали набухлими, їхній матрикс ставав електронноосвітлим з множинними піноцитозними пухирцями (рис.6.6).

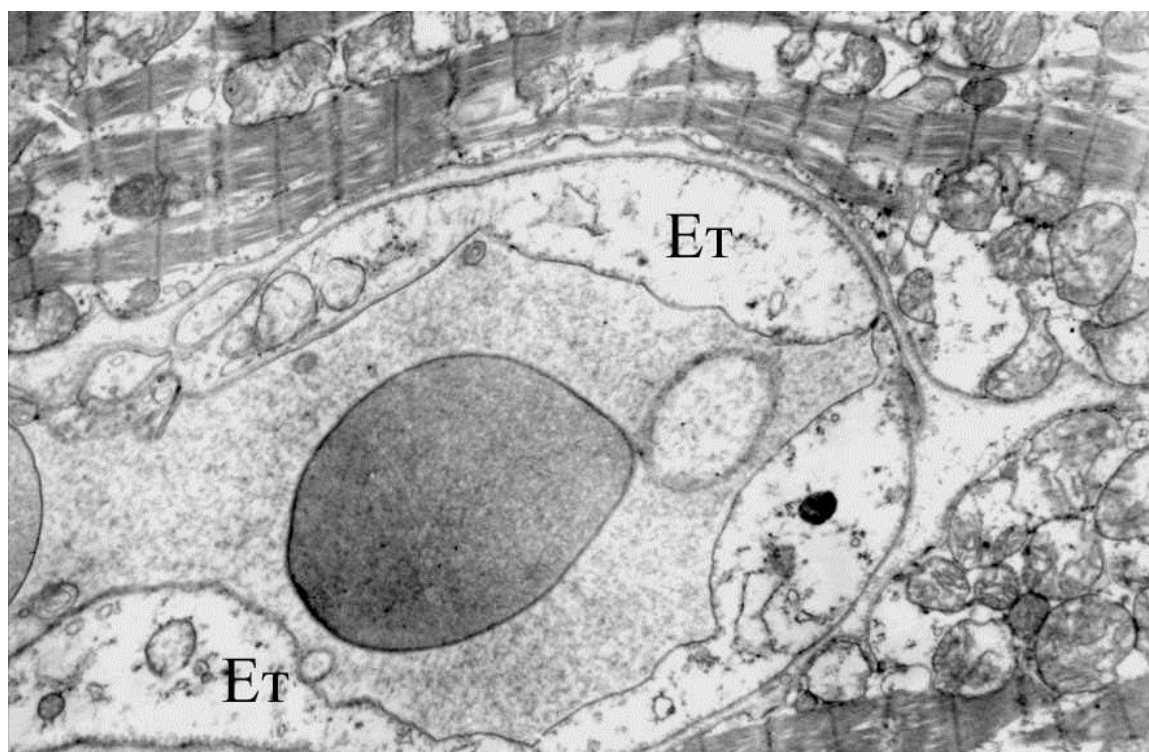


Рис. 6.6. П'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. горілкою. Набухання ендотеліоцита (Et) з просвітленням матриксу. Електронна мікрофотографія. Зб. 5000.

В енергетичному апараті кардіоміоцитів виявлено зменшення кількості гранул глікогену та зміни мітохондрій. На фоні набряку клітин відмічалось набухання частини мітохондрій, що призводило до збільшення їхніх розмірів і вогнищевому просвітленню матрикса. Кристи втрачали орієнтацію, місцями розпадалися на глибки. Зрідка траплялися гігантські і дрібні мітохондрії. Слід відмітити, що змінені мітохондрії розміщувалися групами, тісно прилягаючи одна до одної, розсуваючи стоншені міофібрили, а в незміненому міокарді щурів контрольної групи мітохондрії зазвичай розміщувалися у вигляді ланцюжка на деякій відстані одна від одної. Ядра більшості міокардіоцитів мали множинні бухтоподібні впинання (рис. 6.7). Глибки гетероматина конденсувалися в глибки і розміщувалися переважно на периферії ядра. Іноді спостерігалися ядра із значним просвітленням каріоплазми, що можна вважати проявом функціонального “виснаження” ядра.

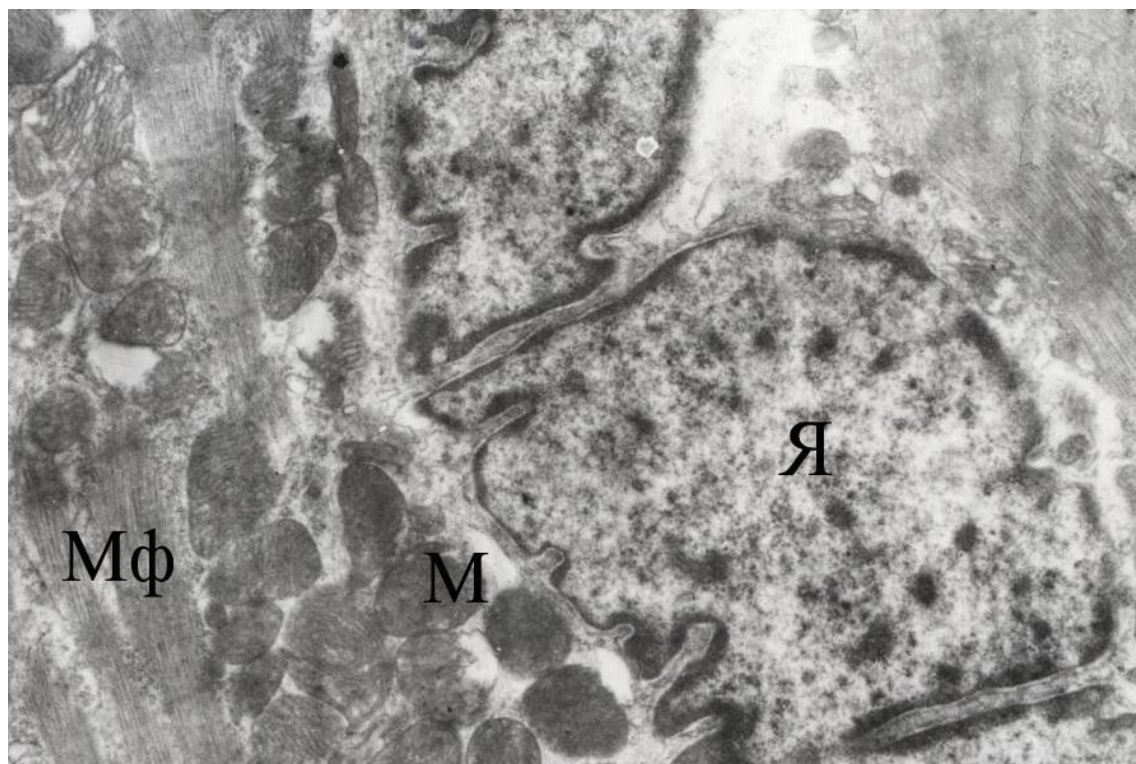


Рис. 6.7. П'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. горілкою. Множинні інвагінації ядра (Я). Стоншення міофібрил (Мф), групове розміщення мітохондрій (М). Фрагмент електронної мікрофотографії. Зб. 12000.

Аналіз скоротливого апарату клітин показав, що в більшості випадків виявлялися як осередки розслаблення, так і перескорочення міофіламентів. Канальці ендоплазматичної сітки розширені.

При аналізі ЕКГ на п'яту добу експерименту відмічена тахікардія, укорочення інтервалу R-R та P-Q, збільшення систолічного показника і сплюснення зубця T.

6.2.2. Морфофункціональні зміни серця щурів при алкоголізації протягом дев'яти діб. На 9-у добу алкоголізації 40% об. горілкою мікроциркуляторні розлади та дегенеративні зміни поглиблювалися, ділянки ураження розширювалися. Навколо некротизованих кардіоміоцитів спостерігалися скупчення лімфоцитарних та поліморфноклітинних інфільтратів (рис.6.8).

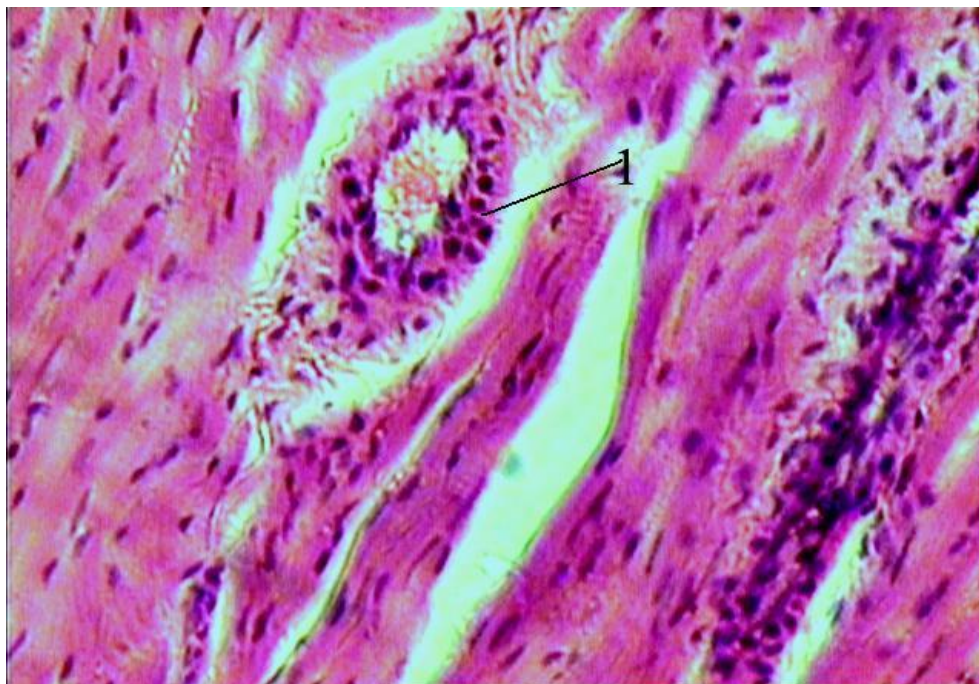


Рис. 6.8. Дев'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. горілкою. Поліморфно клітинні інфільтрати в стінці судини (1). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 240.

Артеріоли часто спазмовані, венули розширені, їхні стінки просякнуті плазмою з накопиченням останньої в периваскулярному просторі.

Електронно-мікроскопічні дослідження проведені на дев'яту добу експерименту показали, що в серці розвиваються дистрофічні та деструктивні процеси, які мали гетерогенний характер і захоплювали як скоротливий апарат, так і капілярну систему. Поряд з ними містилися кардіоміоцити із структурними ознаками компенсаторно-адаптаційних процесів і клітини без видимих змін. Зокрема траплялися капіляри як з низькою, так і з підвищеною функціональною активністю. На знижену їхню функцію вказувало сплющення ендотелію, зменшення кількості піноцитозних пухирців. В активних капілярах люмінальна поверхня ендотеліоцитів утворювала численні цитоплазматичні вирости і мікрроворсинки, цитоплазма яких містила велику кількість піноцитозних пухирців, вакуолей, гіпертрофованих мітохондрій.

Неоднорідність змін відмічена також з боку енергетичного апарату кардіоміоцитів. Поряд з мітохондріями, які не відрізнялися за структурою від нормально функціонуючих, були й великі мітохондрії з просвітленим матриксом та деструкцією внутрішніх мембран. Спостерігалися також гіпертрофовані мітохондрії з добре вираженими кристами та дрібні органели з щільним матриксом, що можна розцінювати як прояв внутрішньоклітинних регенераторних процесів, спрямованих на підтримання гомеостазу клітини [132].

До компенсаторно-адаптаційних процесів належать також зміни структури ядер – збільшення їхніх розмірів, наявність інвагінацій сарколеми та ядерних пор, гіпертрофія ядерців з їхнім ексцентричним розміщенням.

Дистрофічні і деструктивні процеси характеризувалися просвітленням саркоплазми, вогнищевим частковим лізисом фібрилярних компонентів. Спостерігалось розширення каналців ендоплазматичної сітки з ділянками деструкції.

6.2.3. Морфофункціональні зміни серця щурів при алкоголізації протягом дванадцяти діб. Морфологічні зміни в міокарді щурів на дванадцяті добу експерименту характеризувалися наростанням дисциркуляторних розладів, дистрофічних і некробіотичних змін. Причому останні переважали. Стінки дрібних судин ущільнювалися та гомогенізувалися (гіалінізувалися).

При електронній мікроскопії на дванадцяті добу алкоголізації горілкою мали місце виражені дистрофічні та деструктивні зміни в усіх структурних компонентах кардіоміоцитів. Вони, в першу чергу, відбувалися в мітохондріях і скоротливому апараті. В більшості мітохондрій відмічалися гомогенізація і вогнищеве просвітлення матриксу. При цьому спостерігалася щільна упаковка органел: вони розміщувалися групами, тісно контактуючи між собою та з міофібрилами. Зміни міофібрил відмічалися в навколоядерній і

субсарколеммальних зонах, де спостерігалися ділянки перескорочення і лізису (рис. 6.9).

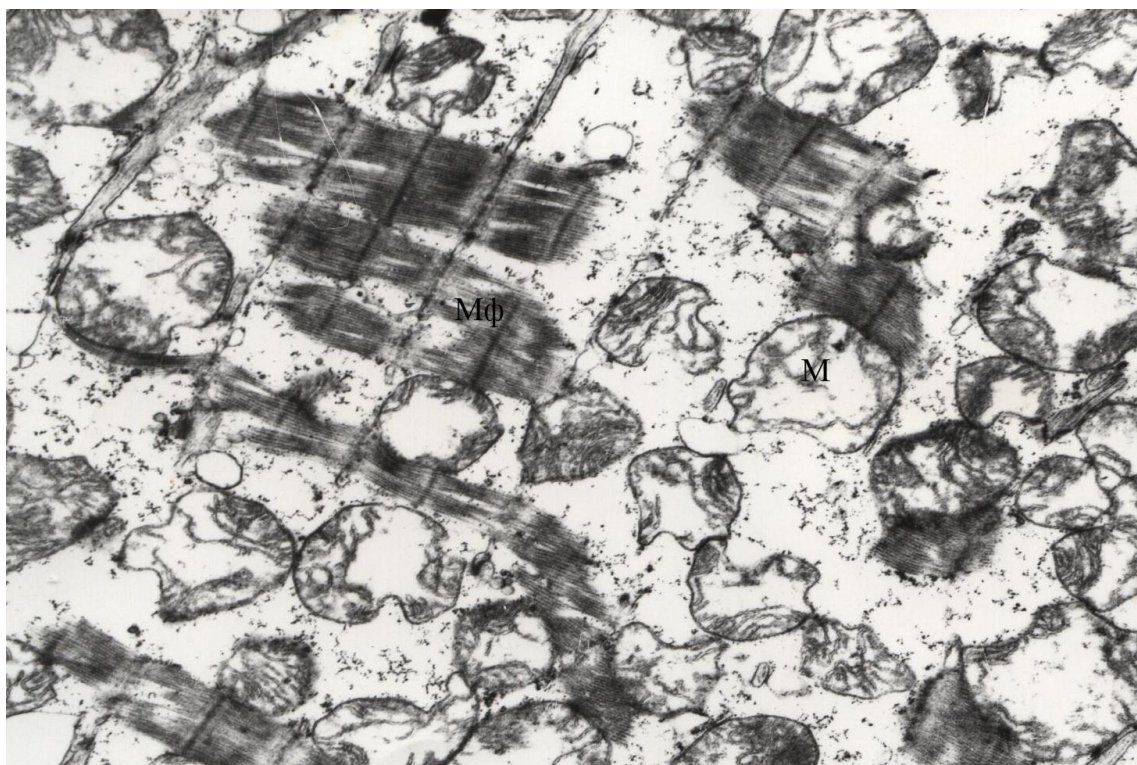


Рис. 6.9. Дванадцятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. горілкою. Лізис і контрактури міофібрил (Мф), набряк деструктивні зміни мітохондрій (М). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

Поглиблення ультраструктурних порушень спостерігалось в гемомікроциркуляторному руслі. Ендотеліюцити були в стані набряку, кількість органел і мікропіноцитозних пухирців зменшувалася, базальна мембрана значно стоншена і розрихлена.

При дев'яти- та дванадцятиденному навантаженні горілкою встановлено, що частота серцевих скорочень мала тенденцію до зниження у порівнянні з даними на 5-ту добу алкоголізації і наближалася до вихідних величин. В ці строки спостерігалася і нормалізація інших показників. Однак систолічний показник достовірно підвищувався і його середня величина до кінця експерименту збільшувалася до $(57,14 \pm 1,05) \% (p < 0,01)$.

Динаміка показників ЕКГ при представлена в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Показники ЕКГ при алкоголізації щурів 40 % об. горілкою

Показник	Групи тварин			
	Контрольна (n-10)	Експериментальна		
		5 доба (n-10)	9 доба (n-10)	12 доба (n-10)
ЧСС, хв ⁻¹	524,0 ± 9,60	518,90 ± 9,24 ^{**}	501,64 ± 8,64	500,10 ± 7,76
R-R, мм	1,07 ± 0,01	4,60 ± 0,02 [*]	1,18 ± 0,02 [*]	1,21 ± 0,02
P-Q, мм	0,03 ± 0,01	0,38 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,40 ± 0,01
QRS, мм	0,16 ± 0,01	0,14 ± 0,08	0,12 ± 0,06	0,11 ± 0,01
QT, мм	0,40 ± 0,03	0,65 ± 0,07	0,66 ± 0,06	0,69 ± 0,02
СП %	36,06 ± 2,45	66,74 ± 0,44 [*]	55,60 ± 0,58 [*]	57,14 ± 1,05 ^{**}
P, мВ	0,30 ± 0,05	0,94 ± 0,33	1,14 ± 0,08	1,08 ± 0,07
Q, мВ	0,70 ± 0,04	0,50 ± 0,10	0,42 ± 0,03	0,44 ± 0,06
R, мВ	3,94 ± 0,31	7,05 ± 0,77	7,58 ± 0,80	6,88 ± 0,62
S, мВ	2,47 ± 0,25	4,49 ± 0,42	4,64 ± 0,12	4,50 ± 0,50
T, мВ	0,52 ± 0,05	1,06 ± 0,07 [*]	1,14 ± 0,06	1,34 ± 0,11
Примітка. Зірочкою позначені цифрові величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи: [*] P<0,05; ^{**} P<0,025				

Таким чином, відмічається синхронність між вираженістю морфологічних та електрокардіографічних змін, які свідчать про наростання компенсаторних проявів в міокарді при 5-ти та 9-ти добовому вживанні щурами 40% горілки у поєднанні з дистрофічними змінами.

6.3. Морфофункціональні зміни міокарда щурів при алкоголізації 40 % об. самогоном

Комплексно досліджена структура серця 30 білих безпородних статевозрілих щурів-самців масою 180,0 г - 210,0 г на трьох етапах експериментального алкоголізму: в період формування алкогольної мотивації, що відповідає першій-п'ятій добам алкоголізації; в період вираженого потягу до алкоголю і формування толерантності, відповідає шостій-дев'ятій добі алкоголізації; в період розвитку фізичної залежності – десята-дванадцята доба алкоголізації. Візуально серця експериментальних тварин не відрізнялися від

контрольних. При біометричному дослідженні виявлено зменшення маси серця до (79,4-67,7) % ($p < 0,05$) (табл. 6.5).

Зменшення загальної маси серця відбувалося як за рахунок маси лівого, так і правого шлуночків. Визначення маси шлуночків серця виявило деяку різницю показників. Так, на першому етапі алкоголізації є тенденція до збільшення маси лівого шлуночка при достовірному зниженні маси правого шлуночка. На другому та третьому етапах експерименту, навпаки, збільшення маси правого шлуночка серця відбувалося на фоні зниження маси лівого шлуночка.

Вищевказане дає підстави вважати, що при алкоголізації організму 40% самогоном спостерігається зменшення маси серця за рахунок лівого шлуночка при одночасній відносній гіпертрофії правого шлуночка. Це підтверджується і планіметрично-ваговим індексом. Площа ендокардіальної поверхні правого і лівого шлуночків серця на першому етапі алкоголізації самогоном не змінювалася. На другому та третьому етапах відмічене достовірне зменшення площі ендокардіальної поверхні, що є непрямим свідченням зменшення об'єму порожнин шлуночків. Таким чином, морфометричні показники вказують, що при алкоголізації 40 % самогоном спостерігається перебудова органа у вигляді компенсаторно-приспосувальних змін порожнин серця. Результати морфометричних досліджень представлені в табл. 6.5.

6.3.1. Морфофункціональні зміни серця щурів при алкоголізації протягом п'яти діб. При гістологічному дослідженні міокарда щурів при алкоголізації самогоном виявлені гетерогенні зміни, ступінь і вираженість яких пов'язана в основному з терміном алкоголізації. Так на 5-й добі експерименту, хоча основна частина кардіоміоцитів зберігала нормальну структуру, спостерігалися дистрофічні зміни, які в окремих місцях переходили в деструктивні: послаблювалася вираженість поперечної посмугованості, нерівномірно забарвлювалася цитоплазма, в субендокардіальному відділі лівого шлуночка були помітні окремі еозинофільні сегменти.

Таблиця 6.5

**Морфометричні показники серця щурів при алкоголізації 40
% об. самогоном**

Показник	Групи тварин			
	Контрольна (n-10)	Експериментальна		
		5 доба (n-10)	9 доба (n-10)	12 доба (n-10)
ЧМС, мг	455,17 ± 25,56	361,3 ± 21,58 [*]	308,00 ± 3,65 ^{**}	346,33 ± 17,76 [*]
МЛШС, мг	321,08 ± 4,37	258,4 ± 18,28 [*]	192,77 ± 3,86 ^{***}	234,11 ± 48,05 [*]
МПШС, мг	105,32 ± 3,34	70,22 ± 3,25 ^{***}	89,57 ± 2,20 [*]	87,18 ± 2,46 [*]
ШІ (1x10 ⁻¹)	3,20 ± 0,10	2,70 ± 0,12 [*]	4,90 ± 2,10	3,70 ± 0,10 [*]
СІ (1x10 ⁻³)	3,10 ± 0,39	3,40 ± 0,24 ^{**}	4,50 ± 0,06 [*]	3,90 ± 0,20
Питома частка ЛШ, %	51,86 ± 1,72	54,13 ± 1,41	45,38 ± 1,34 [*]	47,15 ± 1,55
Питома частка ПШ, %	17,58 ± 1,65	16,05 ± 1,25 [*]	22,63 ± 2,11	17,83 ± 0,85
ЕППШ, мм ²	81,83 ± 4,25	79,16 ± 11,19	50,16 ± 3,55	64,66 ± 4,46
ЕПЛШ, мм ²	92,50 ± 6,81	78,83 ± 5,70	62,66 ± 3,90 [*]	69,50 ± 4,74 [*]
Примітка. Зірочкою позначені цифрові величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи: [*] p<0,05; ^{**} p<0,025; ^{***} p<0,001				

У судинному руслі спостерігалось повнокрів'я артерій і капілярів, вогнищеві крововиливи, міжм'язовий і периваскулярний набряк.

Поряд з повнокров'ям і стазом, порушення гемодинаміки проявлялися спазмом і парезом артерій. При спазмі інтима артерії мала звивистий вигляд, ендотеліоцити виглядали набухлими і виступали в просвіт артерій. Парез артерій спостерігався переважно в субендокардіальних відділах. При цьому артерії були повнокровними, їхня інтима згладжена, а ендотеліоцити – сплюсненими. Слід відмітити плазматичне просякання стінок судин з виходом плазми в периваскулярні простори і просяканням міжм'язових просторів.

При забарвленні залізним гематоксиліном вказані сегменти забарвлювалися в чорний колір (рис. 6.10.). Ядра кардіоміоцитів мали овальну форму і займали центральне положення.

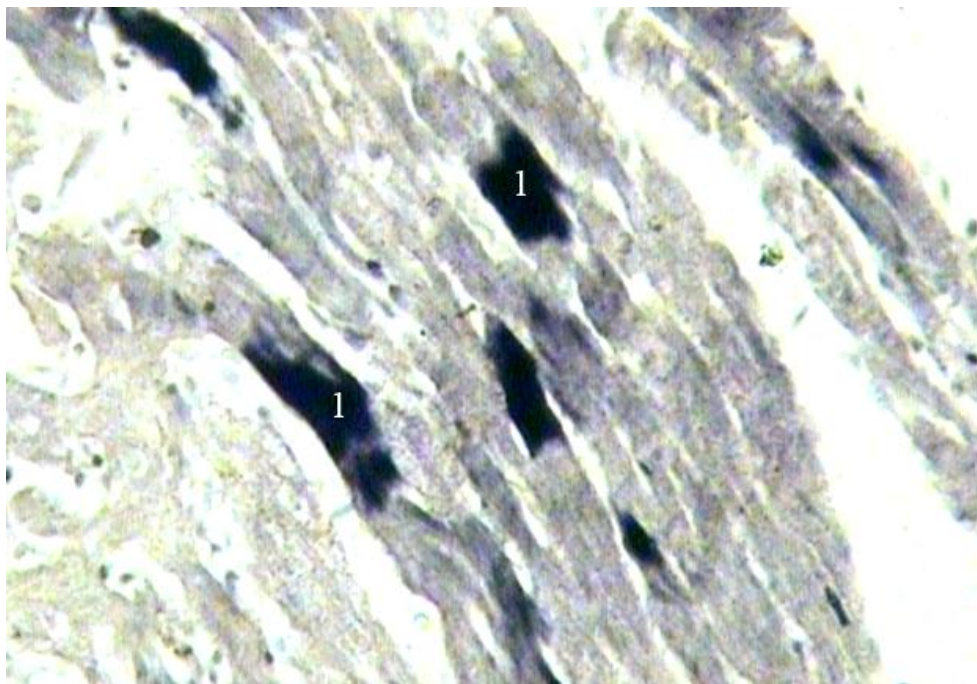


Рис. 6.10. П'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. самогоном. Некроз кардіоміоцитів (1). Забарвлення за Гейденгайном. Зб. 240.

Сполучнотканинна строма міокарда представлена фібробластами і ніжними колагеновими волокнами сполучної тканини навколо судин.

Субмікроскопічні зміни міокарда щурів стосувалися практично всіх органел і включень, а також саркоплазми кардіоміоцитів. Структурні порушення характеризувалися значним поліморфізмом, залежали від етапу алкоголізації і тісно пов'язані з ураженням мікроциркуляторного русла.

На п'ятий день експерименту в частині ендотеліальних клітин спостерігалися ознаки функціональної активності, які виражалися у збільшенні кількості мікропіноцитозних везикул різного діаметра і значному набряку. Мітохондрії мали округлу або овальну форму з чіткими кристами і широкими міжкристними проміжками. В деяких набухлих мітохондріях кристи фрагментувалися. Різкий набряк ендотеліоцитів призводив до звуження просвітів капілярів. Ядра таких клітин мали овальну форму із скупченням по периферії гетерохроматину. Поряд із такими ендотеліоцитами часто траплялися як клітини із ознаками функціонального “виснаження” –

сплощення ендотелію, зменшення мікропіноцитозних пухирців, так і не змінені (рис. 6.11.).

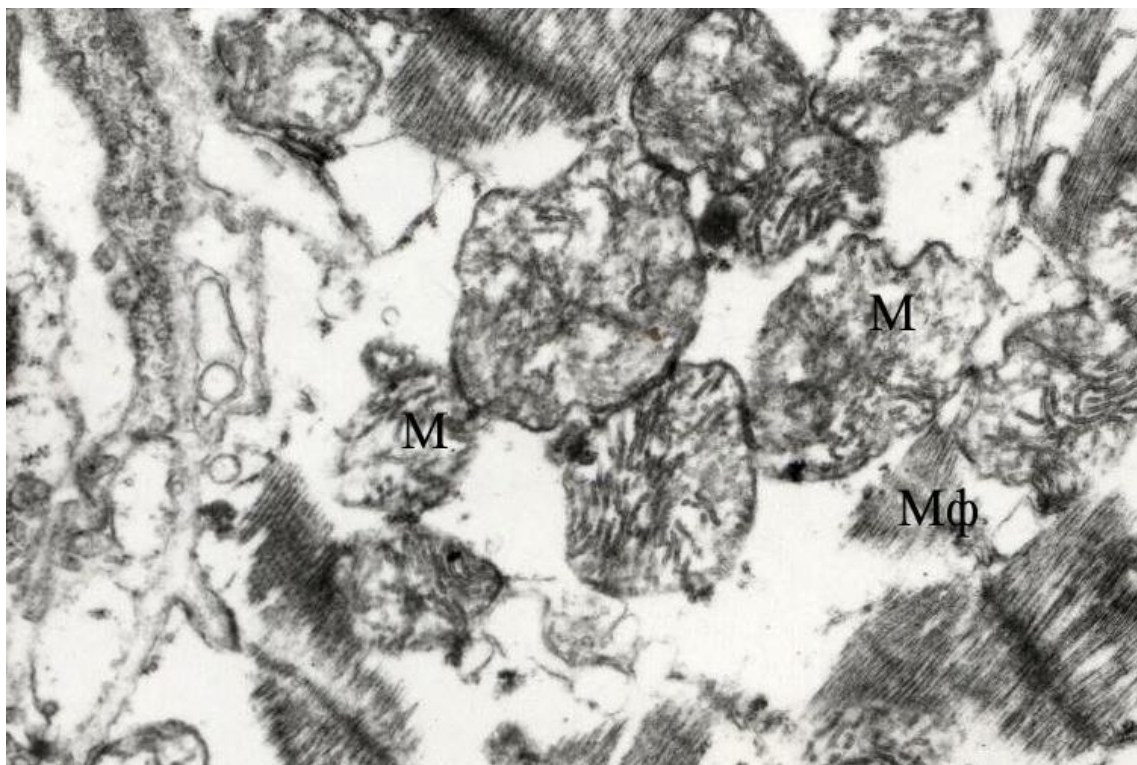


Рис. 6.11. П'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. самогоном. Руїнування мітохондрій (М) та лізис міофібрил (Мф). Фрагмент електронної мікрофотографії. Зб. 20000.

Місцями відбувалася дезорганізація і набухання базальної мембрани з руїнуванням підлягаючих ендотеліоцитів. Внаслідок такої дезорганізації спостерігалися порушення гістогематичного відношення і просякання плазмою периваскулярного простору. Одночасно ми спостерігали ознаки стазу і повнокров'я гемокапілярів.

Більшість кардіоміоцитів на першому етапі зберігали свою будову і не відрізнялися від таких контрольної групи тварин. Однак, в деяких кардіоміоцитах мали місце і деструктивні порушення, які виражалися в нерівномірному набуханні окремих мітохондрій, просвітленні матриксу, незначному розширенні каналців ендоплазматичної сітки.

Спостерігалися зміни і в ультраструктурній організації скоротливих елементів кардіоміоцитів. У міофібрилах виявлялися ділянки просвітлення, обумовлені розходженням протофібрил. У зонах набряку чіткість малюнка деяких з них послаблювалася, міофіламенти в них виглядали не чіткими. Більшість кардіоміоцитів перебувала в розслабленому стані. Однак, зустрічаються ділянки “перескорочення” саркомерів, що характеризувалося зближенням анізотропних дисків і вкороченням відстані між H лініями.

6.3.2. Морфофункціональні зміни серця щурів при алкоголізації протягом дев'яти діб. Світлооптично на дев'яту добу експерименту в міокарді щурів нарастали ознаки порушення гемодинаміки, дистрофії та некробіозу. Якщо на першому етапі осередки змін тинкторіальних властивостей були поодинокі і розміщувалися дифузно, то на другому пошкодження кардіоміоцитів носили груповий характер і охоплювали декілька м'язових клітин. Зміна описаних тинкторіальних ознак спостерігалася в кардіоміоцитах, розміщених переважно біля артерій з ознаками спазму і парезу. Ядра кардіоміоцитів в цих ділянках були гіперхромними і пікнотичними.

Пролонгована алкоголізація (дев'ята доба експерименту) викликала поглиблення дистрофічних процесів в капілярах і в кардіоміоцитах. Характер морфологічних змін ставав рельєфнішим. При цьому необхідно відмітити домінування грубих порушень, які маскували прояви компенсаторного типу в кардіоміоцитах. В капілярах поряд із незміненими ендотеліоцитами виявлялися клітини з деструкцією мембранних компонентів. Збільшувалася кількість капілярів з ознаками набухання ендотеліоцитів. Це призводило до збільшення об'єму, вакуолізації і руйнуванню внутрішньоклітинних органел. В умовах наростаючого набряку ендотеліоцитів (рис. 6.12.) посилювалася фільтрація рідини, яка поширювалася в перикапілярний простір і в клітини

міокарда, де спостерігався внутрішньоклітинний набряк. Базальна мембрана ендотелію місцями була розрихлена і потовщена.

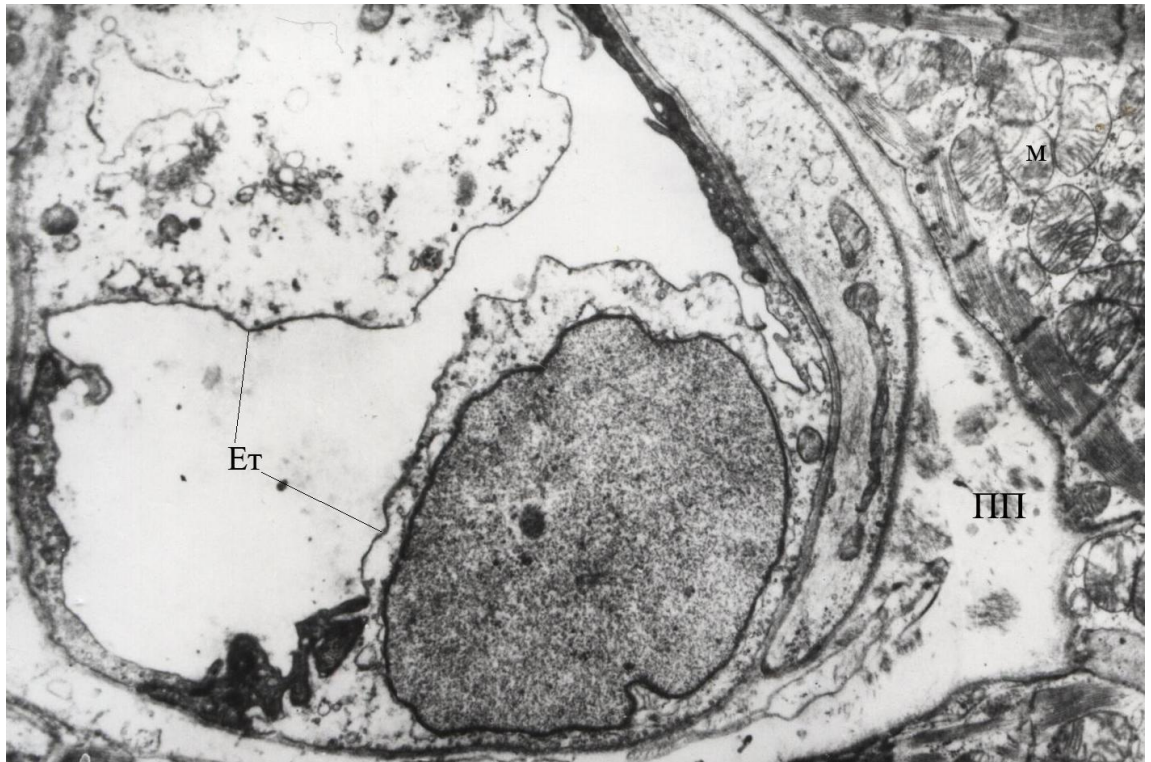


Рис. 6.12. Дев'ятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. самогоном. Набряк ендотеліоцитів (Et) та периваскулярного простору (ПП.). Електронна мікрофотографія.

Зб. 5000.

Суттєві зміни спостерігалися також в енергетичному апараті кардіоміоцитів. В мітохондріях відмічалися дистрофічні зміни в поєднанні з адаптивними. Як правило, виявлялися різко набухлі і збільшені в мітохондрії з дезорганізацією їхньої внутрішньої структури, руйнуванням крист, вогнищевою гомогенізацією і просвітленням матриксу.

Відповідні зміни спостерігалися і в скоротливому компоненті. Поряд із кардіоміоцитами, які зберегли нормальну ультраструктурну будову, відмічалися клітини з розволокненням і розплавленням міофіламентів. Цистерни ендоплазматичної сітки були розширені.

В кардіоміоцитах, що набрякли, значні зміни спостерігалися і в ядрах. У них збільшувався вміст гетерохроматину, який переважно розташовувався конденсувався поблизу ядерної мембрани. Ядерна оболонка була інвагінована, навколоядерна зона розширена і просвітлена.

На другому етапі алкоголізації 40 % об. самогоном спостерігалось збільшення кількості недиференційованих і малодиференційованих стромальних клітин. Збільшувалася кількість тучних клітин, тканинних базофілів, які перебували в стані дегрануляції, що створювало додаткові умови для екстравазації рідкої частини крові.

6.3.3. Морфологічні зміни серця щурів при алкоголізації протягом дванадцяти діб. При світлооптичному дослідженні міокарда щурів на третьому етапі алкоголізації спостерігали глибокі порушення кровообігу і дистрофічні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів. Порушення гемодинаміки проявлялися у вираженому повнокров'ї, стазах, крововиливах, периваскулярному та інтерстиціальному набряку всіх відділів міокарда. Просвіти артеріол паретично розширені, ендотелій сплющений. Периваскулярно спостерігалось скупчення лімфоцитів, макрофагів, фібробластів.

Кардіоміоцити були гетерогенними, багато з них інтенсивно забарвлювалися еозином і залізним гематоксиліном, їхні ядра витягувалися.

На дванадцяті добу експерименту ультраструктурні перетворення міокарда більш виражені у порівнянні з описаними вище. В стінках багатьох капілярів виявлено значне порушення ультраструктури ендотеліоцитів і базальної мембрани. Ядра багатьох ендотеліоцитів мали глибокі складки, пікноморфності, хроматин розміщувався маргінально. Значно пошкоджена ультраструктура частини органел, порушені зв'язки між ендотеліоцитами. Цитоплазма кардіоміоцитів виглядала просвітленою. В усіх випадках в цитоплазмі різко знижувалася кількість мікропіноцитозних везикул та мікроворсинок на люмінальній поверхні ендотеліоцитів. Крім того відмічалися і реологічні порушення у вигляді агрегації та аглютинації еритроцитів.

Прилипання еритроцитів і лейкоцитів один до одного, частина яких зруйнована, призводила до формування складж-феномену.

Відповідно змінювалися елементи скоротливого і енергетичного апарату кардіоміоцитів – спостерігалася поліморфність змін від незмінених кардіоміоцитів до їх повного лізису. В саркоплазмі клітин зберігався набряк. Багато мітохондрій набухлі, а кристи їх були зруйновані, матрикс органел просвітлений, місцями визначалися пустоти (рис. 6.13.).

У міофібрилах мали місце осередки розволокнення, субсегментарних контрактур і ділянки просвітлення. Канальці ендоплазматичної сітки були розширені.



Рис. 6. 13. Дванадцятий день експериментальної алкоголізації щурів 40 % об. самогоном. Контрактури та лізис міофібрил (Мф), поліморфізм мітохондрій (М), значний набряк сарколеми. Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

В ядрах кардіоміоцитів часто зустрічалися бухтоподібні інвагінації та виражена маргінація гетерохроматину, Перинуклеарний простір кардіоміоцитів в більшості спостережень був розширеним і просвітленим.

Серед клітин сполучної тканини реєструвалися фібробласти з добре розвиненою гранулярною ендоплазматичною сіткою, круглим ядром та розширеним пластинчастим комплексом. Тучні клітини (тканинні базофіли) перебували в стані гіпергрануляції.

У всіх тварин в процесі експерименту поступово розвивалися чіткі зміни електрокардіограми, які залежали від інтенсивності (етапу) алкоголізації 40 % об. самогоном. Показники електрокардіограми представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Показники ЕКГ при алкоголізації щурів 40 % об. самогоном

Показник	Група тварин			
	Контрольна (n-10)	Експериментальна		
		5 доба (n-10)	9 доба (n-10)	12 доба (n-10)
ЧСС, хв ⁻¹	524,00±9,60	475,56 ± 9,24	444,56 ± 10,11 ^{**}	410,71±18,09 ^{***}
R-R, мм	1,07 ± 0,01	1,28 ± 0,03	1,36 ± 0,03 ^{***}	1,51±0,09 ^{***}
P-Q, мм	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01
QRS, мм	0,16 ± 0,01	0,13 ± 0,04	0,12 ± 0,04	0,12 ± 0,05
QT, мм	0,40 ± 0,03	0,72 ± 0,02 ^{**}	0,82 ± 0,03 ^{***}	0,80 ± 0,05 ^{***}
СП %	36,06 ± 2,45	55,78 ± 1,33	58,75 ± 1,31 ^{**}	58,79 ± 1,48 ^{**}
P, мВ	0,30 ± 0,05	1,27 ± 0,10 [*]	1,26 ± 0,17 [*]	1,35 ± 0,23 [*]
Q, мВ	0,70 ± 0,04	1,14 ± 0,46	0,84 ± 0,16	0,65 ± 0,15
R, мВ	3,94 ± 0,31	10,94 ± 0,95	7,54 ± 0,54	5,74 ± 0,61 [*]
S, мВ	2,47 ± 0,25	4,76 ± 0,53	6,49 ± 0,77 [*]	6,13 ± 0,62 [*]
T, мВ	0,52 ± 0,05	1,83 ± 0,13	2,31±0,24	2,04 ± 0,16
Примітка. Зірочкою позначені цифрові величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи: * p<0,05; ** p<0,025; *** p<0,001				

Спостерігався розвиток вираженої синусової брадикардії у порівнянні з вихідними даними. Про це свідчить подовження інтервалу R-R. Поряд із сповільненням серцевих скорочень збільшувався систолічний показник, що вказує на зниження скоротливої здатності міокарда і утруднення проходження імпульсу по провідній системі.

Підсумовуючи результати дослідження даного розділу можна зробити висновки:

– хронічна алкоголізація напоями різної міцності та якості призводить до структурної перебудови серця, яка проявляється переважною гіпертрофією шлуночків серця та збільшенням їхньої ендокардіальної поверхні і ці процеси залежать як від стадії розвитку алкогольної хвороби, так і від міцності та якості алкогольного напою;

– алкоголізація 17 % об. міцним вином протягом п'яти діб, що у відповідає періоду формування потягу до алкоголю, викликає дистрофічні зміни міокарда та розлади мікроциркуляції, однак вони виражені значно менше в порівнянні з алкоголізацією 40 % об. горілкою та 40 % об. самогоном. Введення самогону викликає функціональне напруження структурних компонентів кардіоміоцитів, морфологічним еквівалентом якого є ознаки гіпертрофії внутрішньоклітинних ультраструктур;

– на дев'яту добу алкоголізації напоями різної міцності та якості продовжували розвиватися деструктивні процеси поряд з явищами компенсації у вигляді гіперплазії енергетичного апарату – мітохондрій, ендоплазматичної сітки, пластинчастого комплексу. Спостерігається стимуляція обміну на рівні капіляр-кардіоміоцит і підвищення білковосинтезуючої функції кардіоміоцитів що підтверджується добре розвинутим пластинчастим комплексом, ендоплазматичним ретикулумом та гіперплазією мітохондрій;

– у період потягу до алкоголю і формування толерантності (дев'ята доба експерименту) відбуваються виражені зміни мікроциркуляції, про що свідчать наростання порушення капілярної і клітинної проникності з розвитком капілярно-клітинної дистрофії. Ці зміни ідентичні з гіпоксичними і проявляються дистрофічними змінами мембранних компонентів органел, кардіоміоцитів та ендотеліоцитів. Не дивлячись на всі ознаки зниження скоротливої здатності міокарда, обумовленої деструкцією функціональних елементів, в них спостерігаються ультраструктурні прояви компенсаторно-приспосувальних процесів;

– дані електронно-мікроскопічного дослідження показують, що в період розвитку фізичної залежності (12 доба експерименту) при алкоголізації 40 % об. горілкою і самогоном зростає тяжкість структурних порушень, які обумовлюють виснаження адаптаційних механізмів та функціональну неповноцінність міокарда. Деструктивні зміни при цьому превалюють над адаптивними і регенераторними;

– найчутливішим до токсичної дії алкоголю є енергетичний апарат кардіоміоцитів – мітохондрії;

– в процесі хронічної алкоголізації у тварин відбуваються суттєві зміни електрокардіограми, які мали прогресивний характер, залежали від виду та міцності алкогольного напою, проявлялися ознаками брадикардії та збільшенням систолічного показника, що свідчить про зниження скоротливої здатності міокарда.

Основні положення даного дослідження опубліковані:

2. Головата Т. К., Боднар Я. Я. Порівняльна ультраструктура міокарда щурів при хронічній алкоголізації напоями різної якості та міцності / Т. К. Головата, Я. Я. Боднар // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — Ужгород. — 2008. — вип. 33. — С. 28—31. [57].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пошкоджуюча дія етанолу і його метаболітів на більшість органів і систем організму добре відома. Частота пошкодження серця в результаті алкогольної інтоксикації складає до 90 % [100], а самі ці зміни об'єднані терміном „алкогольна кардіоміопатія”.

Проведене нами дослідження ще раз ставить питання про адекватну термінологію у практичній медицині стосовно визначення пошкодження серця алкоголем. У сучасній літературі дискутується питання щодо належності алкогольного пошкодження серця до міокардіодистрофій, токсико-алергічних міокардитів чи кардіоміопатій. На сьогоднішній день експертами ВООЗ прийнята наступна класифікація кардіоміопатій (1995): 1) дилатаційні кардіоміопатії; 2) гіпертрофічні; 3) рестриктивні; 4) аритмогенний правий шлуночок; 5) некласифіковані. Останній пункт включає специфічні кардіоміопатії (ішемічна, гіпертонічна тощо).

Алкогольна кардіоміопатія – дилатація порожнин серця, яка розвинулася у наслідок надмірного вживанням алкоголю і призводить до систолічної дисфункції. Згідно даної класифікації, алкогольна кардіоміопатія належить до вторинних токсичних дилатаційних кардіоміопатій.

Ряд авторів не згодні з подібною точкою зору. Так, Н.П. Палєєв із співавторами [119] пропонують розглядати алкогольне ураження серця як один із різновидів дистрофії міокарда Г.Ф. Лангом.

Ми є прихильниками тієї точки зору згідно з якою алкогольне ураження серця не слід вважати кардіоміопатією. Аргументом на користь цього переконання є те, що до справжніх кардіоміопатій належать різноманітні пошкодження серця невідомого генезу. Ось чому питання про алкогольні кардіоміопатії відпадає як таке, що за суттю протирічить логіці.

Значно складніше вирішується питання про приналежність алкогольного ушкодження серця до міокардіодистрофій чи токсико-алергічних міокардитів. Тривалий вплив алкоголю на серце призводить до різноманітних дистрофічних змін як кардіоміоцитів, так і компонентів строми. Тому цілком виправдане вживання терміну “алкогольна міокардіодистрофія” у випадках, коли гострі алкогольні ексцеси не нашаровуються на зміни серця, що зумовлені хронічною інтоксикацією. В абсолютній більшості випадків відсутність “нашарування” явищ гострого алкогольного отруєння на хронічні дистрофічні та некробіотичні зміни серця підтверджують правомірність застосування терміну алкогольна міокардіодистрофія.

Проте регулярне, або періодично часте, вживання алкоголю хворими з хронічним алкогольним пошкодженням серця викликає досить стійку і поволі зникаючу лімфо- і плазмоцитарну інфільтрацію строми мікарда та стінок його судин. Крім того, імуноморфологічні дослідження [17, 161] свідчать про імунний характер запальної реакції переважно в стінках судин і строми. Це ще раз переконує нас в тому, що складна запальна реакція з імунним компонентом прилучається до дистрофічних змін, які уже існували. Ось чому у випадках “нашарування” гострої алкоголізації на хронічні зміни в серці можна говорити про токсико-алергічний міокардит з міокардіодистрофією.

Одним із найбільш важливих аспектів в проблемі алкогольного ураження серця є оцінка коронарного кровотоку. Це питання часто виникає при необхідності диференціювання ішемічної хвороби серця та алкогольної кардіоміопатії.

Як відомо, провідним синдромом ішемічної хвороби серця є виражена редукція коронарного кровообігу. У абсолютній більшості публікацій з цієї теми є свідчення про зменшення інтенсивності плинку крові через просвіти вільцевих судин звужених на 35-90 % [167, 184, 198].

Проведене нами дослідження свідчить про відсутність стенозуючих атеросклеротичних змін стінок у вінцевих артеріях серця. Відмічався лише ліпідоз інтими цих артерій. Роздільним зважуванням сердець за Мюллером встановлено, що загальна їхня маса значно зростає за рахунок гіпертрофії окремих його відділів або всього серця, причому вид гіпертрофії залежить від типу кровопостачання серця. Планіметричними методами виявлено збільшення порожнин серця як достовірної ознаки його декомпенсації.

Однак морфометричне дослідження вінцевого русла серця за методикою М.С. Гнатюка і співавт. [145] підтвердило: вінцеві артерії при хронічній алкогольній інтоксикації забезпечують орган кров'ю в достатньому обсязі. Ось чому питання про коронарогенний компонент комплексу пошкоджень серця при хронічній алкогольній інтоксикації відпадає як несуттєвий, тому в генезі серцевої недостатності при алкогольному ураженні вагомого значення не має.

В літературі існує кілька точок зору щодо впливу алкоголізації на розвиток атеросклерозу. Згідно з Давидовським І.В. (1969) та інших [106, 110, 177, 192, 197] постійне вживання алкоголю гальмує або попереджує розвиток атеросклерозу вінцевих артерій серця, що пов'язано з підвищенням рівня ліпопротеїдів високої густини в плазмі крові [23, 189].

Проте існує думка про прискорений розвиток термінальних фаз атеросклерозу з атерокальцинозом включно у випадках, коли зловживання алкоголем настає в похилому віці.

Серед 120 досліджених нами випадків, серця належали переважно людям працездатного віку (30-50 років) із стажем зловживання алкоголю 10-25 років. Таким чином, слід вважати, що в патогенезі серцевої слабкості хворих цієї групи стенозуючий атеросклероз вінцевих судин не відігравав суттєвої ролі.

Основні зміни нами виявлені в мікроциркуляторному руслі та стромі сердець уражених хронічною алкогольною інтоксикацією. Так констатовані явища тотальної дилатації кровоносного мікроциркуляторного русла, які супроводжувалися його повнокров'ям. Гіперемія супроводжувалася явищами престазу, стазу, симптомом “монетних” стовбчиків, сладж-феноменом аж до ДВЗ-синдрому. Цілком природньо, що ці гемомікроциркулярні зсуви супроводжувалися підвищенням проникності стінок мікросудин, відбувалася плазморагія, плазматична інфільтрація стінок та навколишніх ділянок строми. “Забруднення” основної речовини білками сприяло розвитку гіпоксії строми, диссоціації її волокнистих структур, погіршенню дифузії поживних речовин та кисню через основну речовину сполучної тканини.

На даний час обговорюється декілька механізмів пошкоджувального впливу етанолу на серце [28] і всі вони розглядаються лише з точки зору впливу алкоголю на кардіоміоцити. Однак, перш ніж алкоголь потрапляє в клітини, йому необхідно подолати гістогематичний бар'єр, але на цю сторону патогенезу звертають увагу лише окремі дослідники [90]. При цьому автори, які вивчали вплив алкоголю на системи і органи, відмічають, що судини мікроциркуляторного русла обов'язково втягуються в патологічний процес [36]. Показано, що під впливом етанолу перш за все відбуваються зміни тону судин, знижується швидкість кровотоку в них, виникає схильність білків крові до гіперкоагуляції. Але лише окремі автори розглядають алкогольну мікроангіопатію не просто як ураження судин, а як порушення, що виникають в гістогематичному бар'єрі серця, тобто в складній системі взаємодії судин мікроциркуляторного русла, периваскулярної проміжної тканини і сарколеми кардіоміоцитів.

Морфологічні зміни в міокарді експериментальних тварин, які піддавалися хронічній алкогольній інтоксикації, були подібними.

Спостерігалася характерна для алкогольної кардіоміопатії мозаїчність морфологічних змін у вигляді осередків атрофії і гіпертрофії кардіоміоцитів, контрактурних змін, дрібновогнищевого кардіосклерозу. При збереженні повнокров'я судин мікроциркуляторного русла спостерігався виражений периваскулярний склероз, іноді – лімфогістіоцитарні інфільтрати. Характерними були дилатація судин із стазом крові, сладж-феномен, периваскулярний набряк. Ці зміни наростали і залежали від ступеня міцності та якості алкогольного напою.

Комплексне морфометричне дослідження камер серця піддослідних тварин підтвердило наші дані, отримані при морфометрії сердець людей: наростання маси серця, у випадках пролонгованої алкоголізації – збільшення площі ендокардіальної поверхні як достовірної ознаки декомпенсації.

При електронній мікроскопії в серцях щурів після п'яти діб алкоголізації 17 % об. міцним вином виявлялися компенсаторно-адаптаційні зміни: гіперплазія мітохондрій, посилення піноцитозу. На дев'яту і дванадцять добу наростали дистрофічні і деструктивні зміни. Однак вони були меншими порівняно з алкоголізацією 40 % об. горілкою та самогоном, при якій уже на п'яту дібу виявляли морфологічні еквіваленти значного функціонального напруження. Після дев'яти і дванадцяти діб експерименту в ендотелії капілярів переважали дистрофічні і атрофічні зміни: цитоплазма ендотеліальних клітин в основному була електронно прозорою, клітини стоншувалися, піноцитозна активність знижена, але зберігалися мікроворсинки ендотеліоцитів, розмір ядер ендотеліоцитів зменшувався, вони були пікнотичними: базальна мембрана ущільнювалася, її контури посилювалися Траплялися поодинокі мітохондрії та елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Ядерна зона значно потовщена і виступала в просвіт капілярів.

У міжклітинному та периваскулярному просторах відмічено клітинні елементи інтерстиціальної сполучної тканини, зокрема моноцити і фібробласти.

У частині кардіоміоцитів відзначені літичні процеси: стоншення окремих саркомерів, лізис протофібрил, особливо в навколоядерних просторах. Мітохондрії різної величини містили помірної електронної щільності матрикс та небагато крист. Частина мітохондрій була гомогенізована, інша частина – лізована з утворенням пустот. Більшість мітохондрій розміщувалася між міофібрилами, контактуючи з ними.

В гіпертрофованих кардіоміоцитах спостерігалася гіперплазія мітохондрій, збільшувалися їхні розміри, вони мали щільно упаковані кристи, траплялися гігантські мітохондрії з частково просвітленим матриксом. У міофібрилах зберігалися всі диски. В атрофованих кардіоміоцитах ядра ставали пікнотичними, кількість мітохондрій зменшувалася, вони набухали, тому їхній матрикс був просвітлений, внутрішня мембрана і кристи багатьох органел руйнувалися. Формувався дрібновогнищевий дифузний кардіосклероз. Кількість гранул глікогену знижувалася, але утворювалося відносно багато вторинних лізосом. Таким чином, спостерігалися основні ознаки АКМП: дрібно вогнищевий, переважно периваскулярний та субендокардіальний, склероз, збільшення кількості внутрішньоклітинних ліпідів і лізосом, наявність одночасно атрофованих, гіпертрофованих та контрактурно змінених КМЦ. Цьому відповідала перебудова судин мікроциркуляторного русла, яка характеризувалася вираженим повнокров'ям капілярів і венул, атрофією в них ендотеліоцитів із зниженням піноцитозної активності, ущільненням базальної мембрани, чітким периваскулярним склерозом.

Проведене комплексне морфологічне дослідження показало чіткий зв'язок між структурними порушеннями в серці і станом його гістогематичного бар'єру при хронічній алкогольній інтоксикації. В ендотелії

судин наростали не тільки дистрофічні, але й атрофічні зміни. Це пов'язано з постійним пошкоджуючим впливом етанолу до якого на певних етапах приєднується вплив ацетальдегіду. При цьому чітко знижується піноцитоз, ущільнюється базальна мембрана судин. Такі морфологічні зміни судинної ланки гістогематичного бар'єру не тільки посилюють гіпоксію, але й створюють передумови глибоких змін метаболізму. Цьому сприяє периваскулярний склероз. Дезорганізація сполучної тканини супроводжується лімфоцитарно-макрофагальною реакцією, що можна розцінювати як прояв васкуліту. Наростаючі зміни гістогематичного бар'єру призводять до тяжких порушень метаболізму міокарда [67].

Уже на початкових стадіях розвитку патологічних змін в серці при АКМП спостерігається перебудова його строми. Структурні і якісні особливості змін проміжної тканини безперечно залежать від своєрідності механізму склерозування в цих умовах. Такі зміни не можуть пояснюватися лише проявами гіпоксії, які виникають як при порушеннях лімфовідтоку, так і при венозному застої [46,105,]. Відомо, що гіпоксія призводить до склерозу. Однак при застої лімфи він розвивається особливо швидко. Інтерстиціальний набряк стає безпосередньою причиною дезінтеграції колагенових пучків. Одночасно із структурною перебудовою волокон змінюється структура основної речовини і клітини строми. Гіпоксія сприяє появі молодих сполучнотканинних клітин [74, 137, 165], які продукують кислі мукозубстанції, наявність яких виявлена альціановим синім. Найпомітніші зміни виражені в місцях природнього скупчення сполучної тканини в міокарді: периваскулярних зонах та значних міжм'язових прошарках, тобто там, де зазвичай розміщується судинне ложе лімфатичної сітки серця.

Посилена діяльність мукогенних клітин сприяє накопиченню в проміжній речовині кислих мукозубстанцій. Однак клітинна продукція є не єдиним їхнім джерелом. Тут має місце також дезорганізація основної

речовини, викликаной гіпоксією, з вивільненням мукополісахаридів з білково-полісахаридних комплексів. Кислі мукосубстанції прискорюють утворення волокнистих структур, стабілізуючи та орієнтуючи їх.

Ось чому в стромі сердець виявлялись дистрофічні та некробіотичні зміни еластичних волокон, наростання кількості колагенових волокон, колагенізація ретикулярних фібрил. Водночас в умовах хронічної наростаючої гіпоксії активізується трансформація клітин строми у фібробласти. Активність фібробластів залежить від інтенсивності гіпоксії і зумовлює посилену продукцію ними як кислих сульфатованих глікозамінгліканів, так і волокнистого компоненту. Полімеризація та впорядкування колагенових волокон глікозамінгліканами веде до склерозу строми, ще більшого розмежування гематогенних компонентів мікроциркуляторного русла, що в свою чергу, ще більше посилює гіпоксію.

Розвиток набряку строми серця, як однієї з основних ознак його алкогольного ураження, викликає цілий ряд морфофункціональних компенсаторно - пристосувальних реакцій лімфатичного компоненту мікроциркуляторного русла серця. Відомо, що функції лімфатичної системи – резорбтивна, транспортна, елімінативна, осморегуляторна та інші – відіграють вирішальну роль в підтриманні гомеостазу [71, 75].

Надлишок рідини, а також високомолекулярних речовин (білків, жирів, метаболітів тощо) резорбується та виноситься з пошкодженого органа й в нормі. Роль лімфатичної системи значно зростає при виникненні в серці тих гемомікроциркуляторних змін, морфологічні еквіваленти яких описані в нашій роботі.

Лімфатична система забезпечує вивільнення інтерстицію від білкових та жирових метаболітів, надмірна кількість яких пошкоджує тканини [65, 71, 73, 74, 75]. Проте існує думка про транспортування надлишкової рідини та

високомолекулярних речовин кровеносними капілярами в умовах різко вираженої гіпоксії строми [87].

На ранніх стадіях розладу гемомікроциркуляції в лімфатичній системі серця виникають компенсаторно-приспосувальні зміни. Так діаметр лімфатичних капілярів збільшується удвічі. Внаслідок значної пластичності лімфокапілярних сіток зростає щільність ЛК на одиницю площі: $15,5 \pm 2,5$ на 1 мм^2 проти $8,9 \pm 1,3$ на мм^2 в нормі. Збільшується кількості сліпих пальцеподібних виростів із стінок лімфатичних судин (капіляри, що ростуть), які прямують назустріч один одному і зливаються (ангіопластичний тип регенерації капілярних мереж). Формуються подвійні і потрійні лімфокапілярні сітки як в епікарді, так і в глибоких прошарках сполучної тканини міокарда. Резорбтивна площа таких сіток значно збільшується, що зумовлює посилення всмоктування речовин, які підлягають видаленню із строми.

Такі ситуації, при яких максимальна реалізація транспортної функції лімфатичної системи не може забезпечити виведення надмірної кількості високомолекулярних речовин і останні разом з рідиною нагромаджуються в стромі органа, прийнято кваліфікувати як динамічну недостатність лімфообігу. Отже, на нашому матеріалі виявлено морфологічні еквіваленти такої недостатності: незважаючи на перебудову лімфатичних мереж набряк строми не проявляє тенденції до зменшення.

Морфологічні ознаки компенсаторно-приспосувальних змін лімфатичного русла добре вивчені в легенях, печінці та серці при інших патологічних станах [45-47, 86, 87]. Нами виявлені подібні зміни в серці при хронічному отруєнні алкоголем. До них належать розширення просвітів лімфатичних капілярів, їхнє новоутворення, розвиток колатералей, гіпертрофія стінок відвідних лімфатичних судин.

Можна припустити також наявність резорбтивної недостатності лімфатичних капілярів. В силу пошкоджувальної дії етанолу і його метаболіту ацетальдегіду на кардіоміоцити можна припустити поширення цього ефекту на ендотеліоцити, які утворюють стінку лімфатичних капілярів.

Функція резорбції ендотеліоцитів, які діють як активні насоси [156, 159], пояснює інтенсивну пошкоджувальну дію етанолу. Морфологічним еквівалентом резорбтивної недостатності, крім деструкції ендотеліоцитів, є хронічний набряк і склероз периваскулярної стромы, склероз стінок лімфатичних судин, спадіння та облітерація деструйованих лімфатичних капілярів, що й проявляється частковою редукцією гіперплазованих лімфатичних мереж.

Динаміка змін, які виникають в лімфатичній системі серця при хронічній алкогольній інтоксикації, наступна. Застій лімфи є пусковим фактором для появи ряду компенсаторних механізмів, які послідовно розвиваються. Початковими з них є дилатація лімфатичних капілярів і судин. Наступний етап – деформація судинної стінки: спочатку виникає зубчастість їхніх контурів, згодом – варикоз.

При компенсованих формах гіпертрофії відділів серця суттєво не зменшується кількість і відносний об'єм кровоносних капілярів. У той же час при збільшенні показників стромально-м'язових співвідношень мало змінюється капілярно-кардіоміоцитарний індекс. Кардіосклероз переважає в місцях атрофії міокарда. Проте різке застійне повнокров'я і поширений васкуліт в системі мікроциркуляторного русла призводять до розвитку набряку стромы і перебудови його лімфатичної ланки: збільшується діаметр і об'єм преформованих ЛК та їхня щільність за рахунок активного росту нових. Ці зміни слід вважати компенсаторно-приспосувальними процесами.

При декомпенсованих формах гіпертрофії в міокарді нарастають дистрофічні і склеротичні зміни кровоносної і лімфатичної ланок

мікроциркуляторного русла. Збільшується відносний об'єм сполучної тканини і знижується відносний об'єм кардіоміоцитів, що веде до збільшення удвічі стромально-м'язового показника. Зменшується кількість і відносний об'єм кровоносних капілярів, погіршуючи тим самим кровопостачання кардіоміоцитів – показник капілярно-кардіоміоцитарного відношення знижується. Фіброзні поля в місцях атрофії кардіоміоцитів розширюються. Активне склерозування спостерігається навколо дрібних судин, кровоносні і лімфатичні капіляри розмежовуються грубими пучками колагенових волокон. Подальше збільшення діаметру і об'єму ЛК не компенсує наростаючого набряку, посилюючи тим самим склерогенний ефект. Такі зміни строми та перебудова МЦР створюють передумови для значного погіршення живлення та контрактильної здатності кардіоміоцитів, прискорюючи декомпенсацію діяльності серця.

Однак, не дивлячись на збільшення пропускної здатності лімфатичної сітки, органічні зміни, які вже відбулися, не підлягають повному зворотньому розвитку. Відвідні лімфатичні судини залишалися дилатованими і деформованими. Наростали дистрофічні та склеротичні зміни. Морфологічні зміни лімфатичних судин можна пояснити, по-перше, незворотністю порушень, які виникли раніше, по-друге, збереженням недостатності відтоку лімфи, яка поглиблюється наростаючим кардіосклерозом. Це підтверджується явищем росту ЛК, який продовжується.

Одночасно з дилатацією і деформацією у всій внутрішньоорганній лімфатичній сітці відбувається проліферація ЛК і формування подвійних та потрійних субсерозних лімфокапілярних сіток. Якісно новим етапом в розгортанні компенсаторно-приспосувальних процесів слід вважати утворення лімфо-венозних шунтів, які забезпечують, в деякій мірі, відновлення лімфовідтоку і визначають подальші зміни в серці. Утворення лімфо-венозних

шунтів підтверджене на серійних гістологічних зрізах та з допомогою ін`екційних методів.

Все це дає підстави вважати хронічний набряк строми лімфедемою. Лімфа, яка містить високі концентрації продуктів порушеного метаболізму, має кардіотоксичні та склерогенні властивості.

Отже, вивчення літератури, присвяченої проблемі пошкодження міокарда різного генезу і наші дослідження на світлооптичному та ультраструктурному рівнях показали, що морфологічні прояви пошкодження кардіоміоцитів, уражених алкоголем, характеризуються комплексом стереотипних морфологічних змін, вираженість яких визначається інтенсивністю і тривалістю патологічного впливу на лімфатичне русло серця. Ефективність адаптаційної реакції, яка домінувала на початку патологічного процесу у відповідь на порушення гемолімфатичної рівноваги, поступово нівелюється наростаючими патологічними змінами. В морфогенезі динаміки перебудови лімфатичне русло серця можуть бути виділені 4 фази, які закономірно змінюють одна одну: компенсаторної гіперфункції, оборотних патологічних змін, закріплення неадекватності лімфовідтоку та хронічної лімфоциркуляторної недостатності.

Оскільки структура і функція нерозривно поєднані між собою, нами проведено дослідження функціональної здатності серця експериментальних тварин на етапах алкоголізації напоями різної міцності і якості. Аналізуючи електрокардіограми тварин, слід відмітити синхронність між вираженістю морфологічних та електронно-кардіологічних змін. У всіх тварин в процесі експерименту поступово розвивалися чіткі зміни електрокардіограми, які залежали від інтенсивності (етапу) алкоголізації. Спостерігався розвиток вираженої синусової брадикардії у порівнянні з вихідними даними. Про це свідчило подовження інтервалу R-R. Окрім сповільнення серцевих скорочень

збільшується систолічний показник, що вказує на зниження скоротливої здатності міокарда і утруднення проходження імпульсу по провідній системі.

Підсумовуючи результати нашого дослідження, спрямованого, зокрема, на визначення морфологічних маркерів алкогольної кардіоміопатії, такими слід вважати комплекс структурних змін всіх ланок мікроциркуляторного русла та сполучної тканини у поєднанні із морфологічними змінами кардіоміоцитів, стромально-м'язових і судинно-стромальних співвідношень. Слід також враховувати особливості ремоделювання камер серця та стан коронарних судин.

Морфогенез серцевої недостатності при хронічній алкогольній інтоксикації пропонується нами у вигляді наступної схеми (рис. 7.1).

Рис. 7.1. Схема морфогенезу серцевої недостатності при хронічній
алкогольній інтоксикації

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення структурних змін строми міокарда та мікроциркуляторного русла при хронічній алкогольній інтоксикації та експериментальній алкоголізації напоями різної міцності і якості. На органному, тканинному, клітинному та ультраструктурному рівнях встановлено:

1. Комплексною кардіометрією з використанням методу окремого зважування відділів серця, планіметрії, об'ємних вимірів, гістометрії встановлено, що хронічна алкогольна інтоксикація супроводжується змінами міокарда на всіх рівнях його структурної організації. При цьому відмічено нерівномірну диспропорційну гіпертрофію та дилатацію камер серця з порушенням їх просторових співвідношень. Незважаючи на зростання загальної маси серця на 12,3 – 36,4 %, збільшення ендокардіальної поверхні лівого (на 4,5 – 25,9 %) і правого (на 4,6 – 20,2 %) шлуночків, рівень коронарного кровопостачання серця є достатнім або несуттєво знижується (2,4 – 8,3 %).

2. Хронічна алкогольна інтоксикація спричиняє неспецифічні якісні та кількісні зміни всіх структурних компонентів серця: наростання маси колагенових фібрил, жирова інфільтрація в лівому шлуночку і міжшлуночкової перегородці, деструкція еластичних волокон, колагенізація аргірофільного компоненту, нагромадження глікозаміногліканів в основній речовині, які мають прогресуючий характер. При цьому у випадках компенсованої гіпертрофії відносний об'єм сполучної тканини зростає на 46,3 %, декомпенсованої – на 59,6 % проти норми, стромально-м'язове співвідношення відповідно на 10,6 % та 51 %.

3. При компенсованих формах гіпертрофії ураженого алкоголем серця не суттєво зменшується кількість (на 5,9 %) і відносний об'єм кровоносних капілярів (на 15,0 %), а також капілярно-кардіоміоцитарне співвідношення (8,2

%). При декомпенсованих формах наростають дисциркуляторні явища в гемомікроциркуляторному руслі серця (гіперемія, стаз, сладж-феномен, ДВЗ-синдром) у поєднанні із гіпертрансудацією та прогресуючим набряком строми, дистрофічні і склеротичні зміни, зменшується кількість КК (на 35,8 %), відносний об'єм капілярів (на 35,0 %), знижується капілярно-кардіоміоцитарний індекс (на 26,6 %).

4. При хронічній алкогольній інтоксикації виникає перебудова лімфатичного русла серця, яка морфологічно проявляється розвитком послідовних компенсаторно-приспосувальних змін: ростом нових лімфатичних капілярів на 42,6 – 45,4 % з їхньою дилатацією (діаметр лімфатичних капілярів збільшується на 48,5 – 65,8 %) та деформацією, варикозом, формуванням нових лімфатичних сіток і збільшенням об'єму лімфатичного русла серця на 74,0 - 80,6 %, які змінюються ознаками декомпенсації: склероз та редукція лімфокапілярних сіток.

5. Пошкодження гістогематичного бар'єру та тривала динамічна і резорбтивна недостатність лімфатичного русла серця спричиняють хронічний набряк строми, який призводить до розвитку прогресивного дифузного фіброзу строми. Застій лімфи, який є природнім склерогенним і пошкоджуючим паренхіму агентом, ускладнює і посилює перебіг патологічних процесів в ураженому алкоголем серці та сприяє декомпенсації серцевої діяльності.

6. Хронічна алкогольна інтоксикація 17 % об. міцним вином протягом п'яти діб, що у клінічному аспекті відповідає періоду формування потягу до алкоголю, виражених морфологічних змін з боку структурних компонентів міокарда не обумовлює. Введення 40 % об. горілки та 40 % об. самогону протягом п'яти діб викликає функціональне напруження структурних компонентів, морфологічним проявом якого є ознаки гіпертрофії і гіперплазії.

7. Алкоголізація 40 % об. горілкою впродовж дев'яти діб викликає виражені ознаки гіпертрофії і гіперплазії внутрішньоклітинних структур, що вказує на напруження пристосувально-захисних механізмів. Введення 40 % об.

самогону в цей період викликає початкові явища деструкції. Після дев'яти діб введення 17 % об. міцного вина у структурних компонентах міокарда виникають первинні морфологічні зміни.

8. Хронічна алкоголізація 40 % об. горілкою і 40 % об. самогонним сурогатом протягом дванадцяти діб, що відповідає періоду розвитку фізичної залежності призводить до виснаження пристосувально-захисних механізмів міокарда і розвитком у ньому виражених деструктивних змін. Введення 17 % об. міцного вина в цей період обумовлює появу ознак деструкції внутрішньоклітинних структур.

9. Вираженість і важкість морфологічних проявів у структурних компонентах міокарда на етапах алкоголізації різна і залежить від міцності та якості алкогольного напою. Найчутливішими до токсичної дії алкоголю внутрішньоклітинними органами є міофібрили та енергетичний апарат кардіоміоцитів – мітохондрії.

1. Абдрашитов А. Х. Потребление этанола крысами в условиях свободного выбора, а также при даче растворов этанола в качестве единственного источника жидкости / Абдрашитов А. Х. — М.: Биологические основы алкоголизма, 1984. — С. 197-199.
2. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Автандилов Г. Г. — М. : Медицина, 1980. — 216 с.
3. Автандилов Г. Г. Метод комплексного вскрытия аорты и сердца без пересечения венечных артерий / Г. Г. Автандилов // Архив патологии. — 1962. — № 11. — С. 79-82.
4. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г. Г. — М. : Медицина, 1990. — 318 с.
5. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии / Автандилов Г. Г. — М. : Медицина, 1973. — 248 с.
6. Автандилов Г. Г. Поражение сердца при алкоголизме / Автандилов Г. Г. — М. : ЦОЛИУВ, 1998. — 201 с. — (Лекции).
7. Автандилов Г. Г. Применение математики в патологической анатомии / Г. Г. Автандилов // Архив патологии. — 1978. — № 7. — С. 79—88.
8. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Автандилов Г. Г. — М. : Медицина, 1984. — 285 с.
9. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Автандилов Г. Г., Яблучанский Н. И., Губенко В. Г. — М. : Медицина, 1981. — 192 с.
10. Азаров А. В. Мотивациогенные центры гипоталамуса в механизмах алкогольной мотивации у крыс в эксперименте / А. В. Азаров, А. В. Котов // Новые подходы к лечению алкоголизма, наркоманий и токсикоманий : тезисы докладов международного симпозиума — Гагры, 1989. — С. 56.

- 11.Алисиевич В. И. Показатели отделов сердца у хронических алкоголиков при отравлении этанолом / В. И. Алисиевич, Ю. С. Пурдяев // Актуальные вопросы судебной медицины — 1990. — С. 48—51.
- 12.Амосова Е. Н. Кардиомиопатии / Амосова Е. Н. — К. : Кн. плюс, 1999. — 420 с.
- 13.Амосова Е. Н. Дилатационная кардиомиопатия как полиэтиологическое заболевание / Е. Н. Амосова // Український кардіологічний журнал. — 1994. — № 1. — С. 17—20.
- 14.Артемчук А. Ф. Распространённость сердечно-сосудистой патологии у больных алкоголизмом / А. Ф. Артемчук // Український кардіологічний журнал. — 2000. — № 4. — С. 68—71.
- 15.Бабашин А. А. / А. А. Бабашин, В. Т. Ярещенко, В. В. Васильев // Тр. крым. мед. ин-та. — 1989. — С. 240—241.
- 16.Бакеева Л. Е. Ультраструктура межмитохондриальных контактов кардиомиоцитов человека при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца / Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыплёнова, Н. Н. Бескровнова // Архив патологии. — 1996. — Т. 58, № 2. — С. 49—54.
- 17.Белецкая Л. В. Иммунопатологическое исследование миокарда при дилатационной кардиомиопатии / Л. В. Белецкая, Ф. Ф. Баранова, Г. М. Могилевский, Л. Г. Куренкова [и др.] // Архив патологии. — 1992. — Т. 54, № 4. — С. 24—26.
- 18.Беляева Н. Ю. Миокард при острой и хронической алкогольной интоксикации в эксперименте / Н. Ю. Беляева, В. С. Пауков, М. И. Свистухин // Архив патологии. — 1982. — № 8. — С. 25—32.
- 19.Билибин Д. П. Патофизиология алкогольной болезни и наркоманий : учебное пособие / Д. П. Билибин, В. Е. Дворников — М. : Изд-во УНД, 1991. — 104 с.
- 20.Біловицький О. В. Морфо-функціональна оцінка яєчників в умовах алкогольних інтоксикацій (експериментальне та секційно-морфологічне дослідження): автореф.дис на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук:

- спец. 14.03.01 “Нормальна анатомія” / О. В. Біловицький. — Сімферополь, 1999. — 17, [1] с.
21. Білоус С. В. Особливості клінічних проявів захворювань травного тракту у осіб, які страждають на алкоголізм / С. В. Білоус // Вісник наукових досліджень. — 2002. — № 2. — С. 84—85.
22. Білоус С. В. Особливості ранньої діагностики алкогольної залежності / С. В. Білоус // Медична освіта. — 2002. — № 1. — С. 62—63.
23. Божко Г. Х. Влияние алкоголя на липопротеиды высокой плотности: обзор литературы / Г. Х. Божко // Кардиология. — 1990. — № 5. — С. 95—99.
24. Божко Г. Х. Сосудистая патология и алкоголь / Г. Х. Божко, П. В. Волошин // Неврология и психиатрия. — 1990. — № 19. — С. 3—7.
25. Бондаренко Б. Б. Особенности течения ишемической болезни сердца при алкоголизме / Б. Б. Бондаренко, С. П. Ерошин // Клиническая медицина. — 1984. — № 3. — С. 64—68.
26. Бродов Л. Е. Заболевания кишечника у лиц с алкогольной болезнью / Л. Е. Бродов, Н. Д. Ющук, Ю. Г. Пархоменко, Г. М. Кожевникова // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 4. — С. 22—31.
27. Буров Ю. В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю. В. Буров, Н. Н. Ведерникова. — М. : Медицина, 1985. — 240 с.
28. Василенко В. Х. Миокардио-дистрофия / Василенко В. Х., Фельдман С. Б., Хитров Н. К. — М. : Медицина, 1989. — С. 222—239.
29. Ведерникова Н. Н. Является ли этанол стрессогенным фактором для крыс со сформированной алкогольной мотивацией? / Н. Н. Ведерникова, И. П. Борисова, С. Н. Орехов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — Т. 107, № 4. — С. 456—458.
30. Векшина Н. Л. Биологические механизмы различного отношения крыс к этанолу / Н. Л. Векшина, Н. Б. Гамалея, А. С. Семёнов // Вопросы наркологии. — 1989. — № 1. — С. 11.

31. Викалюк Ю. Ф. Посібник з патоморфологічної діагностики алкоголізму та інших наркоманій / Викалюк Ю. Ф. — Тернопіль, 1994. — С. 3—4.
32. Виноградов С. А. Изменения гемомикроциркуляторного русла при дилатационной кардиомиопатии / С. А. Виноградов, В. Д. Розенберг // Труды крым. мед. ин-та. — 1988. — С. 17—20.
33. Вірстюк Н. Г. Аутоімунні порушення при алкогольній хворобі печінки / Н. Г. Вірстюк // Український медичний альманах. — 2001. — № 4. — С. 31—34.
34. Вихерт А. М. О специфичности морфологических признаков алкогольной миокардиопатии / А. М. Вихерт, В. Г. Цыпленкова // Терапевтический архив. — 1985. — Т. 57, № 4. — С. 26—31.
35. Вихерт А. М. Алкогольная кардиомиопатия - фактор риска внезапной смерти / А. М. Вихерт, В. Г. Цыпленкова // Архив патологии. — 1984. — Т. XLVI, № 1. — С. 14—22.
36. Вихерт А. Н. Алкогольная кардиомиопатия / А. Н. Вихерт // Клиническая медицина. — 1987. — Т. 7, № 3. — С. 128—133.
37. Вишневська Л. Б. Алкогольні отруєння алкоголем та його сурогатами / Л. Б. Вишневська // Ваше здоров'я. — 1998. — № 5. — 11 с.
38. Власова Н. В. Фармакокинетика этанола и предрасположенность животных к добровольной алкоголизации / Н. В. Власова, А. П. Родионов // Экспериментальная и клиническая фармакокинетика : сборник трудов по фармакологии и фармации Президиума АМН СССР, НИИ фармакологии АМН СССР. — М., 1988. — С. 118—123.
39. Волошин П. В. Вплив на регіональні особливості розповсюдженості алкогольної залежності національних та релігійних традицій буття народів України / П. В. Волошин, О. Є. Кутіков // Український вісник психоневрології. — 2000. — Т. 8. — Вип. 1. — С. 7—9.
40. Воробьёва Т. М. Динамика некоторых физиологических и морфологических изменений при длительной алкоголизации крыс / Т. М.

- Воробьева // Проблемы физиологии гипоталамуса. — К., 1989.
— С. 56—59.
41. Выренков Ю. Е. Морфологические особенности гемо- и лимфоциркуляторного русла миокарда / Ю. Е. Выренков, Э. Л. Соболева, М. А. Беклемишев // Архив анатомии. — 1981. — Т. 80, вып. 5. — С. 30—38.
42. Выренков Ю. Е. Влияние алкогольной интоксикации на лимфатическое русло сердца / Ю. Е. Выренков, В. К. Шишло, Г. Н. Чукарева // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1979. — № 8. — С. 39—45.
43. Гаврилюк О. М. Патологія еластичних волокон аорти / О. М. Гаврилюк // Екологічна та інфекційна патологія: сучасні патологоанатомічні аспекти : V Конгрес патологоанатомів України — Чернігів, 1993. — С. 135—136.
44. Гаврилюк О. М. Еластичні волокна: особливості структури та патогістологічні зміни / О. М. Гаврилюк // Львівський медичний часопис. — 1997. — Т. III, № 1—2. — С. 9—13.
45. Гавриш А. С. Некоторые особенности строения лимфатического русла сердца и морфофункциональные основы его недостаточности / А. С. Гавриш // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1989. — Т. 96, № 4. — С. 45—53.
46. Гавриш А. С. Основные закономерности развития недостаточности лимфообращения в сердце / А. С. Гавриш, С. А. Кравец // Физиологический журнал. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 15—22.
47. Гавриш А. С. Закономерности перестройки лимфатического русла сердца при нарушениях лимфооттока / А. С. Гавриш, В. С. Пауков // Архив патологии. — 1991. — Т. 53, № 5. — С. 4—11.
48. Ганджа И. М. Некоронарогенні захворювання серцевого м'яза: посіб. [для студ. вищ. навч. закл.] / И. М. Ганджа. — К.: Здоров'я, 1993. — 52 с.
49. Ганджа И. М. Об этиологии и патогенезе дилатационной кардиомиопатии / И. М. Ганджа, А. Ф. Федотов, Е. П. Гятос // Врачебное дело. — 1989. — № 11. — С. 68—70.

- 50.Гнатюк М. С. Функционально-морфологические изменения миокарда при токсическом повреждении / М. С. Гнатюк, В. А. Кондратюк // Гигиена и санитария. — 1990. — № 2. — С. 54—57.
- 51.Головата Т. К. Морфометрія серця при алкогольній кардіодистрофії / Т. К. Головата, Р. М. Гнатюк // Актуальні питання клінічної і експериментальної медицини : матеріали наук. конф., 1994 р. — Тернопіль, 1994. — С. 31.
- 52.Головата Т. К. Про патогенез серцевої недостатності при алкогольній міокардіодистрофії / Т. К. Головата // Досягнення і перспективи клінічної і експериментальної медицини : матеріали наук. конф., 1995 р. — Тернопіль, 1995. — С. 49—50.
- 53.Головата Т. К. Особливості імуноморфології серця при алкогольній міокардіодистрофії / Т. К. Головата, Р. М. Гнатюк // Досягнення і перспективи клінічної і експериментальної медицини : матеріали наук. конф., 1995 р. — Тернопіль, 1995. — С. 47—49.
- 54.Головата Т. К. Макро- та мікроскопічні критерії діагностики алкогольної міокардіодистрофії // Актуальні питання морфології : (збірник наукових робіт) / Т. К. Головата. — Тернопіль, 1996. — С. 177.
- 55.Головата Т. К. Морфологічні маркери алкогольної кардіоміопатії / Т. К. Головата // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини : Всеукраїнська науково-практична конференція, 2006 р. : матеріали конф. — Тернопіль, 2006. — С. 25—26 [].
- 56.Головата Т. К. Морфогенез лімфогенного кардіосклерозу при хронічній алкогольній інтоксикації / Т. К. Головата // Вісник наукових досліджень. — Тернопіль. — 2006. — № 3. — С. 75—76.
- 57.Головата Т. К., Боднар Я. Я. Порівняльна ультраструктура міокарда щурів при хронічній алкоголізації напоями різної якості та міцності / Т. К. Головата, Я. Я. Боднар // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — Ужгород. — 2008. — вип. 33. — С. 28—31.

58. Головата Т. К. Патогістологічні зміни елементів строми серця при хронічній алкогольній інтоксикації / Т. К. Головата, Я. Я. Боднар // Таврический медико—биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 79—81.
59. Грудцын Г. В. Состояние коронарного кровообращения сердца у больных хроническим алкоголизмом / Г. В. Грудцын // Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 71.
60. Грудцын Г. В., Батыралиев Г. Н. Алкогольное поражение сердца / Г. В. Грудцын, Г. Н. Батыралиев // Кардиология. — 1988. — Т. 28, № 4. — С. 106—110.
61. Драпкина О. М., Яшимхин Я. И., Ивашкин В. Т. Проблема алкогольной кардиомиопатии / О. М. Драпкина, Я. И. Яшимхин, В. Т. Ивашкин // Врачебное дело. — 2005. — № 8. — С. 48—50.
62. Дзяк В. Н. Алкогольная кардиомиопатия / Дзяк В. Н., Микунис Р. И., Скупник А. М. — Киев : «Здоров'я», 1980. — 208 с.
63. Дриницина С. В. Клинико—морфологические параллели при дилатационной кардиомиопатии // Недостаточность сердца и мозгового кровообращения / С. В. Дриницина, А. А. Стадников. — Куйбышев, 1991. — С. 26—38.
64. Есипова И. К. Патологическая анатомия хронических пневмоний / И. К. Есипова // Терапевтический архив. — 1973. — № 3. — С. 29—34.
65. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Жданов Д. А. — Л. : Медгиз, 1952. — 232 с.
66. Жеребцов В. И. Морфология эластических волокон / В. И. Жеребцов // Архив патологии. — 1964. — № 4. — С. 312.
67. Завитаева И. Б. Роль нарушений гистогематических барьеров в патогенезе алкогольного повреждения сердца / И. Б. Завитаева, Н. Ю. Беляева, В. С. Пауков // Архив патологии. — 1995. — Т. 57, № 6. — С. 15—21.

68. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142—145.
69. Зайцев К. Т. Нарушение микроциркуляции в раннем периоде аутоксического шока / К. Т. Зайцев // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 4. — С. 405—406.
70. Землянова Л. И. Холестерин липопротеидов высокой плотности в диагностике хронической алкогольной интоксикации / Л. И. Землянова, Т. А. Милкина // Вопросы наркологии. — 1989. — № 4. — С. 38—39.
71. Зербино Д. Д. Клиническая патология лимфатической системы сердца // В кн.: Проблемы функциональной лимфологии : тез. докл. / Д. Д. Зербино. — Новосибирск, 1982. — С. 85—87.
72. Зербино Д. Д. Методы морфологического исследования лимфатической системы // Научные записки : Черновицкий гос. мед. ин—т / Д. Д. Зербино. — Черновцы, 1960. — С. 92—100.
73. Зербино Д. Д. Общая патология лимфатической системы / Зербино Д. Д. — К. : Здоровье, 1974. — 160 с.
74. Зербино Д. Д. Динамика и особенности кардиосклероза при застое лимфы / Д. Д. Зербино, А. С. Гавриш // Кардиология. — 1973. — № 10. — С. 53—56.
75. Зербино Д. Д. Преобразование в лимфатической системе сердца и миокарде при застое лимфы / Д. Д. Зербино, А. С. Гавриш // Архив патологии. — 1975. — Вып. 10. — С. 30—35.
76. Ильин Г. И. К вопросу о диагностике гипертрофии миокарда методом взвешивания / Г. И. Ильин // Архив патологии. — 1956. — Т. 18, № 8. — С. 97—101.
77. Іваночко В. М. Модель експериментального хронічного алкоголізму / В. М. Іваночко // Буковинський медичний вісник. — 2001. — № 1—2. — С. 73—75.

- 78.Ивашкин В. Т. Алкогольная кардиомиопатия / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Я. И. Ашимхин // Клиническая медицина. — 2006. — №. 4 — С. 11—15.
- 79.Келешова А. Ф. Ренин—ангиотензивная система в механизмах алкогольной мотивации / А. Ф. Келешова // Вестник Российской АМН. — 1994. — № 10. — С. 40—43.
- 80.Кипнидзе Н. Н. Кардиомиопатия / Н. Н. Кипнидзе, В. Б. Чумбуридзе. — Тбилиси : Сабчоба Сакартвело, 1990. — 141 с.
- 81.Кияк Ю. Г. Нові дані про ультраструктуру лімфатичного русла міокарда людини при серцево-судинних захворюваннях // Актуальні проблеми функціональної анатомії судинної системи / Ю. Г. Кияк. — Львів, 1995. — С. 57.
- 82.Кияк Ю. Г. Ультраструктура та функція лімфатичних капілярів міокарда при інфаркті / Ю. Г. Кияк // Львівський медичний часопис. — 1997. — Т. 3, № 1—2. — С. 88—95.
- 83.Кочегуров В. Н. Изменения упруговязких свойств артериальных сосудов у больных алкоголизмом // Алкоголизм / В. Н. Кочегуров. — М., 1988. — С. 80—82.
- 84.Кочегуров В. Н. Особенности микроциркуляции у больных алкоголизмом / В. Н. Кочегуров // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1981. — Вып. 6. — С. 905—910.
- 85.Куприенко И. В. Медико-биологические аспекты адаптационных реакций у больных алкоголизмом с циклическими формами интоксикации / И. В. Куприенко // Вісник проблем біології і медицини. — 1999. — № 9. — С. 47—51.
- 86.Куприянов В. В. Лимфатическое звено системы микроциркуляции / В. В. Куприянов // Физиологический журнал СССР им.Сеченова. — 1981. — Вып.1. — С. 109—120.
- 87.Куприянов В. В. Микролимфология / [Куприянов В. В., Бородин Ю. И., Караганов Я. Л., Выренков Ю. Е.]. — М. : Медицина, 1983. — 287 с.

88. Куприянов В. В. Микроциркуляторное русло / Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. — М. : Медицина, 1975. — 216 с.
89. Кутько И. И. Иммунный статус и состояние микрогемодинамики больных хроническим алкоголизмом и патологией печени / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Ю. Г. Пустовой, Г. С. Рачкаускас // Журнал неврологии и психиатрии. — 1995. — Т. 95, — № 6. — С. 63—66.
90. Лебедев С. П. Морфология и некоторые вопросы патогенеза алкогольной микроангиопатии / С. П. Лебедев, Т. И. Ковтун, Т. К. Сухова // Архив патологии. — 1987. — № 10. — С. 26—33.
91. Лебединский В. Ю. Соединительная ткань сердца человека в норме и её адаптационные изменения в эксперименте / В. Ю. Лебединский. — Горький, 1985. — С. 62—67.
92. Липец В. Я. Морфогенез изменений эластических волокон рыхлой соединительной ткани / В. Я. Липец // Архив патологии. — 1961. — № 5. — С. 52—58.
93. Лоога Р. Ю. О повреждающем действии алкоголя на сердечную мышцу / Р. Ю. Лоога, М. М. Куль // Эстонская респ. науч. конф. по вопр. борьбы за трезвость, 1987 г. : тезисы докл. — Тарту, 1987. — С. 82—83.
94. Майский А. П. Экспериментально-генетический подход к решению проблемы патогенеза алкоголизма // Фармакология экспериментального алкоголизма / А. П. Майский, С. В. Шошина. — Москва, 1982. — С. 28—30.
95. Микроциркуляторное русло сердца человека / В. Д. Маковецкий, С. Е. Стебельский, В. К. Шишло [и др.] // Архив анатомии. — 1986. — Т. 90, Вып. 3. — С. 45—49.
96. Маколкин В. И. Поражение внутренних органов при хроническом алкоголизме / В. И. Маколкин, И. Н. Бокарев, В. М. Махов // Клин. мед. — 1988. — Т. 66, № 5. — С. 114—119.
97. Маколкин В. И. Алкоголь и желудок / В. И. Маколкин, В. М. Махов // Клиническая медицина. — 1997. — Т. 75, № 4. — С. 14—18.

98. Махов В. М. Висцеральные поражения при алкоголизме / В. М. Махов, Р. Г. Абдуллин, Е. Л. Гитель [и др.] // Терапевтический архив. — 1996. — Т. 68, № 8. — С. 53—56.
99. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Меркулов Г. А. — Л. : «Медицина», 1969. — 423 с.
100. Моисеев В. С. Алкогольное поражение сердца / В. С. Моисеев // Клиническая медицина. — 1984. — № 11. — С. 126—130.
101. Мухин Н., Моисеев С., Балкаров И. “Большая” алкогольная болезнь // Врач. — 1998. - № 11. — С. 12-19.
102. Мягкова Л. П. Висцеральные проявления хронического алкоголизма / Л. П. Мягкова, А. А. Гребнев // Клиническая медицина. — 1988. — Т. 66, № 77. — С. 22—28.
103. Немцов В. И. Алкогольная болезнь (поражение внутренних органов при хроническом алкоголизме) / В. И. Немцов, К. Н. Кряжунов // С.— Петерб. врачебные ведомости. — 1994. — № 6. — С. 40—48.
104. Немцов А.В. // Рабочие материалы совещаний для обсуждения на Всероссийской конф. “Алкоголь и здоровье”. — М. — 1996. — С. 3-12.
105. Непомнящих Л. М. Паренхиматозно—стромальные отношения в миокарде: регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов и развитие диффузного кардиосклероза / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семёнов // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2001. — Т. 132, № 7. — С. 103—109.
106. Никитин Ю. П. Поражение сердца при алкоголизме / Ю. П. Никитин // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 3. — С. 64—71.
107. Нужный В. П. Избыточное потребление алкоголя в России – весомый фактор риска болезней системы кровообращения и высокой смертности населения (обзор) / Нужный В. П., Харченко В. И., Акопян А. С. // Терапевтический архив. — 1998. — № 10. — С. 57—64.

108. Нужный В. П. Моделирование алкогольного поражения сердца: прогресс и противоречия: обзор литературы / В. П. Нужный // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1991. — № 5. — С. 58—61.
109. Нужный В. П. Определение ведущих факторов в патогенезе алкогольного поражения сердца / В. П. Нужный, И. Г. Забирова, А. Х. Абдрашитов, А. Е. Успенский // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1989. — Т. 107, № 2. — С. 150—152.
110. Нужный В. П. Новый взгляд на проблему токсичности алкогольных напитков / В. П. Нужный, Л. М. Прихожан // Токсикологический вестник. — 1996. — № 5. — С. 9—16.
111. Нужный В. П. Зависимость постинтоксикационного алкогольного повреждения сердца крыс от способа их алкоголизации / В. П. Нужный, Е. Б. Тезиков // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1992. — № 5—6. — С. 25—28.
112. Нужный В. П. Повреждения миокарда и симпатико-адреналовая система при синдроме отмены этанола у крыс / В. П. Нужный, Е. Б. Тезиков, И. Г. Забирова, А. И. Угрюмов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 4. — С. 16—20.
113. Нужный В. П. Морфо-функциональное исследование сердца крыс при синдроме отмены этанола / В. П. Нужный, А. И. Угрюмов, Н. Ю. Беляева // *Cog et Vasa*. — 1989. — Т. 31, № 5. — С. 402—410.
114. Нужный В. П. Синдром отмены этанола в патогенезе алкогольного поражения сердца / В. П. Нужный, Д. М. Шольц, И. Г. Забирова // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 6. — С. 94—99.
115. Огородный В. В. Заболеваемость населения областей Украины алкоголизмом и некоторые микроэлементы почв / В. В. Огородный // Доп. НАН Украины. — 1995. — № 9. — С. 124—126.
116. Осадчук М. А. Антиагрегационная активность сосудистой стенки и ультразвуковая картина поджелудочной железы в динамике развития хронического алкогольного панкреатита / Осадчук М. А., Киричук В.

- Ф., Кашкина Е. И. // Клиническая медицина. — 2000. — №4. — С. 22—24.
117. Островский Ю. М. Биологический компонент в генезисе алкоголизма / Островский Ю. М., Сатановская В. И., Садовник М.Н. — Минск, 1986. — 153 с.
118. Павлович Е. Р. Сравнительный ультраструктурный анализ капилляров проводящего и сократительного миокарда синоаурикулярной области сердца у внезапно умерших от коронарной болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии / Е. Р. Павлович // Архив патологии. — 2000. — Т. 62, № 2. — С. 13—19.
119. Палеев Н. Р. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы / Н. Р. Палеев, Гуревич М. А. // Клиническая медицина. — 1998. — № 9. — С. 4—9.
120. Пауков В. С. Алкогольная болезнь / В. С. Пауков // Архив патологии. — 1994. — Т. 56, № 1. — С. 38—45.
121. Пауков В. С. Алкоголизм и алкогольная болезнь / В. С. Пауков // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73, № 2. — С. 65—67.
122. Пауков В. С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Архив патологии. — 2004. — № 4. — С. 3—9.
123. Пауков В. С. Межмитохондриальные контакты кардиомиоцитов при адаптации сердца в условиях патологии / В. С. Пауков, Д. Д. Проценко // Архив патологии. — 1996. — Т. 58, № 6. — С. 43—50.
124. Пауков В. С. Алкогольные повреждения миокарда / В. С. Пауков, А. И. Свистухин // Архив патологии. — 1981. — Т. 43, № 12. — С. 68—73.
125. Пауков В. С. Патологоанатомическая диагностика алкоголизма / В. С. Пауков, А. И. Угрюмов // Архив патологии. — 1984. — № 8. — С. 74—81.
126. Пауков В. С. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации / В. С. Пауков, А. И. Угрюмов, Н. Ю. Беляева // Архив патологии. — 1991. — Т. 53, № 3. — С. 3—10.

127. Пауков В. С. Морфология головного мозга и сердца при алкогольных психозах / В. С. Пауков, А. И. Угрюмов, Д. Ф. Хритинин // Журн. невропатол. и психиатр. — 1983. — Вып. 7, Т. LXXXIII. — С. 1061—1066.
128. Попович М. И. Токсические и аутоимунные повреждения миокарда / Попович М. И. — Кишинёв : Штиинца : Молдавский НИИ профилактической и клинической медицины, 1988. — 270 с.
129. Ривенсон М. С. Изменения в микроциркуляторном русле миокарда при острой алкогольной интоксикации / М. С. Ривенсон, Н. Д. Асмолова // Адапт. и дизадапт. в патол. — М., 1989. — С. 170—172.
130. Розенберг В. Д. Патоморфологическая дифференциальная диагностика кардиомиопатий / В. Д. Розенберг // Архив патологии. — 1989. — Т. 51, № 11. — С. 27—34.
131. Рябенко Д. В. Дилатационная кардиомиопатия. Эпидемиология, прогноз, вопросы этиологии / Д. В. Рябенко // Український кардіологічний журнал. — 1997. — № 5—6. — С. 106—109.
132. Саркисов Д. С. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца / Д. С. Саркисов, Б. В. Втюрин. — М. : Медицина, 1969. — 172 с.
133. Семенко Н. Ф. Соматическая заболеваемость при алкоголизме / Н. Ф. Семенко, Л. И. Лукашова, А. Е. Гамачек // Врачебное дело. — 1988. — № 9. — С. 25—28.
134. Семке В. В. Нейробиологические механизмы алкоголизма (по данным зарубежной литературы последнего десятилетия) / Семке В. В., Мельникова Т. Н., Бохан Н. А. // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2002. — № 8. — С. 61—67.
135. Семенов Д. Е. Моделирование алкогольной кардиомиопатии: ультраструктурный и стереологический анализ миокарда при алкогольной интоксикации в условиях гиповитаминоза В₁ / Д. Е.

- Семенов, Л. Н. Непомнящих, Л. А. Семенова // Бюл. АМН СССР. — 1989. — № 3. — С. 122—127.
136. Серов В. В. Клиническая морфология алкоголизма / В. В. Серов, С. П. Лебедев // Архив патологии. — 1985. — № 8, Т. XLVII. — С. 3—14.
137. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. — М. : Медицина, 1981. — 312 с.
138. Сілонова Н. В. Вивчення метаболічних порушень при гострій та хронічній алкогольних інтоксикаціях у тварин / Н. В. Сілонова, В. В. Сулікова // Доп. НАН України. Серія Математика, природознавство, технічні науки. — 2000. — № 1. — С. 153—156.
139. Скворцов Ю. И. Алкогольное поражение сердца / Ю. И. Скворцов, Н. А. Бельская, А. Н. Хлебников // Клиническая медицина. — 1988. — Т. 66, № 4. — С. 119—123.
140. Скворцов Ю.И. Поражение сердца при алкоголизме // Российский медицинский журнал. — 2000. - № 5. С 41-44.
141. Сметнев А. С. Характер изменений центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда левого желудочка при объемной нагрузке у больных хроническим алкоголизмом в зависимости от длительности злоупотребления алкоголем / Сметнев А. С., Батыралиев Т. А., Белогубец О. Г. // Терапевт. архив. — 1989. — Т. 61, № 9. — С. 69—71.
142. Сметнев А. С. Алкогольное поражение сердца / А. С. Сметнев, А. Г. Горгаслидзе // Кардиология. — 1986. — Т. 26, № 12. — С. 5—8.
143. Соломатин А. П. Алкоголизм и его роль в генезе внезапной смерти / А. П. Соломатин // Научн. труды Новосиб. мед. ин—та. — 1988. — Т. 132. — С. 93—94.
144. Сосин И. К. Алкогольная зависимость / И. К. Сосин // Medicus Amicus. — 2002. — № 3. — С. 12—13.
145. Способ определения состояния коронарного кровообращения сердца в прозекторской практике / Гнатюк М.С., Боднар Я.Я., Викалюк Ю.Ф.,

Гнатюк Л.А. — № 4636612/14; заявл. 12.01.89; опубл. 30.10.91.

Бюл. № 40.

146. Сударикова Ю. В. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Сударикова Ю. В., Бакеева Л. Е., Цыплёнок В. Г. // Архив патологии. — 1998. — № 6. — С. 19—23.
147. Сударикова Ю. В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Сударикова Ю. В., Бакеева Л. Е., Цыплёнок В. Г. // Архив патологии. — 1999. — № 2. — С. 15—20.
148. Терещенко В. П. О морфогенезе дилатационной кардиомиопатии / Терещенко В. П., Амосова Е. Н., Зурпаджи Ю. Н. // Врачебное дело. — 1987. — № 7. — С. 25—26.
149. Терещенко В. П. Некоторые вопросы морфогенеза дилатационной миокардиопатии / [Терещенко В. П., Амосова Е. Н., Зурпаджи Ю. Н. и др.] // Архив патологии. — 1986. — Т. L, № 3. — С. 66—71.
150. Терещенко В. П. Морфологические закономерности дилатационной кардиомиопатии / Терещенко В. П., Амосова Е. Н., Чумак О. С. // Врачебное дело. — 1987. — № 11. — С. 35—37.
151. Терещенко С. Е. Клинико-иммунологические показатели при алкогольном поражении сердца / С. Е. Терещенко // Сов.мед. — 1988. — № 1. — С. 61—64.
152. Успенский А. Е. Синдром отмены как ключевой элемент в формировании алкогольного поражения сердца (теоретический аспект) // Проблемы клиники, терапии, патогенеза алкоголизма / А. Е. Успенский. — М., 1988. — С. 162—165.
153. Фролов В. А. Об одной общей закономерности развития патологических процессов в сердце при различных типах поражения миокарда / В. А. Фролов, П. Риегер // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1998. — № 1. — С. 3—5.

154. Харченко Н. Н. Деякі фізіологічні та біохімічні показники схильності щурів до вживання алкоголю / Н. Н. Харченко, В. М. Синицький // Фізіологічний журнал. — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 59—66.
155. Цыпленкова В. Г. Критический анализ экспериментальных моделей алкогольной кардиомиопатии / В. Г. Цыпленкова, Д. Д. Шольц // Архив патологии. — 1988. — Т. 50, № 11. — С. 79—84.
156. Чернух А. М. Микроциркуляция / Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. — М. : Медицина, 1984. — 429 с.
157. Черпаченко Н. Н. Гистоэнзимологическая характеристика миокарда внезапно умерших при алкогольной кардиомиопатии / Н. Н. Черпаченко, А. Н. Вихерт // Архив патологии. — 1986. — Т. 48, № 10. — С. 21—26.
158. Чечко Р. Ю. Алкогольное поражение сердца / Р. Ю. Чечко, С. В. Самоходкина, А. Т. Мрочек // Мед. новости. — 1999. — № 4. — С. 9—13.
159. Шахламов В. А. Капилляры / Шахламов В. А. — М. : Медицина, 1971. — 200 с.
160. Шольц Д. М. Нарушение морфологии миокарда крыс после 20 — недельной алкоголизации и 6 - недельной абстиненции / Д. М. Шольц, В. Г. Цыпленкова, А. М. Вихерт // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1989. — Т. 108, № 8. — С. 244—247.
161. Шустов Д. И. Циркулирующие иммунные комплексы у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции и острых алкогольных психозов / [Шустов Д. И., Григорьев В. И., Ховрачев А. П., Гераскина А. Г.] // Вопр. наркол. — 1991. — № 1. — С. 10—11.
162. Якобсон Г. С. Динамика взаимоотношений концентрации общего Ca^{2+} и Mg^{2+} в миокарде и плазме крови после острой алкогольной интоксикации / Г. С. Якобсон, А. Р. Антонов // Обмен кальция в

- физиологии и патологии сердечно—сосудистой системы: всеес. конф., 1988 г. : тезисы докл. — Томск, 1988. — С. 230—237.
163. Яковлев Г.И. Изменения микроциркуляции при острой и хронической алкогольной интоксикации : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.02 “Патологическая анатомия” / Г. И. Яковлев.— М., 1974. — 20 с.
164. Яковченко В.А. Поражение сердца у больных алкоголизмом / В.А. Яковченко, Г.В. Грудцин, А.Ю. Игнатъев // Патология сердца при алкоголизме. Кардиология. — 1997. — № 9. — С. 68—71.
165. Ярыгин Н. Е. Капилляро-трофическая недостаточность системы микрогемодициркуляции как одно из проявлений общей патологии / Ярыгин Н. Е., Николаева Т. Н., Кораблев А. В. // Архив патологии. — 1996. — Т. 58, № 1. — С. 41—46.
166. Acharya S. A histopathological study of liver and kidney in male Wistar rats treated with subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid / [Acharya S., Mehta K., Rodrigues S. et al.] // Toxicol.Pathol. — 1997. — Vol. 49, № 5. — P. 369—373.
167. Barboriak J. J. Alcohol and coronary arteries / Barboriak J. J., Anderson A. J., Rimm A. A. // Alcoholism. — 1979. — № 3. — P. 29.
168. Baruah J. K. Ethanol induced cardiomyopathy — role of periodic fasting / J. K. Baruah, D. Kinder // Exp. Pathol. — 1988. — Vol. 33, № 4. — P. 201—206.
169. Britten M.B. Clinical impotence of coronary endothelion vasodilator dysfunction and therapeutic options / Britten M.B., Zeiher A.M., Schachinger V. // J. Intern. Med. — 1999. — V. 245, № 4. — P. 315—327.
170. Calvano C. J. The incidence of renal anomalies at full term in fetal rats is synergistically increased by estradiol (but not testosterone) supplementation on day 18 of alcoholic gestation / [Calvano C. J., Le Fevre R., Mankes R. F., Reddy P. P.] // Journal of Pediatric Surgery. — 1997. — Vol. 32, № 9. — P. 1302—1306.

171. Cicila C. Isolation and characterisation of a bovine elastic genome clone / [Cicila C., Yoon K., Boyol C. et al.] // *Ped. Prac.* — 1984. — V. 43.— P. 1853.
172. Contributo alla conoscenza dell'interessamento dell'apparato cardiovascolare negli alcolisti. La cardiomiopatia alcolica dilatativa / [Ricciardi R., Restuccia G., Niosi G., Purello D'Ambrosio F.] // *Alc. e benessere: Opin. confronto: 6 Congr. Naz., Firenze, 27—29 off. 1988 (Vol.1) / Soc. ital. alc. (SIA).* — Bologna, 1988. — P. 425—429.
173. Damiano V. V. Immunolocalisation of elastase in human emphysematous lungs / V. V. Damiano // *J.Clin. Invest.* — 1986. — v. 78, № 2. — P. 482—493.
174. De Bold A.J. The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart / De Bold A.J., Ma K.K., Zhang Y. // *Can. J.Physiol. and pharmacol.* — 2001. — Vol. 79, № 8. — P. 705—714.
175. Diamond I. Alcoholic myopathy and cardiomyopathy / I. Diamond // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320, № 7. — P. 458—460.
176. Dieber C. S. Medical disorders of alcoholism / C. S. Dieber // *New Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333, № 16. — P. 1058—1065.
177. Dizin B. Alcohol et pathologie cardiovasculaire / B. Dizin // *Cardioprot.* — 1989. — Vol. 2, № 3. — P. 10—14.
178. Ernst C. B. Abdominal aortic aneurysms / C. B. Ernst // *N. Engl. J. Med.* — 1993.— Vol. 328. — P. 1167.
179. Experimental alcoholic cardiomyopathy / [Vutovic Divna, Lukic Radmila, Lastic Maletic Sofia, Jovicic Z] // *Acta biol. Jugosl. C.* — 1989. — Vol. 25, № 2. — P. 175 — 179.
180. Franzblau C. Elastin, *Comprehensive Biochemistry.* Amsterdam: Elsevier. — 1971. — P. 659—712.
181. Fucuda F. Fluorescent substances and high molecular weight protein aggregates formed in rat heart mitochondria upon doxorubicin-induced lipid

- peroxidation / F. Fucuda, M. Kitada, T. Horie [et al.] // *J. Pharm. and Pharmacol.* — 1995. — Vol. 47, № 3. — P. 246—249.
182. Fucuda F. Morphogenesis of abnormal elastic fibers in lungs of patients with panacinar and centroacinar emphysema / [Fucuda F., Yukinari M., Masamichi I. et al.] // *Hum. Path.* — 1989. — Vol. 20, № 7. — P. 110—117.
183. Fulton R. M. Ventricular weight in cardiac hypertrophy / Fulton R. M., Hutchinson E. C., Jones A. M. // *Brit. Heart J.* — 1952. — T. 14, № 3. — P. 413—420.
184. Gabarro N. Alcohol and arteriosclerosis (letter, comment) / N. Gabarro, M. Valderrama, M. Duffort, L. Alvarez-Sala // *Revista Espanola de Cardiologia.* — 1999. — Vol. 52, № 4. — P. 285—286.
185. Gruchow H. W. Effects of drinking patterns on the relationship between alcohol and coronary occlusion / [Gruchow H. W., Hoffman R. G., Anderson A. J., Barboriak J. J.] // *Atherosclerosis.* — 1982. — Vol. 43, № 2—3. — P. 293—404.
186. Hashimoto K. Cutis laxa. Ultrastructural and biochemical studies / K. Hashimoto, T. Kanski // *Arch. Dermatol.* — 1975. — Vol. 111. — P. 861—873.
187. Icardo Jose M. Collagenous skeleton of the human mitral papillary / Jose M Icardo., Elvira Colvee // *Anat. Rec.* — 1998. — Vol. 252, № 4. — P. 509—518.
188. Ishigami M. Renal effects of alcohol withdrawal in five-week alcohol-treated rats / [Ishigami M., Ohnishi T., Eguchi M. et al.] // *Journal of Studies on Alcohol.* — 1997. — Vol. 58, № 4. — P. 392—396.
189. Jacqueson A. High density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption / A. Jacqueson, J. L. Richard // *Atherosclerosis.* — 1985. — Vol. 48, № 2. — P. 131—138.
190. Jacob M. P. Ultrastructural and biochemical modifications of rabbit arteries induced by immunization with soluble elastin peptides / M. P. Jacob // *Exp. And Mol. Pathol.* — 1984. — Vol. 41, № 2. — P. 171—190.

191. Jakovcenko Vladimir A. Ochorenie srdca u alcoholicov / Vladimir A. Jakovcenko, Genadij V. Grudcyn // Bratisl. Lek. Listy. — 1990. — T. 91, № 2. — C. 700—705.
192. Kannel William B. Alcohol and cardiovascular disease / William B. Kannel // Proc. Nutr. Soc. — 1988. — Vol. 47, № 2. — P. 118.
193. Klatsky A. L. Alcohol consumption before myocardial infarction / Klatsky A. L., Friedman J. D., Stiegelau A. B. // Ann. Int. Med. — 1974. — № 81. — P. 294.
194. Klatsky A. L. Relations of alcoholic beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalization / Klatsky A. L., Armstrong M. A., Friedman J. D. // Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 58. — P. 710.
195. Klima T. The morphology of ascending aortic aneurysms / T. Klima // Hum. Pathol. — 1983. — Vol. 14. — P. 810.
196. Kuivaniemi H. Genetic causes of aortic aneurysms. Unlearning at least part of what the textbooks say / H. Kuivaniemi // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 1441.
197. Lange L. G. Cardiovascular effects of alcohol / L. G. Lange, P. M. Kinnunen // Adv. Alcohol and Subst. Abuse. — 1987. — Vol. 6. — № 3. — P. 47—52.
198. Lang T. Incidence, case fatality, risk factors of acute coronary heart disease and occupational categories in men aged 30-59 in France / [Lang T., Ducimetiere P., Aryelie D. et al] // Intern. J. Epidemiology. — 1997. — Vol. 26, № 1. — P. 47—57.
199. Larson E. W. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases / E. W. Larson, W. P. Edwards // Am. J. Cardiol. — 1984. — Vol. 53. — P. 849.
200. Leonard J. C. Dissecting aortic aneurysms: a clinicopathological study / J. C. Leonard, P. C. Hasleton // Quarterly J. Med. — 1979. — New series 48. — P. 55—76.

201. Leu H. J. Medianekrose Erdhein — Cell und mukoide degeneration der Media als Ursache aorto—arterieller Aneurysmata / H. J. Leu // Schweiz med Wochenschr. — 1988. — Vol. 118, № 18. — P. 687—691.
202. Mainardi C. L. The role of connective tissue degrading enzymes in human pathology // Connect Tissue Disease. Mol. Pathol. Extracels Matrix / C. L. Mainardi. — New York, 1987. — P. 523—542.
203. Marin-Garcia J. Cardiomyopathy and abnormal mitochondrial function / J. Marin—Garcia, M. Goldenthal // Cardiovasc. Res. — 1994. — Vol. 8. — P. 456—463.
204. Marin-Garcia J. Mitochondrial cardiomyopathy: molecular and biochemical analysis / J. Marin-Garcia, M Goldenthal // Pediatr. Cardiol. — 1997. — Vol.18. — P. 251—260.
205. Marin-Garcia J. Mitochondrial function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy / [Marin-Garcia J., Goldenthal M., Ananthakrishnan R. et al.] // J. Inher. Metab. Dis. — 1996. — № 19. — P. 309—312.
206. Martines F. E. Ultrastructural study of the ventral lobe of the prostate of rats submitted to experimental chronic alcoholism / [Martines F. E., Garcia P. J., Padovani C. R. et al.] // Prostate. — 1993. — Vol. 22, № 4. — P. 317—324.
207. Mera S. L. The effects of preliminary proteolysis on the immunohistochemical and dye staining properties of elastic fibers / S. L. Mera // Histochem. J. — 1985. — V. 17, № 2. — P. 243—258.
208. Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: a genetic approach / L. Mestroni // Heart. — 1997. — Vol. 77. — P. 185—188.
209. Muller W. Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens / W Muller. — Leipzig, 1883. — 220 p.
210. Rakar S. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post—mortem study of 5252 necropsies / [Rakar S., Sinagra G., Di Lenarda A. et al.] // Europ. Heart J. — 1997. — Vol. 18, suppl. D. — P. 117—123.

211. Rucker R. B. Elastin metabolism and chemistry: potential roles in lung development and structure / R. B. Rucker, M. A. Dubick // *Environ Health Perspect.* — 1984. — Vol. 55, № 4. — P. 179—191.
212. Saruc M. Aortic lesion in Marfan syndrome / M. Saruc, R. Eisenstein // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1997. — Vol. 101, № 2. — P. 74—77.
213. Schlatman T. H. Pathogenesis of dissecting aneurysms of aorta. Comparative Histopathologic study of significance of medial changes / T. H. Schlatman, A. E. Becker // *The Amer. J. Card.* — 1977. — Vol. 39, № 1. — P. 21—26.
214. Schmidt K. Die alkoholische Kardiomyodystrophie / K. Schmidt // *Z. arztl. Fortbild.* — 1989. — Vol. 83, № 15. — P. 751—757.
215. Sear C. P. The nature of the microfibrillar glycoprotein of elastic fibers. A biosynthetic study / Sear C. P., Grant M. E., Jackson D. S. // *Biochem. J.* — 1981. — Vol. 194. — P. 587.
216. Sho E. High flow drives vascular endothelial cell proliferation during flow-induced arterial remodeling associated with the expression of vascular endothelial growth factor / [Sho E., Komatsu M., Sho M. et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* — 2003. — Vol. 75. — P. 1—11.
217. Solti F. Cardiac Lymph Circulation and Cardiac Disorders / F. Solti, H. Jellinek. — Budapest : Academia Kiado, 1989. — 178 p.
218. Stason W. B. Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction / [Stason W. B., Neff R. K., Miettinen O. S. et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 1976. — Vol. 104. — P. 603.
219. Thaller N. Vascular changes in alcoholics / N. Thaller, B. Lang // *Alcoholism.* — 1988. — Vol. 24. — № 1—2. — P.17—30.
220. Toshima S. Circulated oxidized low density lipoprotein levels biochemical risk marker for coronary heart disease / [Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M. et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 10. — P. 2243—2247.

221. Uitto J. Pathology of elastic fibers / J. Uitto, L.J. Ryhanen // Lab. Invest. — 1983. — Vol. 49. — P. 499.
222. Urry D. W. Molecular prospective of vascular wall structure and disease: the elastic component / D. W. Urry // Prospective Biol. Med. — 1978. — Vol. 21. — P. 265—295.
223. Werb Z. Elastases and elastin degradation / [Werb Z., Band M. J., McKerrow J. H. et al.] // Invest. Dermatol. — 1982. — Vol. 79. — P. 1545.
224. Wilke A. Alcohol and myocarditis / [Wilke A., Kaiser A., Ferency I. et al.] // Herz. — 1996. — № 21. — P. 248—257.