

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОСТЮК ОЛЬГА АНДРІЇВНА

УДК 616.12-091.8-02:616.36-099:547.262]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ
ТВАРИН ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ, ВИКЛИКАНОЇ ЕТАНОЛОМ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Костюк О.А.

Науковий керівник: Денефіль Ольга Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Костюк О. А. Патогенетичні особливості пошкодження серця тварин при патології печінки, викликаній етанолом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні патогенетичних особливостей розвитку етанолового ушкодження печінки і серця у щурів з високою і низькою руховою активністю.

Дослідження виконано на 192 нелінійних щурах самцях, розділених на 8 експериментальних груп: I – контроль, II – щури, яким 7 днів давали для пиття 5 % розчин глюкози, III – гострий гепатит, викликаний етанолом. Щури I-III груп були 4–4,5 місячного віку, IV група – контроль, V – щури, яким 67 днів давали для пиття 5 % розчин глюкози, VI – етаноловий гепатоз, VII – етаноловий фіброз печінки, VIII – етаноловий цироз печінки. Щури IV-VIII груп мали 6–7 місяців.

Групи I і IV утримувалися на стандартному харчовому раціоні віварію з вільним доступом до води. Групи II і V утримувалися на стандартному харчовому раціоні віварію, але замість води, вони отримували 5% розчин глюкози. Етаноловий гепатит у експериментальних тварин моделювали шляхом інтрагастрального введення 12,5 мл/кг 40 % розчину етанолу, розведеного 5 % розчином глюкози протягом 7 днів. Щури перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі. Етаноловий гепатоз у щурів моделювали шляхом даванням 10 % розчину етанолу, як

єдиного джерела пиття, розведеного 5 % розчином глюкози тривалістю 60 днів, попередньо адаптували тварин до етанолу, давали їм для пиття тільки 5 % розчин етанолу, розведеного 5 % розчином глюкози, протягом 7 днів. Для моделювання етанолового фіброзу та цирозу печінки попередньо проводили адаптацію до етанолу: в перший тиждень тварини отримували в поїлках 5 % розчин етанолу, розбавленого 5 % розчином глюкози, на другий тиждень – 15 % розчин етанолу, розбавленого 5 % розчином глюкози, обмежень в їді не було. Починаючи з третього тижня була інтенсивна алкоголізація 96 % розчином етанолу на шматочку білого хліба протягом 12 тижнів з розрахунку 14 г/кг маси тіла для фіброзу та 18 г/кг маси для цирозу у якості їди, без обмежень у воді. Двічі на тиждень тваринам VII і VIII груп давали овес. Щурам усіх груп робили морфологічне дослідження печінки для підтвердження змодельованої патології, біохімічні дослідження проводили в гомогенаті серця та крові.

У тварин з різною руховою активністю на стадії розвитку етанолового гепатиту пошкодження серця і організму в цілому відбувалося за оксидативним механізмом, про що свідчить збільшення вмісту дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів з високою руховою активністю у 2,3 раза ($p < 0,001$) та у тварин з низькою руховою активністю – у 2,6 раза ($p < 0,001$), у гомогенаті серця дієнові кон'югати зросли у щурів з високою руховою активністю у 1,9 раза ($p < 0,001$), у тварин з низькою руховою активністю – у 2,1 раза ($p < 0,001$); також збільшилися показники триєнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, основ Шиффа. Спостерігалось зростання окисномодифікованих протеїнів (при $\lambda = 430$ більше у сироватці крові щурів з високою руховою активністю, при $\lambda = 370$ – у гомогенаті серця тварин з низькою руховою активністю). Розвиток запалення відмічено тільки у щурів з низькою руховою активністю: підвищився вміст інтерлейкінів 1β , 10 при зменшенні фактора некрозу пухлин- α . Розвинулася ендогенна інтоксикація: у щурів з високою руховою активністю достовірно більше накопичення молекул середньої маси було при $\lambda = 280$, у тварин з низькою руховою

активністю – при $\lambda=238$. Компенсаторно зросла активність антиоксидантної системи.

На стадії розвитку етанолового гепатозу у серці і крові щурів зростання вмісту окисномодифікованих протеїнів $\lambda=370$, переважало над збільшенням вмісту продуктів пероксидації ліпідів. У всіх тварин спостерігалось зростання антиоксидантів. У всіх тварин нарастив вміст молекул середньої маси, зокрема, у тварин з високою руховою активністю при $\lambda=238$ зріс на 77,1 % ($p<0,001$), при $\lambda=254$ – у 2,3 раза ($p<0,001$), при $\lambda=260$ – у 8,9 раза ($p<0,001$), при $\lambda=280$ – у 3,9 раза ($p<0,001$); у щурів з низькою руховою активністю при $\lambda=238$ – у 4,1 раза ($p<0,001$), при $\lambda=254$ – у 3,2 раза ($p<0,001$), при $\lambda=260$ – у 3,2 раза ($p<0,001$), при $\lambda=280$ – у 3,7 раза ($p<0,001$). У тварин з низькою руховою активністю зменшився вміст у крові інтерлейкінів 4, 10, фактора некрозу пухлин- α , у щурів з високою руховою активністю – інтерлейкінів 1β , 4, 10.

На стадії етанолового фіброзу та цирозу печінки у щурів розвинувся оксидативний стрес, зріс вміст окисномодифікованих протеїнів, активність антиоксидантів. У всіх тварин збільшився вміст у сироватці крові молекул середньої маси. Накопичення токсичних продуктів у крові зростає відповідно до тяжкості розвитку патологічного процесу, що свідчить про поліорганність ураження та не залежить від рухової активності тварин. При цьому в щурів з низькою руховою активністю зменшується вміст інтерлейкінів 4, 10, фактора некрозу пухлин- α , з високою руховою активністю – інтерлейкінів 1β , 4, 10.

Разом з тим змінилася центральна гемодинаміка. При етаноловому гепатиті зменшилося кровонаповнення артеріального русла, розвинулася ендотеліальна дисфункція, зріс периферичний опір судин. При етаноловому гепатозі в усіх тварин зменшився хвилинний об'єм крові, у тварин з низькою руховою активністю зменшився периферичний опір судин. Тільки у тварин з низькою руховою активністю при фіброзі зменшилися периферичний опір судин, венозний відтік, при цирозі зросла інтенсивність пульсового кровонаповнення за рахунок викиду крові з лівого шлуночка.

Пошкодження печінки супроводжувалося змінами вегетативної регуляції серцевого ритму. Зокрема, етаноловий гепатит супроводжувався підвищенням тону парасимпатичної регуляції серця в усіх тварин та зростанням тону симпатичної регуляції серцевої діяльності гуморальними каналами у щурів з високою руховою активністю. Етаноловий гепатоз супроводжувався зменшенням симпатичної регуляції серцевим ритмом гуморальними каналами (за показником моди) в усіх щурів і нервовими каналами (за показником амплітуди моди) у щурів з високою руховою активністю. Разом з тим етаноловий фіброз і цироз печінки супроводжувався підвищенням тону симпатичної регуляції серця у щурів з високою руховою активністю за рахунок підвищеного виділення адреналіну наднирковими залозами, зменшенням парасимпатичної регуляції при фіброзі у тварин з низькою руховою активністю..

Токсичне ураження етанолом міокарда викликало ремоделювання його структурних елементів по-різному. Зокрема, при етаноловому гепатиті у щурів з високою руховою активністю більше пошкоджувався правий шлуночок, а з низькою руховою активністю – міжшлуночкова перегородка. При розвитку гепатозу спостерігалось зменшення маси серця та розмірів усіх його відділів, більше у щурів з високою руховою активністю та достовірно зменшення тільки у них маси печінки. При розвитку фіброзу і цирозу відбувається ремоделювання структурних елементів печінки і серця. Причому у тварин з високою руховою активністю зміни були більшими.

Ураження печінки етанолом супроводжувалося змінами в міокарді на всіх рівнях його структурної організації і ступінь їх проявів прямо залежав від тяжкості ураження печінки (найменші зміни виявлені при моделюванні етанолового гепатиту, максимальні – при цирозі печінки) та від рухової активності тварин (у щурів з низькою руховою активністю всіх дослідних груп прояви структурних порушень менш виражені порівняно із високою руховою активністю). При етаноловому ураженні в міокарді щурів виник комплекс неспецифічних якісних та кількісних змін, які проявлялися

наростаючими дисциркуляторними явищами в гемомікроциркуляторному руслі (гіперемія, стаз, сладж-феномен) у поєднанні із підвищеною трансудацією, прогресуючим набряком та склеротичними змінами стромы, дистрофічними і дегенеративно-деструктивними змінами кардіоміоцитів, що в кінцевому результаті призводить до наростаючого зниження скоротливої функції серця.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного дослідження вперше встановлено патогенетичні особливості розвитку пошкодження серця у тварин з високою і низькою руховою активністю залежно від проявів оксидативного стресу, розвитку ендогенної інтоксикації, запалення, порушення регуляції з боку автономної нервової системи.

Уперше встановлено, що гострий етаноловий гепатит супроводжується більшим зростанням продуктів пероксидного окиснення ліпідів; а при етаноловому гепатозі, фіброзі та цирозі печінки більше зростають оксиномодифіковані протеїни, які достовірно переважають у щурів з високою руховою активністю. Уперше виявлено, що пошкодження печінки етанолом у тварин супроводжується компенсаторним зростанням антиоксидантного захисту як у гомогенаті серця, так і сироватці крові.

Уперше встановлено зростання інтерлейкіну 1β при етаноловому гепатиті тільки у щурів з низькою руховою активністю та зменшення імунної відповіді при розвитку гепатозу, фіброзу і цирозу печінки.

Уперше встановлено, що ступінь ендогенної інтоксикації та тяжкість розвитку поліорганної недостатності при патології печінки, викликаній етанолом, залежить від рухової активності тварин: у тварин з високою руховою активністю, порівняно з низькою, при гепатиті вміст у крові молекул середньої маси більше при $\lambda=280$, при гепатозі – $\lambda=254$, $\lambda=260$, при фіброзі – при $\lambda=238$, $\lambda=260$, $\lambda=280$, при цирозі – $\lambda=254$.

Уперше встановлено особливості вегетативної регуляції серцевим ритмом при етаноловому пошкодженні залежно від рухової активності. При гепатиті збільшується симпатична регуляція серцевим ритмом гуморальними

каналами у щурів з високою руховою активністю і тонус парасимпатичного відділу автономної нервової системи в усіх щурів. При гепатозі знижується симпатична регуляція серцевим ритмом гуморальними каналами в усіх щурів і нервовими каналами у щурів з високою руховою активністю. Фіброз і цироз печінки супроводилися підвищенням симпатичних впливів на серце гуморальними каналами у щурів з високою руховою активністю, зниженням парасимпатичної регуляції при фіброзі у тварин з низькою руховою активністю.

Уперше встановлено компенсаторні зміни центральної гемодинаміки при хронічному етаноловому пошкодженні, які більш виражені у тварин з низькою руховою активністю: при гепатозі зменшується периферичний опір судин, при фіброзі також зменшується периферійний опір судин, венозний відтік, при цирозі зростає інтенсивність пульсового кровонаповнення судин за рахунок викиду крові з лівого шлуночка.

Уперше встановлено, що у тварин з високою руховою активністю, порівняно з низькою, морфологічне пошкодження серця і печінки є більшим.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження становлять практичний інтерес для сучасної кардіології, гастроентерології, гепатології, імунології та інших галузей медицини. Результати досліджень доповнюють та уточнюють наукові дані щодо патогенетичних особливостей кардіологічних і системних порушень при пошкодженні печінки етанолом у залежності від реактивності організму. Посилення процесів ліпідної і протеїнової пероксидації, розвиток ендотоксикозу, запалення є ключовими факторами, які визначають тяжкість пошкодження. Доведення автором впливу індивідуальної реактивності організму у патогенезі пошкодження організму в залежності від розвитку патологічного процесу в печінці, є теоретичним підґрунтям для пошуку індивідуальних методів корекції.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я.

Горбачевського МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Ключові слова: етанол, гепатит, гепатоз, фіброз і цироз печінки, щурі-самці, серце, оксидативний стрес, антиоксиданти, інтерлейкіни, центральна гемодинаміка, вегетативна регуляція серцевого ритму.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові публікації, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Зміни біохімічних показників у крові високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 3. С 125–132.

2. Костюк О. А., Денефіль О. В., Пелих В. Є. Порухення регуляторних механізмів серцевої діяльності при етаноловому пошкодженні печінки у щурів з різною емоційністю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. № 4. С. 36–46.

3. Костюк О. А., Денефіль О. В. Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового пошкодження печінки у щурів з різною емоційністю. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 4. С. 42–48.

4. Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль біохімічних порушень у розвитку етанолового фіброзу і цирозу печінки у високо- та низькоемоційних щурів. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 4. С. 63–70.

5. Денефіль О. В., Костюк О. А., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантного статусу в крові та серці високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Art of medicine*. 2020. № 1 (13). С. 81–87.

6. Kostiuk O. A., Deneofil O. V. Mechanisms of ethanol liver damage in rats with different emotionality. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 117–130.

7. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання гострого етанолового гепатиту у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135341 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). № u 201900740 ; заявл. 24.01.2019 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.

8. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання хронічного етанолового гепатозу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135342 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). u 201900741 ; заявл. 24.01.2019 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.

9. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання етанолового фіброзу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135949 Україна, МПК G09 B 23/28 (2006.01). u 201901667 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

10. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання етанолового цирозу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135948 Україна, МПК: G09B 23/28 (2006.01). u 201901665 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Вплив алкоголю на ураження печінки у щурів / О. А. Костюк, К. Є. Юрїїв, Р. С. Усинський, О. О. Кулянда. *Психфізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології* : тези доп. VIII Міжнар. наук. конф., 17-20 жовтня 2017 р. Київ, 2017. С. 60.

12. Костюк О. А. Моделювання гострого алкогольного гепатиту у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 23 квітня 2018 р. : матеріали конгресу. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 261–262.

13. Костюк О. А., Денефіль О. В. Динаміка показників окисної модифікації білків при гострому етаноловому гепатиті у щурів з різною емоційною стійкістю. *Довкілля і здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 квітня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 29–30.

14. Костюк О. А. Вплив етанолу на ферментну активність тварин з різною емоційною стійкістю. *Актуальні проблеми довкілля та здоров'я людини в умовах екологічних і соціальних змін у Європі та в Україні* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 115-й річниці з дня народження І.І Яременка, 24-26 травня 2018р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 41–42.

15. Костюк О. А. Динаміка показників окисної модифікації білків при розвитку етанолового гепатиту та гепатозу у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 233–234.

16. Костюк О. А. Морфологічні особливості пошкодження серця низькоемоційних щурів при етаноловому ураженні печінки. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології* : збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю та секції «Фундаментальні аспекти медицини» XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, 20-21 вересня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 70–71.

17. Костюк О. А. Особливості змін молекул середньої маси при етаноловому гепатиті і гепатозі у щурів з різною емоційністю. *Інновації в медицині* : тези доп. 88-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 28-30 березня 2019 р. Ів.-Франківськ, 2019. С. 93.

18. Денефіль О. В., Костюк О. А. Вплив етанолу на зміни показників окисної модифікації білків у серці та крові щурів з різною емоційністю. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3. С. 166–167. (Матеріали XX-го з'їзду

Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнар. участю, присв. 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка, 27-30 травня 2019 р.).

19. Костюк О. А., Денефіль О. В. Динаміка показників вмісту про- та протизапальних цитокінів при розвитку етанолового гепатиту у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумкова LXII наук.-практ.конф. присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2019. С. 87.

20. The rates of middle molecules on the background of liver disorders, caused by ethanol, in rats with different emotional sensitivity / О. А. Kostiuk, О. V. Denefil, О. М. Krekhovska-Lepiavko, В. А. Lokay. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. № 3 (38). С. 80. (VII Науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення», 8-9 жовтня 2019 р., Тернопіль, Україна : матеріали симпозіуму).

21. Костюк О. А., Денефіль О. В., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантної системи при алкогольному гепатиті у щурів з різною емоційністю. *Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 17-18 жовтня 2019 р. Ів.- Франківськ, 2019. С. 39–40.

22. Костюк О. А., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантного статусу в крові та гомогенаті серця у високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Інновації в медицині та фармації* : тези доп. 89-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю., 26-28 березня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 146.

23. Костюк О. А. Зміни розмірів серця у щурів-самців з різною емоційністю при розвитку етанолового пошкодження організму. *Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини* : матеріали Всеукр. конф. з міжнар. участю, 9-11 квітня 2020 р. : у 3-х

ч. Тернопіль, 2020. Ч. I. Медико-біологічні аспекти здоров'я людини в умовах екологічних і антропогенних змін. С. 99–100.

24. Денефіль О. В., Костюк О. А. Вплив етанолу на вміст цитокінів у щурів-самців з різною емоційною реактивністю. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII національний конгрес патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської школи патофізіологів, 13-15 травня 2020 р. Одеса, 2020. С. 70–72.*

25. Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль оксидативного стресу у механізмах розвитку етанолового та неалкогольного стеатогепатозу у щурів з різною емоційністю. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. присв. ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. Галицькі читання II, 29-30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 57–58.*

SUMMARY

Kostiuk O. Pathogenetic features of heart damage in animals with liver pathology caused by ethanol. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Ph.D. in 222 «Medicine» (22 «Health care»). – I.Ya Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

I.Ya Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to an important scientific problem, which is to elucidate the pathogenetic features of the development of ethanol damage to the liver and heart in rats with high and low motor activity.

All experiments were carried out on 192 outbred male rats, which were divided into 8 experimental groups: I – control group, II – group of rats, which

were given 5% glucose solution to drink during 7 days, III – group of rats with acute ethanol hepatitis. The rats included into the I-III groups were 4-4.5 months of age, IV – control group, V – group of rats, which were given 5% glucose solution to drink during 67 days, VI – group of rats with ethanol hepatitis, VII – group of rats with ethanol fibrosis, VIII – group of rats with ethanol cirrhosis. The rats included into the IV-VIII groups were 6-7 months of age.

The animals of the I and IV groups were kept on standard vivarium diet with free access to drinking water during the entire period of simulation of pathological processes. The animals of the II and V groups were also kept on standard vivarium diet, but, instead of water, they received 5% glucose solution to drink. For simulation of ethanol hepatitis, male rats were introduced with 40% ethanol diluted with 5% glucose solution in a dose of 12.5 ml/kg of body weight through intragastric metal tube for 7 days. All the animals were kept on standard vivarium diet with free access to drinking water and food.

For simulation of ethanol hepatitis the rats were put under quasi-forced alcoholization by giving 10% ethyl alcohol solution as the only drinking source diluted with 5% glucose solution for 60 days, preliminary adapting animals to ethyl alcohol by giving 5% ethanol solution (diluted with 5% glucose solution) in water troughs, as the only source of drinking for 7 days. Animals were kept in vivarium under standard conditions with free access to water and food.

For the simulation of ethanol fibrosis and ethanol cirrhosis the rats were pre-adapted to alcohol: during the first week the animals received 5% ethanol solution diluted with 5% glucose solution instead of drinking water; during the second week – 15% ethanol solution diluted with 5% glucose solution without any restrictions in food. From the third week – intensive alcoholization with 96% ethanol solution on a piece of white bread during 12 weeks, 14 g/kg (for fibrosis) and 18 g/kg of body weight (for cirrhosis) without any restrictions in drinking water. Twice a week, animals of groups VII and VIII were fed oats. To confirm the simulated pathology, liver samples were taken for the morphological

investigations. Biochemical investigations were performed using the homogenate of the heart and blood.

In animals with different motor activity at the stage of ethanol hepatitis the damage to the heart and the body as a whole occurred by oxidative mechanism, as evidenced by an increase in the content of diene conjugates in the blood serum of rats with high motor activity by 2.3 times ($p < 0.001$) and in animals with low motor activity – by 2.6 times ($p < 0.001$); in the homogenate of the heart the levels of diene conjugates increased by 1.9 times ($p < 0.001$) in rats with high motor activity, in animals with low motor activity – by 2.1 times ($p < 0.001$); it was also observed the increasing of the levels of triene conjugates, TBC-active products, Schiff bases.

There was an increase in oxidatively modified proteins (at $\lambda = 430$ more in the serum of rats with high motor activity, at $\lambda = 370$ - in the homogenate of the heart of animals with low motor activity). The development of inflammation was observed only in rats with low motor activity: the content of interleukins 1β , 10 increased with a decreased level of tumor necrosis factor- α . It was observed the development of endogenous intoxication: in rats with high motor activity significantly greater accumulation of medium mass molecules was at $\lambda = 280$, in animals with low motor activity - at $\lambda = 238$. The activity of the antioxidant system was compensatory increasing.

At the stage of development of ethanol hepatosis, the increase in the content of oxidatively modified proteins $\lambda = 370$, prevailed over the increase in the content of lipid peroxidation products in the heart and blood of rats. An increase in the levels of antioxidants was observed in all animals, as well as the content of medium mass molecules, in particular, in animals with high motor activity at $\lambda = 238$ it had increased by 77.1% ($p < 0,001$), at $\lambda = 254$ – by 2.3 times ($p < 0,001$), at $\lambda = 260$ – by 8.9 times ($p < 0.001$), at $\lambda = 280$ – by 3.9 times ($p < 0.001$); in rats with low motor activity at $\lambda = 238$ – by 4.1 times ($p < 0.001$), at $\lambda = 254$ – by 3.2 times ($p < 0.001$), at $\lambda = 260$ – by 3.2 times ($p < 0.001$), at $\lambda = 280$ – by 3.7 times ($p < 0.001$). In animals with low motor activity, it was observed the decreasing of

the levels of interleukins 4, 10, tumor necrosis factor- α in the blood; in rats with high motor activity - interleukins 1 β , 4, 10.

At the stage of ethanol fibrosis and cirrhosis of the liver it was observed the development of oxidative stress, increased content of oxidatively modified proteins and antioxidant activity in rats. In all animals, the content of medium mass molecules in the serum increased. The accumulation of toxic products in the blood increased according to the severity of the pathological process, which indicated the multiple organ pathology and wasn't depended on the motor activity of animals. At the same time, it was observed the decreasing of the levels of interleukins 4, 10, tumor necrosis factor- α in rats with low motor activity and interleukins 1 β , 4, 10 in rats with high motor activity.

At the same time, we observed changers in the central hemodynamics. On the background of ethanol hepatitis, it was recognized the decreased blood supply to the arterial bed, the development of endothelial dysfunction and increasing of the peripheral vascular resistance. Under the conditions of ethanol hepatosis, it was figured out the decreasing of the minute blood volume in all animals, as well as the peripheral vascular resistance in animals with low motor activity. Only in animals with low motor activity on the background of liver fibrosis the peripheral vascular resistance and venous outflow were decreased; under the conditions of the ethanol cirrhosis intensity of pulse blood supply was increased due to the release of blood from the left ventricle.

Liver damage was accompanied by changes in the autonomic regulation of heart rhythm. In particular, ethanol hepatitis was accompanied by an increasing in the tone of parasympathetic regulation of the heart in all animals and an increasing in the tone of sympathetic regulation of cardiac activity by humoral channels in rats with high motor activity. Ethanol hepatosis was accompanied by a decreasing in sympathetic regulation of heart rate by humoral channels (according to the mode numbers) in all rats and nerve channels (according to the indices of mode amplitude) in rats with high motor activity. However, ethanol fibrosis and liver cirrhosis were accompanied by increased tone of sympathetic regulation of the

heart in rats with high motor activity due to increased adrenaline secretion by the adrenal glands, decreased parasympathetic regulation under the conditions of liver fibrosis in animals with low motor activity.

Toxic damage of cardiac muscle with ethanol caused the remodeling of its structural elements in different ways. In particular, on the background of ethanol hepatitis in rats with high motor activity, it was observed more significant damage of the right ventricle, and in rats with low motor activity — the interventricular septum. With the development of ethanol hepatosis, there was a decrease in the mass of the heart and the size of all its parts, more significant in rats with high motor activity and a considerable decreasing of the liver mass only in this group of animals. With the development of liver fibrosis and cirrhosis, the structural elements of the liver and heart were remodeled. Moreover, in animals with high motor activity, the changes were more significant.

Liver damage, caused by ethanol is accompanied by changes in the myocardium at all levels of its structural organization and the degree of their manifestations directly depends on the severity of liver damage (the lightest changes were detected in animals with ethanol hepatitis, the maximum changes - in animals with liver cirrhosis) and motor activity of animals (in rats with low motor activity in all experimental groups the manifestations of structural disorders were less pronounced compared with ones in animals with high motor activity). On the background of ethanol myocarditis in rats a complex of nonspecific qualitative and quantitative changes, which are manifested by dyscirculatory changes in the microcirculatory bloodstream (hyperemia, stasis, sludge phenomenon) in combination with increased transudation, progressive edema and sclerotic changes in stroma, dystrophic and degenerative-destructive changes of cardiomyocytes, which leads to hypocontractility of cardiac muscle.

The scientific novelty of the obtained results. On the basis of a comprehensive study, it was first established pathogenetic features of heart damage in animals with high and low motor activity depending on the manifestations of

oxidative stress, the development of endogenous intoxication, inflammation, and dysregulation of the autonomic nervous system.

It was first found that acute ethanol hepatitis is accompanied by a severe increasing of the levels of lipid peroxidation products; and in rats with ethanol hepatosis, fibrosis, and cirrhosis of the liver, it was observed the significant increasing of the levels of oxynomodified proteins, which were predominant in rats with high motor activity. It was found for the first time, that liver damage, caused by ethanol in animals is accompanied by a compensatory increasing of antioxidant protection in both the homogenate of the heart and in the blood serum.

For the first time, an increase level of interleukin 1β under the conditions of ethanol hepatitis was found only in rats with low motor activity and with a decreased immune response in the development of hepatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver.

It was first detected that the degree of endogenous intoxication and the severity of multiorgan failure in ethanol-induced liver pathology depend on the motor activity of animals: in animals with high motor activity, in comparison to the rats with low motor activity, under the conditions of ethanol hepatitis the content of medium mass molecules in the blood is higher at $\lambda = 280$, in hepatosis – $\lambda = 254$, $\lambda = 260$, in fibrosis – at $\lambda = 238$, $\lambda = 260$, $\lambda = 280$, in cirrhosis – $\lambda = 254$.

The peculiarities of autonomic regulation of heart rhythm under the influence of ethanol and depending on motor activity of animals were first established. The sympathetic regulation of heart rate by humoral channels in rats with high motor activity and the tone of the parasympathetic part of the autonomic nervous system in all groups of animals were increased under the conditions of ethanol hepatitis. On the background of ethanol hepatosis, the sympathetic regulation of heart rate by humoral channels in all groups of rats and nerve channels in rats with high motor activity was decreased. Fibrosis and cirrhosis of the liver were accompanied by increasing of sympathetic impacts on the heart through humoral channels in rats with high motor activity, and decreasing of

parasympathetic regulation under the conditions of liver fibrosis in animals with low motor activity.

It was first established the compensatory changes of the central hemodynamics on the background of chronic ethanol damage, which were more significant in animals with low motor activity: in animals with ethanol hepatitis the peripheral resistance of vessels was decreased; in animals with fibrosis it was also observed the decreasing of peripheral resistance of vessels and venous outflow; in animals with cirrhosis, the intensity of pulse blood supply to the vessels was increased due to the blood output from the left ventricle.

It was first found that in animals with high motor activity, comparing with those with low motor activity, the morphological damage to the heart and liver was more significant.

The practical significance of the results. The conducted researches are of practical interest for modern cardiology, gastroenterology, hepatology, immunology and other branches of medicine. The results of the research supplement and clarify the scientific data on the pathogenetic features of cardiac and systemic disorders in ethanol liver damage, depending on the reactivity of the organism. Intensification of lipid and protein peroxidation, development of endotoxycosis, and inflammation are key factors that determine the severity of damage. The author's proof of the influence of individual reactivity of the organism in the pathogenesis of damage to the organism depending on the development of the pathological process in the liver is a theoretical basis for the search for individual methods of correction.

The materials of the dissertation are implemented into the practice of scientific researches and educational process at the departments of pathological physiology of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine and at the departments of clinical

pathophysiology, topographic anatomy and operative surgery of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education.

Key words: ethanol, hepatitis, hepatosis, liver fibrosis and cirrhosis, male rats, heart, oxidative stress, antioxidants, interleukins, central hemodynamics, autonomic regulation of the heart rhythm.

ЗМІСТ

	Ст.
Перелік умовних позначень	22
Вступ	25
Розділ 1 Пошкодження організму тварин при алкогольній хворобі печінки (огляд літератури)	32
1.1 Епідеміологія, етіологія, патогенез алкогольного пошкодження печінки	32
1.2 Механізми пошкодження серцево-судинної системи та внутрішніх органів при дії алкоголю	41
1.3 Поведінка тварин у тесті «відкрите поле»	48
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	53
2.1 Загальна характеристика експериментальної моделі	53
2.2 Біохімічні методи дослідження та їх обґрунтування	56
2.2.1 Дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові та гомогенаті серця тварин	56
2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи у гомогенаті серця та сироватці крові	58
2.2.3 Визначення ступеня ендогенної інтоксикації	61
2.2.4 Дослідження вмісту аміотрансфераз, лужної фосфатази, загального білка, глюкози	62
2.3 Дослідження рівня цитокінів	64
2.4 Визначення показників функціонального стану організму	64
2.5 Морфологічне та морфометричне дослідження серця і печінки	67
2.6 Статистичні методи дослідження	67
Розділ 3 Механізми пошкодження організму при розвитку етанолового гепатиту у тварин з різною руховою активністю	69

3.1	Зміни оксидативних процесів у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	69
3.2	Зміни показників антиоксидантної системи у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	76
3.3	Зміни біохімічних показників у крові щурів-самців з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	79
3.4	Зміни показників кардіоінтервалограм у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	85
3.5	Зміни показників центральної гемодинаміки у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	87
3.6	Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	90
3.7	Морфометричні зміни органів у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті	92
Розділ 4	Розвиток хронічного етанолового пошкодження печінки у тварин з різною руховою активністю	96
4.1	Зміни про-і антиоксидантів у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки	96
4.2	Зміни показників антиоксидантної системи у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки	106
4.3	Зміни біохімічних показників у крові щурів-самців з різною руховою активністю при пошкодженні печінки етанолом	110
4.4	Зміни показників кардіоінтервалограм у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки	119

4.5	Зміни показників кардіоінтервалограм у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки	123
4.6	Зміни показників кардіоінтервалограм у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки	126
4.7	Морфометричні зміни органів у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки	129
Розділ 5	Морфологічні особливості пошкодження серця при патології печінки, викликаній етанолом, у щурів з різною руховою активністю	134
5.1	Структурна організація серця і печінки щурів контрольних груп	134
5.2	Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні гепатиту	139
5.3	Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні гепатозу	144
5.4	Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні фіброзу	151
5.5	Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні цирозу печінки	155
Розділ 6	Аналіз і узагальнення отриманих результатів	162
	Висновки	179
	Список використаних джерел	182
	Додатки	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	–	аланінамінотрансфераза
АМо	–	амплітуда моди
АМФ	–	аденозинмонофосфат
АНС	–	автономна нервова система
АСТ	–	аспартатамінотрансфераза
АФО	–	активні форми кисню
АХП	–	алкогольна хвороба печінки
ВІР	–	вегетативний показник ритму
ВРА	–	тварини з високою руховою активністю
ГЕГ	–	гострий етаноловий гепатит
гом	–	гомогенат серця
ДК	–	дієнові кон'югати
ДКІ	–	дикротичний індекс
ЕГ	–	етаноловий гепатоз
ЕГз	–	етаноловий гепатоз
ЕФ	–	етаноловий фіброз
ЕЦ	–	етаноловий цироз
ІВР	–	індекс вегетативної рівноваги
ІІ	–	інтерлейкін
ІН	–	індекс напруження
ІРТ	–	інтегральна реографія тіла
КоА	–	коефіцієнт ароматичності
КоР	–	коефіцієнт розподілу
ЛФ	–	лужна фосфатаза
Мо	–	мода
МСМ	–	молекули середньої маси
НРА	–	тварини з низькою руховою активністю
ОМП	–	окисно модифіковані протеїни

ПАК	–	пероксидазна активність крові
ПАПР	–	показник адекватності процесів регуляції
ПНК _о	–	пептидно-нуклеїдний коефіцієнт
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
РДІ	–	реографічний діастолічний індекс
РСІ	–	реографічний систолічний індекс
сир	–	сироватка крові
СОД	–	супероксиддисмутазна активність
ТБК	–	тіобарбітурова кислота
ТБК-ап	–	ТБК-активні продукти
ТК	–	трієнові кон'югати
УО	–	ударний об'єм
ФНП- α	–	фактор некрозу пухлини альфа
ЦК	–	циркулюючі імунні комплекси
ЧД	–	частота дихання
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ШО	–	шиффові основи
ΔX	–	варіаційний розмах
NO	–	оксид нітрогену

ВСТУП

Актуальність теми. Надмірне вживання алкоголю є важливою соціальною проблемою, провідним фактором ризику смерті в Європі, так як може викликати більше 200 патологічних станів, у тому числі хронічні захворювання [1]. Найбільше страждає при цьому печінка, що спричинює розвиток алкогольної хвороби (АХП) з пошкодженням її від стеатозу до стеатогепатозу, фіброзу, цирозу і карциноми [2, 3, 4]. За поширеністю і соціальною значущістю етанолове пошкодження печінки посідає друге місце після захворювань її вірусної етіології [5]. За останні роки у літературі не має даних щодо поширеності АХП. У США з 2001-2002 до 2015-2016 років відсоток випадків на АХП відносно стабільний, але зросла кількість хворих з важкими ступенями фіброзу та цирозу печінки, гепатоцелюлярною карциномою [6, 7].

Вживання алкоголю у великих дозах і його шкідливий вплив на організм залежить від індивідуальної реактивності організму [8, 9]. Важливе значення мають стать [10], вік [11], генетичні схильність [12], етнічна належність [13], харчові фактори [14], психологічні особливості, дофамінергічна система [15, 16]. Оскільки стресові умови життя, рухова активність у дитячому і підлітковому віці є важливими у формуванні алкогольної залежності в дорослих, доцільним є вивчати їх вплив на розвиток АХП і пов'язаних з нею захворювань [14]. Сьогодні все більше зростає необхідність вивчення особливостей перебігу захворювань при різній стрес-реактивності у зв'язку з пандемією COVID-19, інформаційними перенавантаженнями, конфліктними ситуаціями, втратою роботи [17].

До основних причин смертності через надмірне вживання алкоголю, крім АХП, відносяться захворювання серцево-судинної системи, різні види раку [18, 19]. Так, провідними причинами смерті й скорочення життя жителів України через вживання алкоголю у 2015 році алкогольна кардіоміопатія у 34,7 %, алкогольна хвороба печінки у 17,9 %

[20]. Серед захворювань серцево-судинної системи, що спричинені зловживанням алкоголю, виділяють артеріальну гіпертензію, аритмії, алкогольну кардіоміопатію з розвитком застійної серцевої недостатності, геморагічний і ішемічний інсульт, систолічну і діастолічну дисфункцію серця [21, 22, 23]. Провідними механізмами, що лежать в основі пошкодження печінки і серця при дії етанолу, є оксидативний стрес [24], активація нейрогуморальних систем, зменшення синтезу і прискорення деградації протеїнів, запалення [25], порушення системи гемостазу [26].

Тому з'ясування особливостей впливу етанолу на організм осіб з різною реактивністю, зокрема руховою активністю, є актуальним завданням, вирішення якого допомогло б у виборі адекватних методів профілактики та лікування.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України на тему «Системні та органні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ держреєстрації 0116 U003390). Автор є співвиконавцем цієї теми.

Мета дослідження: з'ясувати механізми пошкодження серця щурів з високою і низькою руховою активністю при патології печінки, викликаній етанолом.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати особливості оксидативних механізмів, зміни інтерлейкінів на стадії розвитку етанолового гепатиту у щурів з різною руховою активністю на стадії розвитку етанолового гепатиту.

2. Дослідити особливості оксидативних механізмів, зміни інтерлейкінів, важкості інтоксикації на стадії розвитку етанолового гепатиту у щурів з різною руховою активністю на стадії розвитку етанолового гепатозу.

3. Визначити особливості оксидативних механізмів, інтерлейкінів, важкості інтоксикації на стадії розвитку етанолового гепатиту у щурів з різною руховою активністю на стадії розвитку етанолового фіброзу та цирозу печінки.

4. З'ясувати особливості регуляції серцевим ритмом з боку автономної нервової системи на різних стадіях пошкодження печінки етанолом у щурів з різною високою і низькою руховою активністю.

5. Встановити особливості центральної гемодинаміки та ремоделювання серця на різних стадіях пошкодження печінки етанолом у щурів з різною високою і низькою руховою активністю.

6. Виявити морфологічні особливості пошкодження печінки і міокарда щурів з різною руховою активністю при гепатиті, стеатогепатозі, фіброзі та цирозі печінки, викликаних етанолом.

Об'єкт дослідження: механізми пошкодження організму при етаноловому пошкодженні печінки в особин з різною реактивністю.

Предмет дослідження: особливості процесів окисної модифікації протеїнів, ліпопероксидації та стану антиоксидантної системи, цитокінового вмісту, ендогенної інтоксикації, функціональних і морфологічних змін серця за умов пошкодження печінки етанолом залежно від рухової активності.

Методи дослідження: експериментальні – для визначення рухової активності, для моделювання гострого етанолового гепатиту, етанолового гепатозу, фіброзу та цирозу; біохімічні – для визначення вмісту продуктів ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту в серці та крові, ступеня ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси; імунологічні – для оцінки цитокінового профілю; морфологічні – для аналізу структурних пошкоджень печінки і серця; електрофізіологічні – для оцінки центральної гемодинаміки, автономної регуляції серця; математико-статистичні – для статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного дослідження вперше встановлено патогенетичні особливості розвитку

пошкодження серця у тварин з високою і низькою руховою активністю залежно від проявів оксидативного стресу, розвитку ендогенної інтоксикації, запалення, порушення регуляції з боку автономної нервової системи.

Уперше встановлено, що гострий етаноловий гепатит супроводжується більшим зростанням продуктів пероксидного окиснення ліпідів; а при етаноловому гепатозі, фіброзі та цирозі печінки більше зростають оксиномодифіковані протеїни, які достовірно переважають у щурів з високою руховою активністю. Уперше виявлено, що пошкодження печінки етанолом у тварин супроводжується компенсаторним зростанням антиоксидантного захисту як у гомогенаті серця, так і сироватці крові.

Уперше встановлено зростання інтерлейкіну 1β при етаноловому гепатиті тільки у щурів з низькою руховою активністю та зменшення імунної відповіді при розвитку гепатозу, фіброзу і цирозу печінки.

Уперше встановлено, що ступінь ендогенної інтоксикації та тяжкість розвитку поліорганної недостатності при патології печінки, викликаній етанолом, залежить від рухової активності тварин: у тварин з високою руховою активністю, порівняно з низькою, при гепатиті вміст у крові молекул середньої маси більше при $\lambda=280$, при гепатозі – $\lambda=254$, $\lambda=260$, при фіброзі – при $\lambda=238$, $\lambda=260$, $\lambda=280$, при цирозі – $\lambda=254$.

Уперше встановлено особливості вегетативної регуляції серцевим ритмом при етаноловому пошкодженні залежно від рухової активності. При гепатиті збільшується симпатична регуляція серцевим ритмом гуморальними каналами у щурів з високою руховою активністю і тонус парасимпатичного відділу автономної нервової системи в усіх щурів. При гепатозі знижується симпатична регуляція серцевим ритмом гуморальними каналами в усіх щурів і нервовими каналами у щурів з високою руховою активністю. Фіброз і цироз печінки супроводилися підвищенням симпатичних впливів на серце гуморальними каналами у щурів з високою руховою активністю, зниженням парасимпатичної регуляції при фіброзі у тварин з низькою руховою активністю.

Уперше встановлено компенсаторні зміни центральної гемодинаміки при хронічному етаноловому пошкодженні, які більш виражені у тварин з низькою руховою активністю: при гепатозі зменшується периферичний опір судин, при фіброзі також зменшується периферійний опір судин, венозний відтік, при цирозі зростає інтенсивність пульсового кровонаповнення судин за рахунок викиду крові з лівого шлуночка.

Уперше встановлено, що у тварин з високою руховою активністю, порівняно з низькою, морфологічне пошкодження серця і печінки є більшим.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження становлять практичний інтерес для сучасної кардіології, гастроентерології, гепатології, імунології та інших галузей медицини. Результати досліджень доповнюють та уточнюють наукові дані щодо патогенетичних особливостей кардіологічних і системних порушень при пошкодженні печінки етанолом у залежності від реактивності організму. Посилення процесів ліпідної і протеїнової пероксидації, розвиток ендотоксикозу, запалення є ключовими факторами, які визначають тяжкість пошкодження. Доведення автором впливу індивідуальної реактивності організму у патогенезі пошкодження організму в залежності від розвитку патологічного процесу в печінці, є теоретичним підґрунтям для пошуку індивідуальних методів корекції.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Дисертантом особисто проведено

патентно-інформаційний пошук, аналіз науково-медичної інформації за темою дисертаційної роботи, самостійно здійснено виконання лабораторних досліджень, статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, які оформлені у розділах дисертації. Разом із науковим керівником, д.мед.н., проф. О. В. Денефіль розроблена програма, визначені мета і завдання дослідження, методичні підходи до проведення досліджень, сформульовані висновки.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал власних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка тексту праць до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на VIII Міжнародній науковій конференції «Психологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Київ, 2017), XXII міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2018), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми довкілля та здоров'я людини в умовах екологічних і соціальних змін у Європі та в Україні» (Тернопіль, 2018), підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології» та секції «Фундаментальні аспекти медицини» XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Тернопіль, 2018), 88 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2019), XX з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченій 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (Київ, 2019), підсумковій LXII науково-практичній конференції, присвяченій 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського «Здобутки клінічної

та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2019), VII Науковому симпозіумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (Тернопіль, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології» (Івано-Франківськ, 2019), 89 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2020), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (Тернопіль, 2020), VIII національному конгресі патофізіологів України. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (Одеса, 2020), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 25 наукових працях, у тому числі 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у закордонному іноземному періодичному виданні країни, яка входять у Євросоюз, та 15 – у матеріалах наукових конференцій, 4 патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 229 сторінках друкованого тексту, з яких 140 сторінок займає основний зміст, і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, 315 джерел літератури (з них 116 кирилицею та 199 латиницею) і додатків. Текст ілюстрований 38 таблицями і 30 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПОШКОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ ТВАРИН ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, етіологія, патогенез алкогольного пошкодження печінки

Алкогольна хвороба печінки (АХП) об'єднує клінічно-морфологічні патологічні процеси пошкодження паренхіми печінки, які виникають при зловживанні алкоголем. Вони включають стеатоз, алкогольний гепатит або стеатогепатит та наступні послідовні стадії розвитку хвороби, тобто фіброз і цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному [27, 28, 29]. При цьому негативне значення має не вид напою, а кількість спожитого етанолу [30, 31], швидкість його споживання [32], тривалість алкоголізації [33], генетична схильність [34], підвищена маса тіла та ожиріння [35, 36, 37], жіноча стать [38]. Токсичні властивості етанолу завжди перевищують його позитивний ефект на організм людини [39]. Тому й виникає пошкодження організму з розвитком АХП, яка зустрічається у людей у всьому світі [40]. Безпечної дози вживання алкоголю не існує, а гепатотоксичною прийнято вважати кількість алкоголю для чоловіків 40-80 г, для жінок 20 г етилового спирту за добу [41]. Причому відомо, що 10 г чистого спирту міститься в 25 грамах горілки, у 100 грамах 9–11 % сухого вина, або 200 грамах 3–5 % пива [42].

Розвитку АХП сприяють такі фактори:

1. Стать. Відомо, що у жінок менша активність алкогольдегідрогенази, що зумовлює більшу чутливість до токсичної дії алкоголю. Вагому роль відіграють естроген-зв'язуючі рецептори, транскрипційних регуляторів печінкових СВ1 рецепторів, які керують алкоголь-індукованим оксидативним стресом, що розвивається як наслідок індукції мікросомальної монооксигенази CYP2E1 [43].

2. Генетичний поліморфізм ензимів, які беруть участь у метаболізмі етанолу, зокрема ризик розвитку АХП вищий у людей з високою активністю алкогольдегідрогенази і низькою активністю ацетальдегіддигідрогенази [44].

3. Харчування. Етанол спричинює порушення кишкової абсорбції і депонування поживних речовин. Маючи високу калорійність, призводить до зниження апетиту. Унаслідок цього виникає хронічний дефіцит протеїнів, вітамінів і мінералів [45], хоча й повноцінне харчування не попереджує розвиток АХП.

4. Інфікування гепатотропними вірусами гепатитів В і С, яке часто буває у осіб, які зловживають алкоголем, сприяє прогресуванню АХП [46].

5. Зростання токсичності ксенобіотиків. Зловживання алкоголем посилює токсичну дію медикаментів, зокрема антибіотиків, протигрибкових, протитуберкульозних засобів, стероїдів, естрогенів, нестероїдних протизапальних засобів, анестетиків, антидепресантів [47, 48].

У віці 15–49 років майже 10 % смертей у всьому світі припадає на наслідки, спричинені вживанням алкоголю у 2016 році [49], хоча ще у 2012 році алкоголь був причиною смерті 5,9 % смертей у світі [50]. АБХ розвивається у 60-100 % осіб, які зловживають алкоголем і майже у кожного хворого на алкоголізм [51].

Метаболізм етанолу в організмі та механізм впливу його вивчений давно. Етанол метаболізується, в основному, за двома шляхами – окиснювальним (головним чином у печінці) і не окиснювальним (який реалізується, зокрема, у тканинах) [52]. Розміри молекули етанолу невеликі, а наявність гідроксильної групи робить її добре розчинною у воді та ліпідах, допомагає вільному руху у клітині організму. Всмоктування етанолу починається в порожнині рота, 20 % дози всмоктується в шлунку, а переважна більшість – у тонкому кишечнику [53]. У шлунку відбувається пресистемний метаболізм етанолу за участю алкогольдегідрогенази. Зокрема, відомо, що її активність у жінок удвічі менша, ніж у чоловіків [38]. Після всмоктування етанол проходить через печінку, де в основному

метаболізується. Розподіл етанолу в органах і тканинах прямо пропорційний вмісту в них води і зворотно пропорційний вмісту ліпідів, тому вміст етанолу в крові вищий, ніж в інших тканинах [54]. Він легко долає гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри [54, 55]. При вживанні алкоголю в дозі 1 г / кг ацетальдегід можна визначити в крові ще навіть протягом трьох годин [56].

Системна біотрансформація етанолу має характер реакції токсифікації, коли утворюються метаболіти, токсичніші за вихідну речовину [53]. У печінці метаболізується 90-98 % дози етанолу. Основний шлях його окиснення за допомогою цитозольної алкогільдегідрогенази до ацетальдегіду, який далі окиснюється альдегіддегідрогеназою у цитозолі та мітохондріях до ацетату, який утилізується в циклі Кребса [57]. Обидві дегідрогенази розщеплюють етанол зі швидкістю 7-10 г/год з використанням НАД⁺. Існує генетичний поліморфізм алкогільдегідрогенази та алкогільдегідрогенази, що зумовлює появу атипових реакцій на алкоголь [58, 59, 60]. Окиснення етанолу в печінці під впливом АДГ не залежить від його концентрації.

Другим основним за значенням шляхом метаболізму алкоголю є окиснення етанолу в ендоплазматичному ретикулумі мікросом за участю цитохрому Р-450 – мікросомальна етанол-окиснювальна система [57]. Вона включає ензим цитохром Р450 – СYP2E1 і потребує використання нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфату. Цей шлях «включається», коли рівень етанолу в плазмі крові становить 1 ‰ і також призводить до утворення ацетальдегіду [61]. Метаболізм етанолу в мікросомальній етанол-окиснювальній системі індукується у хронічних алкоголіків, тому, можливо, підвищення його метаболізму, зумовлює появу метаболічної толерантності алкоголіків до етанолу, сприяючи потягу до алкоголю. Активність СYP2E1 також є важливою в метаболізмі ксенобіотиків [57]. Підвищений рівень експресії цього ензиму може мати вплив на вироблення токсичних метаболітів, що сприяє індукованому етанолом пошкодженню печінки [62, 63, 64].

Третій шлях утилізації етанолу – окислення пероксид-каталазнаю системою мікросом гепатоцитів. Таким шляхом утилізації утворюється ацетальдегід, ендопероксидази та відновлюється НАДФН. Активація його шляху пропорційна концентрації алкоголю в тканинах і в окремих випадках може сягати 50 % порівняно зі звичайним внеском – 1-10 % [55, 65, 66, 67]. Ацетальдегід викликає психотропні ефекти, але завдяки високій активності альдегіддегідрогенази проникнення цього метаболіту до головного мозку обмежене, і можливо ацетальдегід утворюється безпосередньо в мозку [68, 69]. Існує також спряження між метаболізмом етанолу та дофаміну [70].

У літературі є дані про неокислювальний шлях перетворення етанолу, з утворенням етилових ефірів жирних кислот. Він відбувається в печінці і підшлунковій залозі, які дуже чутливі до токсичного впливу алкоголю. Також завдяки каталазній активності можливий метаболізм етанолу в пероксисомах і окиснення його таким шляхом залежить від концентрації в тканинах [63]. Виявлено, що швидкість розподілу в рідких середовищах організму та елімінації залежить прямо пропорційно швидкості кровотоку [39, 53, 57].

Відомо, що на метаболізм і елімінацію етанолу впливають гормони і ліки. Так, прискорюють метаболізм фруктоза, глюкоза, фуросемід, натрію гідрокарбонат, тироксин, естрогени, кофеїн, етимізол, аскорбінова кислота, інсулін, адреналін. Уповільнюють метаболізм та елімінацію етанолу речовини, які зменшують основний обмін, тобто тіосечовина, похідні 8-оксихіноліну та пірозолону. Ліки, що впливають на тонус і моторику шлунково-кишкового тракту, змінюють час перебування етанолу в шлунку та кишечнику, модифікуючи його абсорбцію [53].

Поліморфізми алкогольдегідрогенази та альдегіддегідрогенази впливають на пікові рівні ацетальдегіду крові та потяг до алкоголю, впливають на алкогольну залежність [71]. Також певні протеїни можуть утворювати комплекси з ацетальдегідом. До них належать протеїни мембран еритроцитів, ліпопротеїни, гемоглобін, альбумін, колаген, тубулін і цитохроми, у тому

числі CYP2E1 [72]. Понад 15 % циркулюючого у крові ацетальдегіду зв'язується з гемоглобіном, утворюючи стабільну сполуку з напівперіодом розпаду 5,5 днів, що може призвести до зниження здатності зв'язувати і транспортувати кисень, до розвитку гіпоксії [73, 74]. При хронічному вживанні алкоголю спостерігається мієлосупресія, помірна анемія, зниження кількості лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів [75], перехід на мегалобластичний тип еритропоезу внаслідок дефіциту ціанокобаламіну та фолієвої кислоти [74, 76, 77].

Не окиснювальний метаболізм етанолу займає незначне місце. Він призводить до утворення етилових ефірів жирних кислот і фосфатидилетанолу. Дані метаболіти можуть накопичуватися в печінці, порушувати сигнальні шляхи в клітинах [78]. При високих дозах етанолу в крові включається не окиснювальний шлях метаболізму з залученням фосфоліпази D, яка перетворює фосфатидилхолін у фосфатидну кислоту, а потім у фосфатидилетанол [79]. Фосфатидил-етанол погано метаболізується, і може запобігати утворенню фосфатидної кислоти, пригнічувати клітинну сигналізацію [79].

Одним з факторів, що має основне значення у пошкодженні клітин організму етанолом є надмірне утворення вільних радикалів та окисний стрес. Метаболізм алкоголю за допомогою CYP2E1 спричиняє генерацію активних форм кисню (АФО), що включають гідроксиетил, супероксиданіон і гідроксильні радикали. Вони нестабільні, недовго циркулюють в тканинах, але активно взаємодіють з молекулами клітин [52]. Активні радикали виробляються мітохондріями, ендоплазматичним ретикуломом, клітинами Купфера і утворюють швидко активні метаболіти, що сприяють окислювальному стресу в гепатоцитах [72]. Також ацетальдегід, основний метаболіт етанолу, має потужний гепатотоксичний вплив. Відомо, що при індукованому ацетальдегідом пошкодженні печінки відбувається виснаження глутатіону, зростає токсичність АФО та ліпідна пероксидація [72, 80, 81, 82]. Не тільки надмірне утворення АФО мітохондріальним

ланцюгом перенесення електронів, етанол-індукованим CYP2E1 і активованими фагоцитами, але й погіршення антиоксидантного захисту відіграють вагомую роль у пошкодженні [83]. При цьому можуть зазнавати пошкодження ДНК, ліпіди і протеїни [84].

При довготривалому споживанні алкоголю відбувається зменшення вмісту полієнових кислот, компенсаторно зростають насичені жирні кислоти. Зниження вмісту поліненасичених жирних кислот супроводжується збільшенням утворення дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, оксиду нітрогену, зниженням вмісту відновленого глутатіону [85, 86, 87], глутатіонпероксидазної, супероксиддисмутазної, каталазної, ксантинооксидазної активностей [87, 88]. Також ефективним генератором перекису водню є CYP2E1 [89].

Окиснювальний стрес викликає розвиток запалення в організмі, тому вживання алкоголю може призводити до підвищення рівня цитокінів-промоторів запалення в тканинах організму, із зростанням рівнів фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) [90, 91].

Порушення співвідношення НАДН/НАД⁺, яке виникає при метаболізмі етанолу, збільшує швидкість синтезу й етерифікації жирних кислот, сприяє зниженню β -окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях. Ця зміна окиснювально-відновного стану сприяє порушенню нормальному метаболізму вуглеводів, призводячи до порушення доставки АТФ у клітини [92].

Впливаючи на пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), етанол викликає в різних органах порушення метаболізму ліпідів, розвиток гіперліпідемії [93], збільшення холестерину, вільних жирних кислот, фосфоліпідів, тригліцеридів [94, 95], зниження вмісту нейтральних ліпідів (етерифікованого холестерину, тріацилгліцеролів), загального вмісту фосфоліпідів за рахунок фракцій фосфатидилінозиту, фосфатидилсерину, фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну, зростання вільного холестерину, діацилгліцерину, тріацилгліцерину [96]. Етанол порушує

метаболізм, структуру та функції нуклеїнових кислот і протеїнів безпосередньо й через свої метаболіти. АФО, що утворюються при окисненні етанолу, є основним джерелом пошкодження ДНК, викликаючи розриви ланцюгів, видалення та модифікації органічних основ нуклеотидів [83].

Етанол впливає на метаболізм низькомолекулярних біорегуляторів. Зокрема, споживання алкоголю може стимулювати експресію оксиду нітрогену (NO) і синтази оксиду нітрогену у різних тканинах [97]. Гіперпродукція NO веде до утворення пероксинітриту. NO реагує з CO₂, утворюючи діоксид нітрогену, який має меншу активність, але може проникати на більшу відстань. Пероксинітрит здатен модифікувати протеїни з тільними групами, генеруючи нітрозотіоли, що порушують взаємодію протеїнів з металами, викликаючи утворення інших вільних радикалів [98]. Компенсаторно, щоб зменшити дисбаланс метаболічних процесів, клітини використовуючи позаклітинну сигналізацію, яка визначається факторами росту, гормонами або цитокінами [86].

Усі ці механізми можуть додатково викликати складні патологічні реакції, які сприяють пошкодженню печінки: запалення, різні типи загибелі клітин (переважно апоптоз та некроз), стеатоз, фіброгенез, дегенерацію печінки [99, 100].

Накопичення вільних радикалів активує процеси ПОЛ мембран, сприяє порушенню структури ліпідного шару [101], розвитку оксидативного стресу як при малих, так і великих дозах вживання алкоголю [80]. При постійному вживанні алкоголю спочатку основним джерелом енергії для гепатоцитів є окиснення ацетил-КоА у циклі Кребса [57], у цитоплазмі синтезуються жирні кислоти і триацилгліцероли, розвивається гіпертриацилгліцеролемія. З часом зменшується синтез фосфоліпідів і протеїнів, виникає накопичення триацилгліцеролів з розвитком стеатогепатозу [102, 103]. При інтоксикації етанолом розвивається метаболічний ацидоз у зв'язку із збільшенням синтезу кетонових тіл, підвищенням концентрації лактату та ацетооцтової кислоти [57, 100], зменшується окиснення жирних кислот і перетворення вуглеводів у

ліпіди, збільшується кількість триацилгліцеролів, виникає жирова інфільтрація та розвиток недостатності печінки [63, 104, 105]. Порушується енергозабезпечення через збільшення утворення аміаку, який бере на себе з циклу Кребса 2-оксиглутарат, з виникненням дефіциту сукцинату. Ацетальдегід також може безпосередньо взаємодіяти із структурними та функціональними протеїнами, їх аміно- і сульфгідрильними групами [106], викликаючи порушення структурної організації та функціональної активності ендотелію судин [81, 107].

При тривалому вживанні алкоголю порушується протеїнсинтезуюча функція печінки, із зниженням альбумінів, глобулінів, факторів зсідання крові, порушенням репаративних процесів, розвитком дистрофії [108, 109, 110], жирової дистрофії печінки, що супроводжується запаленням, апоптозом, фіброзом і цирозом [63, 104, 111, 112].

При зловживанні алкоголем гепатоцити починають використовувати як субстрат енергообміну етанол. При цьому зупиняються процеси окиснення жирних кислот, які є в нормі джерелом енергії, і вони накопичуються в клітині, розвивається жирова дистрофія. Алкоголь також стимулює вироблення колагену, що веде до фіброзу в портальних трактах і / або термінальних венулах. Також нейтралізація алкоголю призводить до значної витрати кисню в печінці і розвитку гіпоксії гепатоцитів і їх некрозу, розростання сполучної тканини, оскільки кровотік залишається стабільним, що ще більше поглиблює гіпоксію. Крім того, порушення нуклеїнового обміну стимулює синтез і накопичення алкогольного гіаліну, який обумовлює розвиток аутоімунних реакцій, в тому числі гіперпродукцію протизапальних цитокінів, що створює додаткове навантаження на імунну систему [113]. Ацетальдегід викликає гальмування альдегіддегідрогенази за конкурентним типом, сприяє збільшенню кількості біогенних альдегідів, а також він вступає у контакт із катехоламінами і серотоніном з утворенням тетрагідроізохолінів і карболінів. Володіючи потужною мембранотропною дією, етанол і його метаболіти призводять до різкого підвищення

проникності мікроциркуляторного русла, виражених порушень обміну протеїнів, ліпідів, вуглеводів, ендокринологічних та імунологічних порушень. При системному характері ураження, внаслідок хронічної етанолової інтоксикації на певному етапі домінує патологія одного з органів-мішеней, хоча можливі також поєднання ушкоджень, причому їх тяжкість не завжди корелює зі стадією хронічного алкоголізму [114].

До неспецифічних біомаркерів алкогольної інтоксикації відносять показники активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гама-глутамилтрансферази [115], вміст молекул середньої маси [116]. Позитивним при їх визначенні є те, що їх зміни зберігаються ще 3–6 тижнів після припинення вживання алкоголю, але вони є неспецифічними [106]. Відомо, що комбінації поліморфізмів у генах, що кодують ферменти, які метаболізують алкоголь, включаючи різні алелі алкогольдегідрогенази та цитохрому P450, збільшують сприйнятливність до розвитку захворювань печінки через накопичення ацетальдегіду в організмі [117] і можуть слугувати маркерами розвитку хвороби.

Для вивчення патології організму, зумовленої алкоголем, використовують різноманітні експериментальні моделі, які дещо можуть відрізнитися в механізмах пошкодження від клінічних випадків. У більшості моделей тварин, які включають хронічне вживання алкоголю, розвивається стеатоз, але спостерігається низька або незначна інфільтрація нейтрофілів, тоді як печінкова нейтрофільна інфільтрація є відмінною рисою алкогольного стеатогепатиту у пацієнтів [118, 119]. Розвиток стеатозу печінки із значним підвищенням АЛТ і АСТ відмічено при коротких 10-денних курсах дії етанолу [120, 121], тоді як довготривале 12-тижневе його вживання, або пиття на фоні голодування, спричинює розвиток стеатогепатиту [122]. Використовують розведення етанолу фізіологічним розчином, водою для ін'єкцій, цукрозою або глюкозою, одночасне застосування з токсичними сполуками [123, 124, 125, 126]. У залежності від дози етанолу та тривалості споживання виникає різна ступінь важкості патології печінки [127].

1.2 Механізми пошкодження серцево-судинної системи та внутрішніх органів при дії алкоголю

Алкоголь викликає не тільки пошкодження печінки, але й інших органів [128, 129, 130]. Другою за частотою і важкістю впливу є серцево-судинна система [20, 21, 131, 132, 133].

При щоденному вживанні більше трьох доз алкоголю зростає ризик розвитку усіх захворювань, у тому числі серцево-судинних. Ризики останніх включають: алкогольну кардіоміопатію, системну гіпертензію, передсердні аритмії, геморагічний інсульт. Правда, на сьогодні знизилася захворюваність та смертність серед людей з середньою тяжкістю, в основному через зниження ризику розвитку ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту та серцевої недостатності [134]. Також розвивається патологія периферичних артерій [135].

Серед механізмів впливу алкоголю на розвиток артеріальної гіпертензії виділяють наступні. Найперше, це зміни, що призводять до утворення тромбів у судинах (через пошкодження ендотеліоцитів, порушенні їх функціонування та впливі на них оксиду нітрогену), порушення функціонування артеріол (через міогенні механізми та зміни чутливості барорецепторів), дисбаланс гормонів, які відповідають за обмін рідини в організмі (через ренін–ангіотензин–альдостеронову систему). Також алкоголь впливає на внутрішньоклітинний вміст кальцію, барорефлекторну чутливість, частоту серцевих скорочень, тонус симпатичної нервової системи [136]. Виявлено дозозалежний, двофазний вплив алкоголю на здатність ендотелію генерувати оксид нітрогену. Зокрема, низькі та помірні дози алкоголю покращують функцію ендотелію, а великі – мають протилежну дію [137, 138]. Перші збільшують вироблення оксиду нітрогену та ендогенну експресію синтази оксиду нітрогену в ендотеліальних клітинах [139, 140], тим самим виявляючи протекторну роль. Щоденні великі дози етанолу пов'язані зі зниженням експресії ендотеліальної синтази оксиду нітрогену,

збільшенням вивільнення ендотеліальних судинозвужувальних простаноїдів, більшою чутливістю артеріол до фенілефрину [141]. Розвиток оксидантного стресу в судинній стінці також є одним із важливих факторів пошкодження. Алкоголь в даному випадку може збільшити генерацію АФО, призвести до зменшення антиоксидантів, а також може підвищити рівень коферментів зменшити кількість нікотинамід аденіндинуклеотид фосфату, що спричинює збільшення утворення АФО і зниження активності ендотеліальної синтази оксиду нітрогену [142].

Також проводиться багато епідеміологічних досліджень була проведена для оцінки зв'язку між вживанням алкоголю і загальну частоту та поширеність інсульту. У людей, які вживали 60 г / добу ризик розвитку геморагічного інсульту та смертності в півтора рази більший, порівняно з непитущими [143]. При вживанні від 0 до 20 г / день, порівняно з непитущими, пов'язані зі зниженим загальним ризиком інсульту та смертності від інсульту. Однак, рівень алкоголю > 30 г / день, і > 45 г / день пов'язані з підвищеним ризиком розвитку інсульту [144].

Також у людей при надмірному вживанні алкоголю зростає ризик розвитку серцевої недостатності. Порівняно з непитущими, ризик серцевої недостатності найбільший у тих, хто вживає понад 21 дозу на тиждень, проміжний рівень у тих, хто вживає 3 або 14 доз на тиждень, і мінімальний для тих хто вживає 7 і 10 доз [145]. Інші вчені встановили підвищений рівень смертності у літніх людей серед тих, хто вживає ≥ 5 доз на день (або ≥ 35 доз на тиждень) [146]. При щоденному вживанні вина у людей літнього віку знижується фракція викиду крові, але рідке вживання 1-2 доз алкоголю не впливало на прогресування серцево-судинної недостатності. Правда споживання вина не впливало на летальність, попереджувало депресію, сприяло зменшенню рівнів циркулюючих маркерів запалення, таких як С-термінальний проендотелін-1 та пантрексин-3 [147].

Багато дослідники встановили, що вживання алкоголю збільшує рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, концентрацію ліпопротеїнів

високої щільності, аполіпропротеїн А-I та субфракції ліпопротеїнів високої щільності. При низькому вживанні алкоголю у людей знижений рівень тригліцеридів і холестеролу ліпопротеїнів низької щільності і підвищений рівень ліпопротеїнів високої щільності, зокрема підфракції 2-с. Дослідники виявили нелінійний ефект вживання алкоголю на її рівень [148, 149].

Відмічено вплив алкоголю на систему зсідання крові. Зокрема, його вживання зменшує вміст фібриногену, який є фактором ризику серцево-судинної патології, виконуючи прозапальну функцію [150, 151]. Жінки, які споживають 30–45 г алкоголю / день (2–3 дози) протягом місяця в 14 раз мали менший рівень фібриногену [150]. Алкоголь у великих дозах, крім зростання генерації АФО, зменшує рівень антиоксидантів, підсилюючи розвиток оксидативного стресу [152, 153].

Гострий вплив алкоголю на міокард включає ослаблення скоротливості міокарда в дозах від 80 мг% до 250 мг%, у результаті чого розвивається фібриляція передсердь (коефіцієнт шансів становить 1,17) і зростає ризик раптової смерті [154, 155]. Порушення в структурі серця і аритмії, які розвиваються при щотижневому вживанні алкоголю, виражені незначно, але частіші у жінок [156]. Крім того за прогнозами вчених США очікується зростання таких хворих більше, ніж удвічі з 2014 р. до 2060 р. [157], що зумовлено зростанням споживання алкоголю [158]. Механізм його дії зумовлений дезорганізацією структури саркомерів, фрагментацією та дезорієнтацією міофібрил, значним пригніченням саркомерогенезу, зниженням вмісту міофібрил, що асоційовано з деструкцією мітохондрій [159]. Електронна мікроскопія міокарда шлуночків показала, що етанол впливає майже на всі зони міокарда, призводячи до затримки формування міофібрилярного апарату з порушенням цілісності та орієнтації його структур; спричиняє деструктивні зміни у інтрамуральній зоні [160]. Не дивлячись на значну кількість статей про корисний вплив малих доз алкоголю на серцево-судинну систему є дані, які ставлять їх під сумнів [161], оскільки проведені на малій вибірці людей, немає розподілу за віком і

статтю, що потребує meta-аналізу. Також є дані, що не етанол, а поліфеноли та феноли, що містяться у вині та меншій мірі у пиві, мають протекторний вплив на серцево-судинну захворюваність. Саме вони мають антиоксидантну, протизапальну дію на організм, впливають на ліпідний профіль [162].

У 23–40 % осіб, які тривало вживають алкоголь у великих дозах, може розвинути алкогільна кардіоміопатія, яка характеризується змінами у лівому шлуночку серця, а саме дилатацією, нормальною або зменшеною товщиною його стінки, збільшенням маси, зменшенням фракції викиду [153]. Очевидно це зумовлено зменшенням або припиненням синтезу протеїнів у серці, що й зумовлює швидку летальність пацієнтів з алкогільною кардіоміопатією. Порушення не піддаються лікуванню бета-блокаторами і дігосином. Специфічних імуногістохімічних або імунологічних біомаркерів для діагностики алкогільної кардіоміопатії не існує, а діагноз виставляється на основі тривалого зловживання алкогільм без розвитку серцевої недостатності або виникнення запалення – міокардиту. Тривалість і доза алкогілью, що спричинює розвиток кардіоміопатії залишається не встановленою, і є індивідуальною [153, 163]. У літературі є дані, що на початку розвитку алкогільної кардіоміопатії маса міокарда лівого шлуночка збільшується, але помірно стончується міжшлуночкова перегородка і задня стінка лівого шлуночка [164, 165, 166]. Інші автори вказують на початкових стадіях розвитку безсимптомної алкогільної кардіоміопатії зростає маса міокарда лівого шлуночка і спостерігається його гіпертрофія [167, 168, 169].

Guzzo-Merello G. і співавт. [163] вказують, що серед 282 пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією у 33 % розвивається алкогільна кардіоміопатія. Автори відмічають, що пацієнти з алкогільною кардіоміопатією можуть мати діастолічну або систолічну дисфункцію лівого шлуночка та можуть бути з чи без симптомів серцевої недостатності.

Механізми, що сприяють розвитку алкогільної кардіоміопатії, включають окислювальний стрес, апоптоз, порушення міохондріальної

біоенергетики, оксидативний стрес, порушення обміну і транспорту ліпідів, прискорений розпад протеїнів, що сприяє змінам кардіоміоцитів, порушенню клітинної функції, дисфункції саркоплазматичного ретикулу, змінам внутрішньоклітинного кальцію, руйнуванню кардіоміоцитів, змінам в регуляції аденозинтрифосфатази міозину, накопичення жирних кислот у внутрішньоклітинних органелах, зниження чутливості міофібрил до Ca^{2+} , активація симпатoadреналової та реніангіотензинової системи, порушення обміну електролітів (зниження рівня магнію, калію, фосфору) [153, 170, 171]. Є дані, що при гострому пошкодженні кардіоміоцитів етанолом у крові зростає рівень катехоламінів [172]. Хронічне вживання алкоголю призводить до зниження щільності β_1 -адренорецепторів серця та зростання щільності β_3 -адренорецепторів [173]. Підвищення кількості останніх спричинює аномальну реакцію на катехоламіни: погіршується релаксація кардіоміоцитів лівого шлуночка, знижується його скоротливість, погіршуючи цим кальцієвий обмін.

Оскільки при алкогольній кардіоміопатії розвивається оксидативний стрес у серці, то важливе значення має зниження рівня антиоксидантів, зокрема, системи глутатіону, каталази, супероксиддисмутази [117, 174, 175, 176]. Також застосування супероксиддисмутази, скавенджера АФО, у мишей, яким давали 2 місяці етанол, зменшує нітративне пошкодження, накопичення 3-нітротирозину, маркера пошкодження клітин і запалення. Також зменшує рівень індукованого етанолом колагену і фібронектину, апоптотичну загибель кардіоміоцитів, впливає на ремоделювання серцевого м'яза [175]. Важливу роль у розвитку оксидативного стресу у розвитку алкогольної кардіоміопатії відіграє апоптоз, зокрема відмічено збільшення експресії протеїнів BAX і BCL-2 у людей, які тривало вживають алкоголь [177, 178].

Відмічено розвиток дисфункції мітохондрій з порушенням енергетичного метаболізму. Такі мітохондрії можуть самі стати джерелом АФО, що посилює апоптоз [179].

Зменшення синтезу АТФ, зміни мітохондріального потенціалу, зниження цитохромоксидазної активності спричинюють зменшення скоротливості міокарда із зменшенням фракції викиду [180, 181].

Тривале споживання етанолу також може зменшити експресію протеїнів мітохондрій, а саме НАДН-дегідрогенази, ізоцитрат-дегідрогенази та довголанцюгової специфічної ацил-СоА-дегідрогенази, як протеїнів циклу лимонної кислоти [182].

На тваринних моделях доведено, що довготривале вживання етанолу порушує поглинання довголанцюгових жирних кислот, так як і зростання експресії генів, що кодують протеїни, які беруть участь у утворенні тригліцеридів з вільних жирних кислот та гліцерину або етерифікація тригліцеридів і транспорт довголанцюгових жирних кислот [180].

Тривале вживання алкоголю зменшує експресію та синтез протеїнів міокарда та прискорює їх деградацію, що порушує роботу міокарда, а саме скорочення та розслаблення [183]. Зокрема на 30–54 % зменшуються міофібрилярний α -міозин та актин, мітохондріальні дегідрогенази та електронно-транспортні протеїни, глікоген фосфорилаза та альфа-енолаза, транспортний протеїн жирних кислот і ацилКоА-лігаза довголанцюгових жирних кислот [182]. Зрозуміло, що порушуються метаболізм усіх речовин. Ці ж автори відмітили зниження пероксиредоксину 5, антиоксидантного протеїну 2 і глутатіонтрансферази 5, які мають протекторний вплив при розвитку серцево-судинної патології [182, 184].

При 8-тижневому вживанні алкоголю зростає аутофагія. Активація mTOR (таргет рапаміцину) гальмує аутофагію, але хронічний вплив алкоголю зменшує mTOR. А він відіграє значну роль у синтезі протеїнів міокарда, стоншенні стінок шлуночків, розвитку дилатації [185, 186].

Суттєву роль відіграє і вплив ренін–ангіотензин–альдостеронової системи, цитокінів і натрій-уретичного пептиду [187]. Навіть короточасний прийом алкоголю ієде до змін ізоформ міозину і зниження активності аденозин-трифосфотази [188]. Фіброз міокарда бере участь у ре моделюванні

міокарда при алкогольній кардіоміопатії. Так, в експерименті, культивування фібробластів, що виділені з серця щурів, у розчині, який містив 100 мг/дл етанолу, вже через 24 години фібробласти активувалися, зросла експресія м'язового актину- α , колагену I типу і трансформуючого фактора росту β (цитокіну, що індукує апоптоз) [189]. У досліджах на мишах вживання 4 % розчину етанолу протягом 6 тижнів спричинює розвиток скоротливої дисфункції, кардіального фіброзу та апоптозу кардіоміоцитів, що супроводжується зростанням фосфорилування cJun-NH(2)-термінальної протеїнкінази, і регулюючої апоптичні сигнали кінази 1 (ASK-1) [190]. Учені Chen D. B. і співав. оцінювали вплив різних концентрацій алкоголю (500 і 1000 мг/дл) на культуру кардіоміоцитів. Обидві концентрації алкоголю потенціювали апоптоз клітин, при цьому відмічалось зростання активності ензиму каспази-3 (внутрішньоклітинна протеаза, що активується при апоптозі). Крім того, виявилось, що інсуліноподібний фактор росту послаблює вплив етанолу на процеси апоптозу [191].

Механізми виникнення алкогольної кардіоміопатії ще до кінця не ясні. Якщо розглянути скарги хворих з боку серцево-судинної при розвитку алкогольної кардіоміопатії, то спочатку переважає серцебиття при фізичному навантаженні, переважають порушення обміну речовин, що негативно впливає на міокард. Через 5 років після постійного вживання алкоголю настає друга стадія, з розвитком гіпертрофії міокарда, артеріальної гіпертензії, набряків, кашель, ціаноз дистальних відділів кінцівок. На цьому етапі з'являються скарги з боку нирок, печінки, інших органів шлунково-кишкового тракту, асцит. При відсутності лікування розвивається кардіосклероз, виникають аритмії, симптоми серцевої недостатності [192, 193, 194].

Порушення функції нирок є поширеним явищем при алкогольному цирозі і пов'язане майже з усією смертністю госпіталізованих пацієнтів з важким алкогольним гепатитом [195]. Хронічний алкоголізм додатково асоціюється з хронічними захворюваннями нирок [196, 197, 198]. Нирки

експресують слідові кількості CYP2E1, як і печінка, що індуковано вживанням етанолу. Оскільки нирка піддається циркулюючому етанолу, вона також повинна зазнавати окисного стресу внаслідок його метаболізму. Механізми пошкодження пов'язані із утворенням вільних радикалів у нирках, як і в печінці, і серці; розвитком запалення [199]. Нейтрофільна мієлопероксидаза та НАДФН-оксидаза типу 2 відіграють вирішальну роль у пошкодженні печінки та нирок, спричинених етанолом [199, 200].

Пацієнти, які зловживають алкоголем мають підвищену чутливість до респіраторних інфекцій і пошкодження легень, в 2–4 рази підвищений ризик розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому. У них підвищена активність осі кишківника та печінки викликає запалення легенів, настає порушення його функціональної здатності, що дає можливість легко проникати мікроорганізмам в легені, де вони очищаються альвеолярними макрофагами. При хронічному прийомі алкоголю стимулюються шляхи окисного стресу в альвеолярних макрофагах, що погіршує їх імунну здатність і кліренс патогенів. Тому особи, які зловживають алкоголем, мають частіше пневмококову пневмонію, що пов'язано з прозапальною реакцією альвеолярних макрофагів, посилення оксидативного стресу [201].

1.3 Поведінка тварин у тесті «відкрите поле»

На сьогоднішній день відомо про ключову роль дофамінової системи в складній етіологічній мережі алкогольної залежності [202]. В експериментах показано, що етанол збільшує рівень дофаміну за рахунок стимулювання вивільнення його з синаптичного кінця, а не за рахунок інгібування транспортерів дофаміну [203]. Інші дослідження показали, що етанол також може побічно підвищувати рівень дофаміну, впливаючи на гама-аміномасляної кислоти ергічні нейрони та опіодні рецептори в *nucleus accumbens* [204, 205].

Етанол також може впливати на функціонування дофамінергічних рецепторів, особливо D_2 і D_1 -рецепторів. Рецептор D_1 зв'язується з збудливим білком G і активує аденилатциклазу; аденилатциклаза каталізує продукцію циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), а він регулює цАМФ-залежні протеїнкінази, щоб відкрити іонні канали кальцію. D_2 -рецептори зв'язуються з інгібуючим білком G і, таким чином, зменшують вироблення аденилатциклази та цАМФ [202]. Також є дані, що система нейротензину може впливати на розвиток алкогольної залежності через дофамінергічну систему [206]. Щодо взаємозв'язку між впливом на дофамінергічні рецептори і дією алкоголю, то в літературі є суперечливі дані. Дослідження на тваринах показали, що селективний агоніст D_2 рецептора бромокриптин може зменшити споживання алкоголю та гостру толерантність до етанолу у залежних від алкоголю щурів [207], а у людей може полегшити симптоми алкогольної залежності [208]. А в іншому дослідженні повідомлялося про лікувальний ефект селективного антагоніста рецепторів D_2 / D_3 , при алкогольній залежності [209]. Інші дослідження не виявили ефекту лікування при впливі на дофамінергічні рецептори [210]. Доцільніше використовувати препарати, що діють на глутаматергічну систему [211].

Загальновідомо, що дофамін бере участь у рухових реакціях. Встановлено, що в разі зниження рухової активності знижується вміст дофаміну [212]. Тому дослідження залежності гепатотоксичного впливу етанолу на рухову активність є на часі. Для цього використовують ряд методик, найбільш показовою та простою у використанні є тест «відкрите поле».

Тест «відкрите поле» використовують для оцінки індивідуально-типологічних особливостей поведінки дрібних лабораторних тварин – щурів, мишей [213]. Тварини у пристрої «відкрите поле» білого кольору знаходяться під впливом стресу, що відображається на їхній поведінці [214, 215]. Виявлені особливості поведінки у даному тесті дають змогу оцінити

особливості стійких і нестійких до емоційного стресу тварин, вивести коефіцієнт індивідуальної прогностичної стійкості до стресу [216].

У літературі немає однозначної думки щодо інтерпретації результатів горизонтальної (кількість пересічених горизонтальних квадратів), вертикальної (кількість вертикальних стійок), активно-пошукової (пересічені квадрати, вертикальні стійки, заглядання в нірки), рухової (квадрати і стійки), пасивно-оборонної діяльності (рівень дефекації і грумінг). Так, одні автори стверджують, що рухова активність тварини (горизонтальна, вертикальна) і нірковий рефлекс характеризують орієнтувально-дослідницьку активність [214, 215]. Інші вважають, що через локомоторну активність проявляється фактор емоційності, а ніркові реакції, вертикальні стійки та грумінг є неспецифічними проявами орієнтувально-дослідницької активності [217]. При зменшенні рухової активності та підвищенні дефекації говорять про підвищену емоційну реактивність [214], а зниження рухової активності вказує на зменшення стресованості тварин і відчуття страху. Інші автори вважають [215, 218], що пригнічення рухової активності є проявом захисного гальмування, що виникає при стресі. Особливої уваги заслуговує інтерпретація автономних реакцій. Так, часті і короткі «вмивання» вважають проявами тривожного грумінга, високий рівень дефекації – проявами тривожності, занепокоєння, страху [213]. Зменшення числа пересічених квадратів в результаті фізичного навантаження оцінюють як зменшення активно-пошукової складової поведінки, а коли додається світлова чи темнова депривація, при якій зростає число дефекації – активуються гальмівні процеси, з'являється страх, тривожність, напруження [219]. Встановлено, що при низькому рівні кортикостерону в крові спрацьовує пасивно-оборонний тип поведінки, а при високому – активно-пошуковий [220, 221]. Розподіл тварин в популяції за групами з різною тривожністю чи емоційністю такий: у самців – висока тривожність 22 %, середня – 45 %, низька – 33 %, у самиць – висока тривожність 33 %, середня – 39 %, низька – 28 % [222]. Розподіл за стресостійкістю приблизно такий же: стресонестійкі –

38 %, проміжна стійкість – 33 %, стресостійкі – 29 %, де проявом стресової поведінки є рухова реакція, зумовлена орієнтувально-приспосувальною поведінкою [223].

У білому «відкритому полі» відмічають стресову поведінку, що зумовлена ефектом новизни і відкритого простору [224, 225]. Провідними прогностичними поведінковими ознаками розподілу тварин на групи за стресостійкістю є значення горизонтальної активності, латентного періоду першого руху і виходу в центр як прояву страху [226, 227].

За результатами факторного аналізу встановлено, що стресонестійкі та стресостійкі тварини відрізняються за наявністю кореляційних зв'язків горизонтальної, вертикальної активності, кількістю актів дефекації, кількістю і часом актів грумінга, фрізінга [223, 228].

Також встановлено, що рухова активність щурів залежить від пори року та статі: у самців найбільші значення рівня досліджуваної активності зафіксовано весною, найменші – восени; у самиць максимальні – весною, мінімальні – зимою і влітку, середні – восени [229]. Така різниця зумовлена як гормональним фоном, так і геліоактивністю.

Дану модель тестування широко використовують у фармакології при вивченні впливу токсичних і наркотичних речовин [230, 231]. Факторний аналіз виділив фактори: загальна активність, горизонтальна та дослідницька активність. Фактор активності та дослідницька активність позитивно корелювали між собою [232].

Таким чином, методом «відкрите поле» можна визначити як стресостійкість, так і емоційність, але провідною є рухова активність (кількість пересічених квадратів і вертикальних стійок). Тварини з різною руховою активністю можуть бути як стресостійкими, низькоемоційними (при незначних показниках актів дефекації, грумінга), так і стресонестійкими, високоемоційними (при великих показниках актів дефекації, грумінга, виходів у центр поля). Тому пасивно-оборонна діяльність відіграє допоміжну роль при визначенні стресостійкості та емоційності.

Отже, у літературі чітко висвітлено наступні моменти

- механізм впливу етанолу на розвиток патології печінки, зокрема дії великих і малих доз, гострої інтоксикації та хронічного його вживання;
- основні ланки патогенезу алкогольної кардіоміопатії;
- є поодинокі літературні дані про зміни дофамінергічної системи при вживанні алкоголю і залежність рухової активності від вмісту дофаміну.

Залишається не вивченим

- механізми пошкодження серця тварин залежно від їх рухової активності при гепатиті, стеатогепатозі, фіброзі і цирозі печінки, спричинених етанолом;
- вплив етанолу, розведеного 5 % розчином глюкози, на пошкодження організму тварин з різною руховою активністю;
- різницю у механізмах пошкодження організму етанолом, розведеного розчином глюкози, при розвитку гепатиту, стеатогепатозу, фіброзу і цирозу печінки у тварин з різною руховою активністю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувачка лабораторією – старший науковий співробітник, к. біол. наук Н. Є. Лісничук) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04.03.2013 р. до 03.03.2018 р., свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р. до 28.12.2023 р.). Гістологічні дослідження та мікрофотозйомку здійснено на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною під керівництвом проф. Я. Я. Боднара, за що автор висловлює їм щире подяку.

Усі експерименти проводили в першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006). Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 62 від 11 січня 2021 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

2.1 Загальна характеристика експериментальної моделі

Визначення рухової активності щурів

Рухову активність щурів визначали за методом «відкрите поле». Протягом 10 хвилин у камері біле «відкрите поле» визначали час виходу з першого квадрату, кількість пересічених квадратів, вертикальних стійок,

заглядань у нірку, виходів у центр поля, чихань, реакцій грумінга, кількість уринацій, дефекацій, кількість болюсів. До щурів з високою руховою активністю (ВРА) ми віднесли тих тварин, в яких була висока горизонтальна і вертикальна активність, інтенсивне дослідження отворів у днищі тестової камери (нірок). І навпаки, до тварин з низькою руховою активністю (НРА) віднесли тих щурів, у яких була низька кількість пересічених квадратів, вертикальних стійок, заглядань у нірки. При показниках М+33% тварин відносили до групи щурів з високою руховою активністю, М-33% – низькою. Тварин тестували двічі з інтервалом 14 днів. Відбирали для подальших досліджень щурів, які двічі підтвердили належність до високо- чи низькорухливих, до моделювання патології мало пройти не менше 14 днів [233]. У тестуванні тварин і визначенні окремих біохімічних показників у крові тварин при моделюванні етанолом гепатиту брала участь Костюк А.А.

Викликання етанолового пошкодження печінки у щурів

Дослідження виконано на 192 нелінійних щурах самцях, розділених на 8 експериментальних груп (табл. 2.1): I – контроль (К), II – щури, яким 7 днів давали для пиття 5 % розчин глюкози (Гл7), III – гепатит, викликаний етанолом (ЕГ). Щури I-III груп були 4–4,5 місячного віку. IV група – контроль (К), V – щури, яким 67 днів давали для пиття 5 % розчин глюкози (Гл67), VI – етаноловий гепатоз (ЕГз), VII – етаноловий фіброз печінки (ЕФ), VIII – етаноловий цироз печінки (ЕЦ). Щури IV-VIII груп мали 6–7 місяців.

Щурів групи контроль утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі.

Тварини групи Гл7 перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі, але замість води для пиття отримували 5 % розчин глюкози. Для моделювання ЕГ експериментальним тваринам вводили інтрагастрально 12,5 мл/кг 40 % розчину етанолу на 5 % глюкозі протягом 7 днів. Щури перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі [104, 234, 235].

Таблиця 2.1– Розподіл експериментальних тварин, використаних в дослідках

№ серії	Група спостережень	Кількість тварин	
		з високою руховою активністю	з високою низькою активністю
I	Інтактні білі щури 4 місячного віку (Контроль)	12	12
II	Глюкоза 7 днів	12	12
III	Гострий етаноловий гепатит	12	12
IV	Інтактні білі щури 6 місячного віку (Контроль)	12	12
V	Глюкоза 67 днів	12	12
VI	Етаноловий стеатогепатоз	12	12
VII	Етаноловий фіброз печінки	12	12
VIII	Етаноловий цироз печінки	12	12

Тварини групи Гл67 перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі, але замість води для пиття давали 5 % розчин глюкози 67 днів. Для моделювання ЕГз щурам вводили 60 днів 10 % розчин етанолу на 5 % розчині глюкозі як єдине джерело пиття (попередньо провівши звикання до етанолу 5 % розчином етанолу на 5 % розчині глюкозі протягом 7 днів). Щури перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі [236, 237]. Для моделювання ЕФ та ЕЦ попередньо проводили адаптацію до алкоголю: в перший тиждень тварини отримували в поїлках замість води 5% розчин етанолу розбавлений на 5% розчині глюкози, на другий тиждень – 15% розчин етанолу розбавлений 5% розчином глюкози без обмежень в їжі. Починаючи з третього тижня була інтенсивна алкоголізація 96% розчином етанолу на шматочку білого хліба протягом 12

тижнів 14 г/кг (для ЕФ) та 18 г/кг маси (для ЕЦ) без обмежень у воді. Двічі на тиждень щурам давали овес [238, 239, 240].

Летальності серед тварин експериментальних груп не було.

Евтаназію щурів у всіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньоочеревинно).

2.2 Біохімічні методи дослідження та їх обґрунтування

У день експерименту запис електрокардіограми, забір крові та серця для біохімічного дослідження і взяття серця та печінки для гістологічних досліджень. Досліди проводили в один і той же час доби від 11⁰⁰ до 15⁰⁰ години у спеціальному приміщенні при температурі повітря 18-20 °С.

2.2.1 Дослідження показників перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті серця і сироватці крові тварин

Визначення концентрації дієнових (ДК), трієнових (ТК) кон'югатів та шиффових основ (ШО)

Концентрацію ДК, ТК і ШО визначали за методом [241], який базується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають певний максимум поглинання: ДК при $\lambda = 232 \text{ нм}$, ТК при $\lambda = 278 \text{ нм}$, ШО – при $\lambda = 400 \text{ нм}$.

Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі СФ-46 фірми Ломо при $\lambda = 232 \text{ нм}$, $\lambda = 275 \text{ нм}$ та $\lambda = 400 \text{ нм}$.

Контрольною була проба, яка мала 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваної сироватки крові чи гомогенату. Розрахунок вмісту ДК, ТК та ШО ліпідів проводили за формулою:

$$C = E \cdot V_1 / V_2, \quad (2.1)$$

де E – оптична щільність гептанового шару проби,

V_1 – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл),

V_2 – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Вміст дієнових і трієнових кон'югатів, шиффових основ виражали в ум.од/кг у гомогенаті серця та ум.од/л у сироватці крові.

Визначення концентрації ТБК-активних продуктів

Принцип методу полягає в наступному: в кислому середовищі при високій температурі речовини реагують з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм [242, 243].

У центрифужні пробірки наливали по 1 мл 10 % гомогенату серця чи сироватки крові та додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл 5М HCl і 2 мл тіобарбітурової кислоти та на 15 хв клали в киплячу водяну баню. Потім їх охолоджували та центрифугували при 3000 об/хв 10 хвилин. Надосадову рідину фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 535 нм.

Кількість ТБК-активних продуктів розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$ та виражали в мікромолях на кілограм (мкмоль/кг) при визначенні у гомогенаті та в мікромолях на літр (мкмоль/л) при визначенні у сироватці крові.

Дослідження окиснювальної модифікації протеїнів у плазмі крові та гомогенаті серця.

Метод визначення окисної модифікації протеїнів (ОМП) базується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-дінітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-дінітрофеніл-гідразонів [244, 245]. Альдегідо- і кетоніо-похідні нейтрального характеру реєструються при 370 нм (ОМП₃₇₀), а основного – при 430 нм (ОМП₄₃₀).

Для реєстрації спонтанної окисної модифікації протеїнів до 0,05–0,1 мл плазми додавали 100 мМ фосфатного буферу (рН = 7,4) до кінцевого об'єму проби 1 мл, інкубували при 37 °С протягом 15 хв. У контрольну пробу

додавали 4 мл HCl, молярна концентрація якої 2,5 моль/л, в дослідну – 4 мл 2,4-ДНФГ, з молярною концентрацією 10 ммоль/л, HCl, з молярною концентрацією 2,5 моль/л. Інкубацію контрольної та дослідної проб здійснювали при кімнатній температурі протягом години в темряві, перемішуючи кожні 15 хв. Потім в кожную пробу додавали по 5 мл льодяної 20 % трихлороцтової кислоти для осадження протеїнів і поміщали на холод на 15 хв. Після цього проби центрифугували 15 хв при 3000 об./хв, супернатант видаляли, а осад додатково промивали 4 мл 10 % трихлороцтової кислоти і центрифугували. Для екстракції ліпідів і видалення 2,4-ДНФГ, який не прореагував з карбонільними групами окислених протеїнів, осад механічно руйнували, промивали 3 рази у 4 мл суміші етанол : етилацетат (1:1). Після цього осад протеїну розчиняли в 2 мл сечовини (молярна концентрація 8 моль/л) і залишали на 1 годину при температурі 37°C постійно перемішуючи. Оптичну щільність дослідної проби вимірювали при 370 нм та 430 нм відносно контрольної проби на спектрофотометрі СФ-46. Оскільки до 10 % протеїнів втрачається на всіх етапах промивання, для визначення фактичного рівня карбонільних груп значення перераховували в ммоль/мг протеїнів. Вміст протеїну визначали біуретовим методом [246].

Вміст фенілгідрозонів розраховували використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції ($2,1 \times 10^4 \times M^{-1} \times cm^{-1}$) за формулою:

$$K = 10^3 E / 21 \times C, \quad (2.2)$$

де K – концентрація фенілгідрозонів, ммоль/г;

21 – коефіцієнт, який відповідає 1 моль/кг;

C – вміст протеїну в 0,2 мл плазми крові чи гомогенату серця.

2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи у гомогенаті серця та сироватці крові

Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД, К.Ф.1.15.1.1).

Супероксиддисмутазну активність у гомогенаті серця та сироватці крові визначали за методом [247]. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату серця на фосфатному буфері з рН=7,4. Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і K_2HPO_4 з наступним центрифугуванням при частоті обертання 12000 об/хв протягом 15 хв при температурі 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл пірофосфатного буферу (рН = 8,3), молярна концентрація якого 0,1 моль/л, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл розчину НАДН₂, молярна концентрація якого 0,2 ммоль/л. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, при $\lambda = 540$ нм) проти проб, до яких не додавали НАДН₂. Контролем служили проби, в яких замість гомогенату додавали 0,2 мл фосфатного буферу. Активність ензиму розраховували за наступними формулами: спочатку оцінювали його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$T = (E_k - E_d) \times 100 / E_k, \quad (2.3)$$

де T – відсоток інгібування, %;

E_k – екстинкція контрольної проби;

E_d – екстинкція дослідної проби.

Після чого розраховували активність ензиму за формулою:

$$A_{\text{сод}} = T / (100 \% - T), \quad (2.4)$$

де $A_{\text{сод}}$ – активність супероксиддисмутази;

T – відсоток інгібування.

Активність даного ензиму виражали в умовних одиницях на 1 мг маси серця і 1 мл сироватки крові.

Визначення каталазної активності (К.Ф.1.1.1.6).

Каталазну активність у гомогенаті серця та сироватці крові визначали за методом [248]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду гідрогену утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

На холоді готували 10 % гомогенат на тріс-буфері (рН = 7,8), молярна концентрація якого 0,05 моль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду гідрогену. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Каталазну активність розраховували за формулою:

$$A = (E_x - E_d) \cdot V \cdot t \cdot k, \quad (2.5)$$

де A – активність каталази;

E_x і E_d – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм досліджуваної проби, мл;

t – час інкубації, с;

k – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює $22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові

Принцип методу [246, 249, 250] базується на здатності п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну окислюватись з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору. Вміст церулоплазміну пропорційний інтенсивності забарвлення.

Оптичну щільність дослідної проби проти контрольної визначали на спектрофотометрі СФ-46 при 530 нм. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \times 87,5, \quad (2.6)$$

де C – вміст церулоплазміну в мг/л сироватки крові;

E – екстинкція проби

Визначення загальної пероксидазної активності крові (ПАК)

Активність ПАК визначали за методом, описаним в роботі [251].

У пробірку наливали 1 мл ацетатного буфера рН 4,9, 1 мл індигокарміну і 0,5 мл крові попередньо розведеної у співвідношенні 1:1000,

і добре розмішували. Цю суміш можна зберігати при кімнатній температурі до шести годин. Перед визначенням її на 5 хвилин поміщали на водяну баню при температурі 30 °С. Додавали 0,5 мл 0,03 М перекису гідрогену, енергійно струшували 2 хвилини, після чого реакцію зупиняли додаванням 3 мл 20 % сірчаної кислоти. Попередньо готували контрольну пробу, в яку замість перекису водню додавали 0,5 мл дистильованої води.

Оптичну щільність контрольної і дослідної проб вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda = 610$ нм проти дистильованої води (не пізніше, ніж через 1 годину).

ПАК обчислювали за формулою Веберта і Ріхтера, виражали в мкмоль/(хв·л):

$$\frac{\Delta E}{\varepsilon \cdot T \cdot d} \times 10^6 \times \frac{EV}{AV} = \hat{\Delta E} \quad , \quad (2.7)$$

де ΔE – різниця в екстинції між контрольною і дослідною пробами;

ε – молярний екстинціальний коефіцієнт індигокарміну;

d – товщина кювети, см;

T – час реакції, у хв;

EV – кінцевий об'єм, мл;

AV – початковий об'єм, мл.

2.2.3 Визначення ступеня ендогенної інтоксикації

Методики визначення показників ендогенної інтоксикації

Ендогенну інтоксикацію оцінювали за визначенням молекул середньої маси (МСМ). Вміст МСМ визначали за методикою, що ґрунтується на осадженні протеїнів сироватки крові 10 % трихлороцтовою кислотою, вимірювали оптичну щільність супернатанту на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 280 нм, 260, 254 та 238 нм (МСМ₂₈₀, МСМ₂₆₀, МСМ₂₅₄, МСМ₂₃₈). Вміст виражали в одиницях екстинції [252, 253].

Вираховували співвідношення МСМ₂₃₈ / МСМ₂₆₀ – пептидно-нуклеїдний коефіцієнт (ПНКo), МСМ₂₃₈ / МСМ₂₈₀ – коефіцієнт ароматичності

(КоА), MCM_{280} / MCM_{254} – коефіцієнт розподілу (КоР). Зменшення коефіцієнтів вказує на наростання ендогенної інтоксикації [254].

2.2.4 Дослідження вмісту амінотрансфераз, лужної фосфатази, загального білка, глюкози

Визначення активності аспаратамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)

У сироватці крові проводили визначення АСТ (К.Ф. 2.6.1.1) і АЛТ (К.Ф. 2.6.1.2) на напівавтоматичному аналізаторі «Humalyzer 2000» з використанням тест-систем «Human», Німеччина, виражали в Од.л⁻¹ [255, 256].

Методика визначення активності лужної фосфатази (ЛФ)

У сироватці крові проводили визначення активності ЛФ (Е.С. 3.1.3.1) на напівавтоматичному аналізаторі «Humalyzer 2000» з використанням тест-систем «Human», Німеччина [257].

Принцип методу: Оптимізований стандартний метод у відповідності з рекомендаціями Німецької Асоціації Клінічної Хімії. Прогріли робочі реагенти і кювети до необхідної температури. Процедура 1 (реакція ініціалізується реагентом 2). Додавали в кювету 10 мкл досліджуваного зразка, 500 мкл суміші реагентів, перемішали, проінкубували при вибраній температурі 1 хв. Перемішували, виміряли поглинання через 1 хв. Вимірювали поглинання рівно через 1, 2, 3 хв після першого вимірювання. Розраховували зміни поглинання за хвилину (А/хв). Розраховували активність лужної фосфатази, використовуючи наступні коефіцієнти (фактори):

$$\text{Од/л} = \text{А/хв} \times 2757 \quad (2.8)$$

Контроль якості: Ми використовували тваринні контрольні сироватки з набору HUMATROL виробництва фірми «Human».

Методика визначення вмісту загального білка (TOTAL PROTEIN liquicolor)

У сироватці крові проводили визначення вмісту загального білка на напівавтоматичному аналізаторі «Humalyzer 2000» з використанням тест-систем «Human», Німеччина [258].

У лужному середовищі іони міді взаємодіють з протеїнами з утворенням фіолетового комплексу пропорційного концентрації протеїнів у зразку.

Розкапували в кювети по 10 мкл досліджуваного зразка (сироватки крові) та по 500 мкл RGT. Добре перемішали та інкубували при температурі 20 - 25°C протягом 10 хв. Вимірювали поглинання зразків ($\Delta A_{\text{зр}}$) і стандартів ($\Delta A_{\text{ст}}$) у порівнянні з бланк-реагентом (вимірювання необхідно завершити протягом 30 хв). Виразили за формулою

$$C \text{ (г/л)} = 80 \times \Delta A_{\text{зр}} / \Delta A_{\text{ст}} \quad (2.9)$$

Методика визначення вмісту глюкози (GLUCOSE liquicolor GOD-PAP method)

У сироватці крові проводили визначення вмісту глюкози на напівавтоматичному аналізаторі «Humalyzer 2000» з використанням тест-систем «Human», Німеччина [259].

Принцип методу: При окисненні глюкози глюкозидазою утворюється перекис гідрогену, що взаємодіє з фенолом та 4-амінофеназоном (в присутності пероксидази) з утворенням червоно-фіолетового хіноніміну, по кількості якого оцінюють вміст глюкози. Стандарт: 100 мг/дл (5,55 мМ)

Розкапали в кювети по 5 мкл досліджуваного зразка (сироватки крові) та по 500 мкл ферментного реагенту та бланк-реагенту. Перемішали та інкубували протягом 10 хв при температурі 20 - 25°C, виміряли поглинання стандартного та досліджуваних зразків (ΔA).

Розрахунок концентрації глюкоза за стандартним зразком:

$$C = 5,55 \times \Delta A_{\text{зр}} / \Delta A_{\text{ст}} \text{ (ммоль/л)} \quad (2.10)$$

2.3 Дослідження рівня цитокінів

Активність системного запального процесу оцінювали за параметрами фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) [260]. Визначення цитокінів базувалося на імуноферментному методі з використанням стандартних реагентів, адаптованих для білих щурів «Enzyme-linked Immunosorbent Assay; Kits for Rat» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до кожного з тих інтерлейкінів, що визначали, сорбовані на поверхні лунок розбірної планшети, кон'югати поліклональних антитіл до відповідних інтерлейкінів з біотином та калібрувальні зразки, що містять інтерлейкін. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію інтерлейкінів ФНП-альфа, ІЛ-1бета, ІЛ-4 та ІЛ-10 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

2.4 Визначення показників функціонального стану організму

Варіаційна кардіоінтерваломерія

Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтерваломерії [261], який дає можливість кількісно оцінити баланс активності холінергічної та адренергічної ланок автономної нервової системи у регуляції синусового вузла та визначити стан регуляторних систем. Використовували пристрій «Кардіолаб» (Харків, Україна). Проводили запис 1000 кардіоінтервалів R–R. З допомогою

комп'ютерної програми проводився аналіз ЕКГ і розрахунок наступних показників:

- а) частота серцевих скорочень (ЧСС);
- б) варіаційний розмах кардіоінтервалів (ВР, с) – різниця між найбільшими і найменшими значеннями тривалості інтервалу R–R;
- в) мода (M_o , с) – тривалість інтервалу R–R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічається найчастіше;
- г) амплітуда моди (AM_o , %) – кількість кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди;
- д) індекс напруження (ІН) – показник, який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом і обчислюється за формулою $ІН = AM_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$;
- е) індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – показник, який кількісно характеризує співвідношення між адренергічними та холінергічними впливами на серце, визначається за формулою $ІВР = AM_o / ДХ$;
- є) вегетативний показник ритму (ВПР) визначається за формулою $ВПР = 1 / (M_o \cdot ДХ)$ і дає можливість оцінити роль вагусного тону в формуванні ритму: менша величина – парасимпатикотонія та навпаки;
- ж) показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) – відображає відповідність між функціонуванням сино-атріального вузла і симпатичними впливами на нього. Його визначали за формулою $ПАПР = AM_o / M_o$.

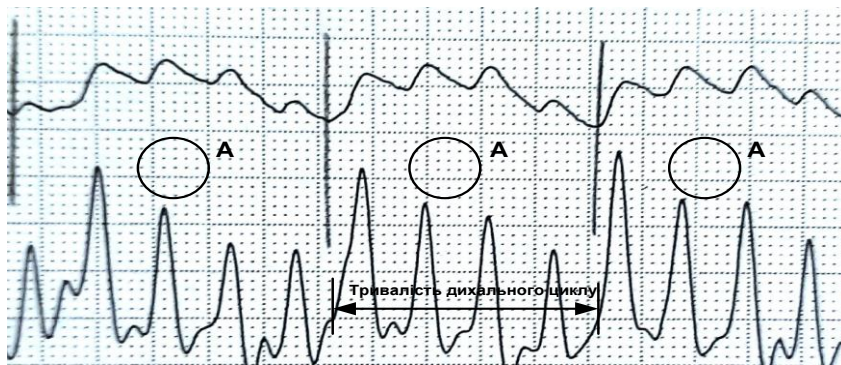
Також методика дає можливість оцінити тривалості і величини зубців і інтервалів на електрокардіограмах. При аналізі їх нами не виявлено аритмій.

Методика інтегральної реографії тіла. Ланкою патогенезу пошкодження органів етанолом лежить порушення трансмембранного транспорту газів, що зумовлює ушкодження тканин і активацію медіаторів запалення, що впливають на стан системної гемодинаміки, а саме на ударний викид, тонус судин, характер артеріального кровонаповнення та венозний відтік. За допомогою інтегральної реографії тіла (ІРТ) можна отримати вищеперераховані показники. Перевагою цього методу є неінвазивність та

можливість достатньо чітко оцінити стан системної гемодинаміки [262, 263].

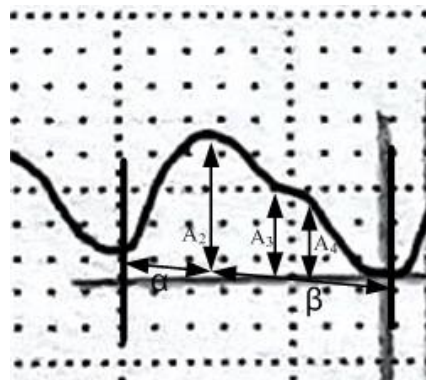
Для реєстрації ІРТ у піддослідних тварин використовували кардіокомплекс «CardioLab+» (ХАИ-МЕДИКА, м. Харків, Україна) з частотою зондування 25–40 кГц.

Швидкість запису при реєстрації ІРТ становила $50 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$. На записах піддавали аналізу не менше трьох типових кардіоциклів середини дихального циклу (рис. 2.1). На об'ємній кривій визначали стандартні показники (рис. 2.2).



Умовні позначки: А – кардіоцикли, які піддавали аналізу.

Рисунок 2.1 – Запис ІРТ щура



Умовні позначки: A_2 – максимальна кривизна висхідного коліна, амплітуда систолічної хвилі (реографічний систолічний індекс, РСІ), Ом; A_3 – амплітуда на рівні найнижчої точки інцизури реограми, Ом; A_4 – максимальна амплітуда діастолічної хвилі реограми, Ом; α – час максимального систолічного наповнення судин; β – тривалість низхідної частини реограми, с.

Рисунок 2.2 – Схема аналізу реографічної кривої

За отриманими результатами розраховували дикротичний індекс (ДКІ), що характеризує опір артеріальних судин; реографічний діастолічний індекс (РДІ), який відображає інтенсивність венозного відтоку; коефіцієнт інтегральної тоничності (КІТ), що свідчить про сумарний артеріальний імпеданс. За формулою М.І. Тищенко (1973) [262] розраховували ударний об'єм (УО). За коливаннями ізолінії, яка залежить від дихальних рухів тварини, визначали тривалість дихального циклу і частоту дихання (ЧД).

2.5 Морфологічне та морфометричне дослідження серця і печінки

Поперечні зрізи серця на рівні обох шлуночків та часточки печінки одразу ж після декапітації тварини забирали і фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Не раніше, ніж через два тижні, препарати промивали у проточній водопровідній воді і проводили у спиртах, заливали в парафінові блоки. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином і розглядали під світлооптичним мікроскопом [264, 265].

Морфометричне (планіметричне) дослідження проводили шляхом визначення площ ендокардіальних поверхонь лівого, правого шлуночка та міжшлуночкової перегородки [266]. Також визначали масу тіла, серця і печінки.

2.6 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 7.0 («Statsoft», США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних [267]. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за

критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U критерію Манна–Уїтні. Проводили дискримінантний аналіз отриманих результатів.

Результати даного розділу висвітлено в наукових працях [235, 237, 239, 240].

РОЗДІЛ 3
МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ ПРИ РОЗВИТКУ
ЕТАНОЛОВОГО ГЕПАТИТУ У ТВАРИН З РІЗНОЮ РУХОВОЮ
АКТИВНІСТЮ

3.1 Зміни оксидативних процесів у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

При аналізі показників ПОЛ (табл. 3.1, 3.2) у контрольних тварин виявлено вищий вміст ДК_{сир} у НРА, порівняно з ВРА тваринами, на 10,5 % ($p < 0,001$), ДК_{гом} на 6,4 % ($p < 0,001$). Причому вміст ДК був вищим у гомогенаті серця, порівняно з сироваткою, як у ВРА, так і НРА щурів.

Таблиця 3.1 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ДК, ум.од./мл	ТК, ум.од./мл	ДК / ТК
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	0,912 ± 0,013	0,787 ± 0,009	1,16 ± 0,03
Глюкоза 7 днів	2,239 ± 0,184*	2,340 ± 0,133*	1,03 ± 0,14
Етаноловий гепатит	2,134 ± 0,175*	1,456 ± 0,071 ^{*,**}	1,53 ± 0,16 ^{*,**}
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	1,008 ± 0,008 [#]	0,759 ± 0,012	1,33 ± 0,02 [#]
Глюкоза 7 днів	2,330 ± 0,225*	2,298 ± 0,105*	1,06 ± 0,13
Етаноловий гепатит	2,600 ± 0,072 ^{*,#}	1,429 ± 0,072 ^{*,**}	1,86 ± 0,08 ^{*,**}

Тут і в наступних таблицях:

Примітка. * – показники достовірні, порівняно з контролем; ** – показники достовірні, порівняно з глюкозою; 3. # – показники достовірні, порівняно з ВРА тваринами.

Після семиденного вживання глюкози у щурів відмічено збільшення ДК і ТК у крові та серці. Так, вміст ДК_{сир} у ВРА щурів зріс у 2,5 раза ($p < 0,001$), ТК_{сир} – у 3 рази ($p < 0,001$), у НРА тварин, відповідно, у 2,3 раза ($p < 0,001$) і 3 рази ($p < 0,001$). Вміст ДК_{гом} у ВРА щурів збільшився у 2 рази ($p < 0,001$), ТК_{гом} – у 2,5 рази ($p < 0,001$), у НРА тварин, відповідно, в 1,6 раза ($p < 0,001$) і 2,9 раза ($p < 0,001$). Причому, у ВРА щурів ДК_{гом} перевищували такі у НРА на 14,3 % ($p < 0,01$). Також відмічено більші показники ДК у НРА та ТК у тварин ВРА у сироватці крові, порівняно з гомогенатом.

Таблиця 3.2 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ДК, ум.од./г	ТК, ум.од./г	ДК / ТК
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	1,003 ± 0,009	0,745 ± 0,026	1,37 ± 0,05
Глюкоза 7 днів	2,013 ± 0,080*	1,878 ± 0,147*	1,18 ± 0,14
Етаноловий гепатит	1,969 ± 0,116*	1,816 ± 0,060*	1,02 ± 0,07*
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	1,068 ± 0,015 [#]	0,772 ± 0,032	1,41 ± 0,06
Глюкоза 7 днів	1,724 ± 0,054* [#]	2,204 ± 0,131*	0,82 ± 0,06* [#]
Етаноловий гепатит	2,222 ± 0,168*	2,163 ± 0,099* [#]	1,00 ± 0,08*

При ЕГ також відмічено підвищення ДК і ТК у сироватці та гомогенаті. Так, вміст ДК_{сир} у ВРА щурів збільшився у 2,3 раза ($p < 0,001$), ТК_{сир} – у 1,8 раза ($p < 0,001$), у НРА тварин, відповідно, у 2,6 раза ($p < 0,001$) і 1,9 раза ($p < 0,001$). Вміст ДК_{гом} у ВРА щурів збільшився у 1,9 рази ($p < 0,001$), ТК_{гом} – у 2,6 рази ($p < 0,001$), у НРА тварин, відповідно, в 2,1 раза ($p < 0,001$) і 2,9 раза ($p < 0,001$). Причому у НРА щурів ДК_{сир} перевищували такі у ВРА на 21,8 %

($p < 0,02$), а $TK_{\text{гом}}$ на 17,2 % ($p < 0,01$). Також відмічено більші показники $DK_{\text{сир}}$ у НРА та $TK_{\text{гом}}$ у тварин ВРА і НРА. Спостерігалось, менше накопичення ТК у сироватці крові при ЕГ, порівняно з питтям глюкози у ВРА і НРА щурів.

При аналізі співвідношення DK / TK видно, що у сироватці крові ВРА щурів у контролі краще протікають метаболічні процеси перетворення DK , порівняно з НРА тваринами. Глюкоза значно покращує утилізацію DK у гомогенаті серця НРА щурів як порівняно з контролем, так і з групою ВРА особин. При ЕГ відмічено меншу інтенсивність перетворення DK у TK у сироватці крові та значно більшу у гомогенаті серця ВРА і НРА щурів. Такі результати можуть вказувати на менше пошкодження серця тварин, не дивлячись на пошкодження печінки.

При аналізі показників ПОЛ (табл. 3.3, 3.4) у контрольних тварин виявлено вищий вміст $ШO_{\text{сир}}$ у НРА, порівняно з ВРА тваринами, на 10,3 % ($p < 0,01$), $ШO_{\text{гом}}$ на 4 % ($p < 0,002$). Причому, як у ВРА, так і НРА щурів, вміст $ШO$ був вищим у гомогенаті серця, порівняно з сироваткою, а ТБК-активних продуктів – у сироватці крові.

Після семиденного вживання глюкози для пиття у щурів спостерігалось зменшення ТБК-активних продуктів у сироватці крові та збільшення їх у гомогенаті серця як ВРА, так і НРА тварин. У ВРА щурів $TBK\text{-}ap_{\text{сир}}$ зменшилися на 27,7 % ($p < 0,001$), у НРА – на 22,6 % ($p < 0,001$), а $TBK\text{-}ap_{\text{гом}}$ зросли у ВРА на 54,3 % ($p < 0,001$), у НРА – на 48,8 % ($p < 0,001$). При ЕГ збільшився вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті серця щурів. У ВРА щурів $TBK\text{-}ap_{\text{сир}}$ підвищилися порівняно з контролем у 2,3 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,7 раза ($p < 0,001$), $TBK\text{-}ap_{\text{гом}}$ зросли порівняно з контролем у 2,5 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,3 раза ($p < 0,001$). У НРА щурів $TBK\text{-}ap_{\text{сир}}$, порівняно з гомогенатом, були значно вищі.

Після семиденного вживання глюкози для пиття у щурів спостерігалось достовірне зростання $ШO_{\text{сир}}$ і $ШO_{\text{гом}}$ у ВРА, відповідно, у 2,9 раза ($p < 0,001$) і 2,1 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,8 раза ($p < 0,001$) і 2,1 раза ($p < 0,001$). Причому у щурів $ШO_{\text{сир}}$, порівняно з гомогенатом, були менші.

Таблиця 3.3 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	ШО, ум.од./мл	ШО / ТБК-активні продукти
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	$2,350 \pm 0,076$	$0,527 \pm 0,015$	$0,23 \pm 0,01$
Глюкоза 7 днів	$1,700 \pm 0,041^*$	$1,520 \pm 0,053^*$	$0,90 \pm 0,04^*$
Етаноловий гепатит	$5,300 \pm 0,570^{*,**}$	$1,820 \pm 0,213^*$	$0,42 \pm 0,08^{*,**}$
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	$2,175 \pm 0,074$	$0,581 \pm 0,012^\#$	$0,27 \pm 0,01^\#$
Глюкоза 7 днів	$1,683 \pm 0,069^*$	$1,648 \pm 0,045^*$	$1,01 \pm 0,08^*$
Етаноловий гепатит	$5,842 \pm 0,362^{*,**}$	$1,665 \pm 0,175^*$	$0,32 \pm 0,06^{**}$

При ЕГ, порівняно з контролем, відмічено зростання вмісту ШО у сироватці крові та гомогенаті серця щурів. У ВРА щурів $ШО_{сир}$ підвищилися порівняно з контролем у 3,5 раза ($p<0,001$), у НРА – у 2,9 раза ($p<0,001$), $ШО_{сир}$ зросли порівняно з контролем у 2,9 раза ($p<0,001$), у НРА – у 2,2 раза ($p<0,001$). Причому у ВРА і НРА щурів $ШО_{сир}$, порівняно з гомогенатом, були менші. Також відмічено більші на 20,9 % ($p<0,001$) показники $ШО_{гом}$ у ВРА, порівняно з НРА щурами.

При аналізі співвідношення ШО / ТБК-активні продукти у сироватці крові контрольних тварин воно було більше у НРА щурів. У сироватці крові та гомогенаті серця відмічено його збільшення у всіх тварин після вживання глюкози. ЕГ спричинив підвищення показника у сироватці крові ВРА, причому значення були менші, порівняно з групою, яким давали тільки глюкозу. У НРА щурів показник не відрізнявся від групи контролю, але був менший порівняно з групою, яка вживала тільки глюкозу. У гомогенаті серця

у НРА щурів значення були менші, порівняно з ВРА, і менші, порівняно з НРА, яким давали тільки глюкозу.

Таблиця 3.4 – Зміни показників перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/кг	ШО, ум.од./г	ШО / ТБК-активні продукти
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	1,658 ± 0,088	1,052 ± 0,011	0,66 ± 0,05
Глюкоза 7 днів	2,558 ± 0,079*	2,278 ± 0,157*	0,85 ± 0,05*
Етаноловий гепатит	4,067 ± 0,400* ^{**}	3,045 ± 0,150* ^{**}	0,83 ± 0,08
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	1,758 ± 0,043	1,093 ± 0,007 [#]	0,63 ± 0,02
Глюкоза 7 днів	2,617 ± 0,064*	2,278 ± 0,157*	0,87 ± 0,05*
Етаноловий гепатит	3,967 ± 0,248* ^{**}	2,408 ± 0,116* [#]	0,62 ± 0,03 [#] . ^{**}

При аналізі показників ОМП (табл. 3.5, 3.6) у контрольних НРА тварин, порівняно з ВРА, у сироватці був вищий на 32,7 % ($p<0,001$) вміст ОМП₄₃₀, а в гомогенаті ОМП₃₇₀ були більші на 60,9 % ($p<0,001$), ОМП₄₃₀ на 64,1 % ($p<0,001$). Причому вміст ОМП був вищим у крові, порівняно з серцем, у ВРА та достовірно не відрізнявся у НРА щурів.

Вживання глюкози призвело у НРА щурів до зменшення ОМП₄₃₀ на 35,2 % ($p<0,001$) у сироватці крові. У гомогенаті серця ВРА тварин ОМП₃₇₀ підвищилися на 39,5 % ($p<0,001$) і ОМП₄₃₀ у 3,5 рази ($p<0,001$). У гомогенаті серця НРА щурів ОМП₃₇₀ зменшилися на 23,8 % ($p<0,001$), а ОМП₄₃₀ підвищилися у 2,2 рази ($p<0,001$). Причому у ВРА і НРА щурів відмічено більші показники ОМП₄₃₀ у гомогенаті серця, порівняно з сироваткою крові.

Таблиця 3.5 – Зміни окисномодифікованих протеїнів у сироватці крові, тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті (M ± m, n=12)

Умови експерименту	Показник	
	ОМП ₃₇₀ , ммоль/г протеїну	ОМП ₄₃₀ , ммоль/г протеїну
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	0,234 ± 0,012	0,203 ± 0,013
Глюкоза 7 днів	0,205 ± 0,015	0,206 ± 0,017
Етаноловий гепатит	0,397 ± 0,037 ^{*,**}	0,280 ± 0,025 ^{*,**}
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	0,242 ± 0,017	0,270 ± 0,011 [#]
Глюкоза 7 днів	0,225 ± 0,014	0,175 ± 0,011 [*]
Етаноловий гепатит	0,382 ± 0,012 ^{*,**}	0,143 ± 0,011 ^{*,#}

Таблиця 3.6 – Зміни окисномодифікованих протеїнів у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті (M ± m, n=12)

Умови експерименту	Показник	
	ОМП ₃₇₀ , ммоль/г протеїну	ОМП ₄₃₀ , ммоль/г протеїну
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	0,148 ± 0,003	0,160 ± 0,003
Глюкоза 7 днів	0,207 ± 0,013 [*]	0,553 ± 0,035 [*]
Етаноловий гепатит	0,264 ± 0,006 ^{*,**}	0,166 ± 0,005 ^{**}
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	0,239 ± 0,008 [#]	0,263 ± 0,009 [#]
Глюкоза 7 днів	0,182 ± 0,013 [*]	0,574 ± 0,012 [*]
Етаноловий гепатит	0,640 ± 0,006 ^{*,**,#}	0,179 ± 0,009 ^{*,**}

При ЕГ також відмічено збільшення ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ у сироватці ВРА, відповідно на 69,9 % ($p < 0,001$) і на 37,8 % ($p < 0,001$), і були вищими, порівняно з групою, що пила 5 % розчин глюкози, відповідно на 93,3 % ($p < 0,001$) і на 35,6 % ($p < 0,001$). У серці ОМП₃₇₀ збільшилися на 77,8 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ не відрізнялися від контролю. У сироватці НРА щурів, порівняно з контролем, зріс на 58 % ($p < 0,001$) вміст ОМП₃₇₀ і зменшився на 47 % ($p < 0,001$) ОМП₄₃₀. Значення ОМП₃₇₀ були більші, порівняно з групою, що пила глюкозу, на 69,7 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ були менші на 18,1 % ($p < 0,001$), а порівняно з ВРА – на 48,9 % ($p < 0,001$). ОМП у ВРА були вищі у сироватці крові, порівняно з гомогенатом серця, а у НРА тільки ОМП₃₇₀ були більші у гомогенаті серця, порівняно з сироваткою.

Отже, при ЕГ у всіх тварин відмічено розвиток оксидативного стресу. Механізми його розвитку залежать від рухової активності тварин. У НРА щурів спостерігається більше зростання проміжних продуктів ПОЛ (ДК_{сир}, ТК_{гом}), у гомогенаті серця ВРА щурів накопичується більше ШО. Відмічено зростання окисномодифікованих протеїнів (у сироватці крові ВРА – ОМП₄₃₀, у гомогенаті серця НРА – ОМП₃₇₀).

Механізми пошкоджуючої дії при введенні етанолу відрізнялися від групи, які пила глюкозу. Етанол викликав менше накопичення проміжних продуктів ПОЛ (ТК у сироватці крові) та більше – ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті серця. Знешкодження вторинних продуктів ПОЛ, за показником ШО / ТБК-активні продукти, більше при вживанні глюкози у сироватці крові в усіх тварин і гомогенаті серця у НРА. У сироватці крові ВРА тварин етанол спричинив більше накопичення усіх ОМП, а в гомогенаті серця – ОМП₃₇₀. У сироватці крові і в гомогенаті серця НРА тварин етанол спричинив більше накопичення ОМП₃₇₀, та зменшення ОМП₄₃₀. Семиденне пиття глюкози призвело до розвитку гострого карбонільного стресу, а етанол викликав хронічний карбонільний стрес. Для аналізу механізмів пошкодження при розвитку оксидативного стресу, доцільно вивчити антиоксидантний захист організму.

3.2 Зміни показників антиоксидантної системи у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

У сироватці крові контрольних НРА щурів, порівняно з ВРА, була більша на 56,9 % ($p < 0,001$) СОД активність. У ВРА СОД активність була вищою у гомегенаті серця, порівняно з сироваткою крові, а у НРА, навпаки, у сироватці крові (табл. 3.7, 3.8). Каталазна активність була більша на 13,6 % ($p < 0,001$) у сироватці крові контрольних ВРА щурів, порівняно з НРА, і на 5,5 % ($p < 0,001$) у гомогенаті серця НРА щурів. У всіх щурів каталазна активність була вищою у гомегенаті серця, порівняно з сироваткою крові.

Таблиця 3.7 – Зміни ензимів антиоксидантної системи у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	СОД, ум.од/мл	Каталаза, мкат/л
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	$0,120 \pm 0,001$	$0,091 \pm 0,003$
Глюкоза 7 днів	$0,270 \pm 0,048^*$	$0,194 \pm 0,010^*$
Етаноловий гепатит	$0,251 \pm 0,014^*$	$0,200 \pm 0,042^*$
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	$0,188 \pm 0,001^\#$	$0,079 \pm 0,001^\#$
Глюкоза 7 днів	$0,224 \pm 0,027$	$0,188 \pm 0,010^*$
Етаноловий гепатит	$0,290 \pm 0,008^{*,**}$	$0,134 \pm 0,003^{*,**}$

Після семиденного вживання глюкози для пиття у щурів СОД і каталазна активність збільшилися. У ВРА $СОД_{сир}$ підвищилася у 2,3 раза ($p < 0,001$), $СОД_{гом}$ – у 2,4 раза ($p < 0,001$), у НРА $СОД_{гом}$ зросла у 2,2 раза ($p < 0,001$). Причому різниці між активністю ензиму між ВРА і НРА

тваринами та між досліджуваними середовищами не було. У ВРА каталазна активність сироватки крові збільшилася у 2,1 раза ($p < 0,001$), гомогенату серця – у 2,2 раза ($p < 0,001$), у НРА, відповідно, у 2,4 раза ($p < 0,001$) і у 2,3 раза ($p < 0,001$). Причому різниці між активністю ензиму між ВРА і НРА тваринами не виявлено. У ВРА і НРА тварин каталазна активність була вищою у гомогенаті серця, порівняно з сироваткою крові.

Таблиця 3.8 – Зміни показників антиоксидантної системи у гомогенаті серця щурів з високою та низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	СОД, ум.од/мг	Каталаза, мкат/кг
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	$0,128 \pm 0,001$	$0,133 \pm 0,001$
Глюкоза 7 днів	$0,308 \pm 0,012^*$	$0,297 \pm 0,014^*$
Етаноловий гепатит	$0,313 \pm 0,019^*$	$0,370 \pm 0,019^{*,**}$
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	$0,128 \pm 0,001$	$0,140 \pm 0,001^{\#}$
Глюкоза 7 днів	$0,278 \pm 0,013^*$	$0,322 \pm 0,014^*$
Етаноловий гепатит	$0,274 \pm 0,006^*$	$0,408 \pm 0,013^{*,**}$

Показник СОД_{сир} активності як у ВРА, так і у НРА при ЕГ збільшився відповідно у 2,1 раза ($p < 0,001$) та у 1,6 раза ($p < 0,001$). СОД_{гом} у ВРА була достовірно вищою, порівняно з контролем, у 2,4 раза ($p < 0,01$), у НРА – в 2,1 раза ($p < 0,001$). Причому СОД_{сир} у НРА, порівняно з ВРА щурами, була більшою на 15,5 % ($p < 0,01$). Відмічено більші значення СОД_{сир} у НРА тварин при ЕГ, порівняно з семиденним вживанням глюкози.

Каталазна активність при ЕГ збільшилася в крові та серці ВРА і НРА тварин. Так, у сироватці ВРА вона зросла у 2,2 раза ($p < 0,02$), НРА – в 1,7 раза

($p < 0,001$), у серці ВРА в 2,8 раза ($p < 0,001$), НРА – в 2,9 раза ($p < 0,001$). У ВРА і НРА тварин каталазна активність залишалася вищою у гомегенаті серця, порівняно з сироваткою крові. У НРА щурів вона переважала у сироватці крові при питті глюкози протягом 7 днів, а у серці ВРА і НРА – при ЕГ.

У сироватці крові контрольних НРА щурів, порівняно з ВРА, була більша на 6,6 % ($p < 0,001$) ПАК (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Зміни показників антиоксидантної системи у сироватці крові щурів з високою та низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	Церулоплазмін, мг/л	Пероксидазна активність крові, мкмоль/хв·л
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	$0,958 \pm 0,095$	$0,938 \pm 0,009$
Глюкоза 7 днів	$2,006 \pm 0,213^*$	$1,227 \pm 0,047^*$
Етаноловий гепатит	$2,522 \pm 0,187^*$	$1,201 \pm 0,045^*$
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	$1,133 \pm 0,012$	$1,000 \pm 0,003^\#$
Глюкоза 7 днів	$1,878 \pm 0,173^*$	$1,218 \pm 0,038^*$
Етаноловий гепатит	$2,950 \pm 0,034^{*,**,\#}$	$1,424 \pm 0,054^{*,**,\#}$

Після вживання глюкози у щурів вміст ЦП і ПАК збільшилися. У ВРА ЦП підвищився у 2,1 раза ($p < 0,001$), ПАК – на 30,8 % ($p < 0,001$), у НРА, відповідно, на 65,7 % ($p < 0,001$) і на 21,8 % ($p < 0,001$). Причому різниці між активністю ензиму між ВРА і НРА тваринами не було.

При ЕГ ЦП збільшився у ВРА і НРА у 2,6 раза ($p < 0,001$), а ПАК, відповідно на 28 % ($p < 0,001$) і на 42,4 % ($p < 0,001$). Причому у НРА, порівняно з ВРА щурами, були вищі значення ЦП на 17 % ($p < 0,05$) і ПАК на

18,6 % ($p < 0,01$). Відмічено при ЕГ, порівняно з вживанням глюкози, у НРА щурів більший вміст ЦП у 2,6 раза ($p < 0,001$) і ПАК на 42,4 % ($p < 0,01$).

Отримані дані вказують на компенсаторну активацію антиоксидантної системи у відповідь на оксидативний стрес при ЕГ більше у НРА щурів. Механізми антиоксидантного захисту при введенні етанолу відрізнялися від групи, яким давали глюкозу для пиття. Етанол викликав у ВРА більше зростання каталазної активності у гомогенаті серця, у НРА – більшу $СОД_{сир}$ активність, ПАК, ЦП, каталазну активність у серці, меншу каталазну активність у сироватці крові. Отже, не дивлячись на більше зростання прооксидантів у НРА, у них спрацьовує потужніший антиоксидантний захист.

3.3 Зміни біохімічних показників у крові щурів-самців з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

При етаноловому ураженні організму, крім печінки, пошкоджуються в першу чергу серце, підшлункова залоза, нирки, легені тощо. Для уточнення органа-мішені було доцільним в першу чергу вивчити показники, які вказують на ступінь пошкодження печінки.

У сироватці крові значення АЛТ, АСТ і ЛФ істотно не відрізнялися у ВРА і НРА щурів (табл. 3.10). Семиденне пиття 5 % глюкози призвело у ВРА до зниження АСТ на 30,6 % ($p < 0,001$) та підвищення ЛФ на 11,3 % ($p < 0,05$). У НРА спостерігалось тільки зниження АСТ на 23,9 % ($p < 0,001$). У цій групі виявлено більші на 16,7 % ($p < 0,001$) значення АЛТ у НРА, порівняно з ВРА.

При ЕГ у ВРА достовірно зменшилися значення АЛТ на 15,6 % ($p < 0,05$), АСТ на 20,3 % ($p < 0,001$) і підвищилася ЛФ на 18,6 % ($p < 0,001$). При ЕГ у НРА достовірно зменшувалися значення АЛТ на 33,5 % ($p < 0,001$), АСТ на 30,1 % ($p < 0,001$) і підвищилася ЛФ на 14,6 % ($p < 0,001$). Дане зниження активності АЛТ та АСТ, можливо, вказує на пригнічення процесів трансамінування та утворення внутрішньоклітинних субстратів для реакції

енергозбереження, а не тільки про пошкодження клітинних мембран. Виявлено, що АЛТ була більша у ВРА щурів на 17,6 % ($p < 0,002$), а АСТ – у НЕ на 39,8 % ($p < 0,001$). При порівнянні груп, яким вводили етанол і тим, яким давали глюкозу для пиття, у ВРА виявлено вагомніше зменшення АЛТ на 10,2 % ($p < 0,05$) і АСТ на 28,5 % ($p < 0,001$) при ЕГ. У НРА також більше пригнічення активності ензимів було при ЕГ, зменшилися АЛТ на 36,6 % ($p < 0,001$) і ЛФ на 10,6 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.10 – Зміни показників амінотрансфераз і лужної фосфатази у сироватці крові щурів з високою та низькою руховою активністю, викликані дією етанолу ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	АЛТ, ум.од./мл	АСТ, ум.од./мл	ЛФ, ум.од./мл
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	104,32 ± 6,54	229,35 ± 8,14	388,47 ± 11,92
Глюкоза 7 днів	98,11 ± 1,98	159,27 ± 9,52*	432,23 ± 16,13*
Етаноловий гепатит	88,06 ± 4,32*,**	113,88 ± 6,69*,**	460,89 ± 16,71*
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	109,03 ± 3,37	227,68 ± 4,51	409,09 ± 13,79
Глюкоза 7 днів	114,53 ± 1,98 [#]	173,32 ± 9,95*	423,93 ± 20,91
Етаноловий гепатит	72,56 ± 1,76*,**,#	159,15 ± 11,02*,#	468,99 ± 7,83*,**

Отримані дані вказують на значне пошкодження гепатоцитів та кардіоміоцитів та пригнічення біохімічних процесів у печінці. Тому доцільним було вивчити зміни загального білка в сироватці крові (табл. 3.11).

У контролі у НРА щурів, порівняно з ВРА, був більший вміст загальних протеїнів на 4,9 % ($p < 0,05$). При вживанні 5 % розчину глюкози відмічено значне зменшення вмісту загального білка: у ВРА і у НРА у 2,3 раза ($p < 0,001$). Різниці між показниками цієї групи не виявлено. При ЕГ також відмічено значне зменшення загального білка: у ВРА у 2,3 раза

($p < 0,001$), у НРА – у 2,2 раза ($p < 0,001$). Виявлено, що у НРА, порівняно з ВРА, вміст загального білка був на 13,7 % ($p < 0,05$) більшим. Слід відзначити, що білок синтезуюча функція печінки в однаковій мірі порушувалася як при питті глюкози, так і при ЕГ.

Таблиця 3.11 – Зміни показників вмісту глюкози та загального білка у сироватці крові у щурів з високою та низькою руховою активністю, викликані дією етанолу ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	$7,50 \pm 0,12$	$91,33 \pm 1,58$
Глюкоза 7 днів	$9,14 \pm 0,30^*$	$39,70 \pm 1,70^*$
Етаноловий гепатит	$9,13 \pm 0,31^*$	$38,96 \pm 1,64^*$
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	$6,96 \pm 0,20^\#$	$95,84 \pm 1,11^\#$
Глюкоза 7 днів	$8,85 \pm 0,37^*$	$41,00 \pm 1,59^*$
Етаноловий гепатит	$8,47 \pm 0,17^*$	$44,29 \pm 1,70^{*,\#}$

У зв'язку з пригніченням синтезу загального білка у печінці, зменшення амінотрансфераз якраз і пов'язано із пригніченням синтезу альбумінів, що неодмінно спричинить порушення реологічних властивостей крові, гемодинамічних показників, мікроциркуляції. Оскільки функція синтезу протеїнів пригнічувалася при вживанні глюкози, можна думати порушення обміну вуглеводів у печінці, про розвиток стеатозу, метаболічного синдрому. Доцільним є визначення глюкози у крові.

У контрольних щурів вміст глюкози був достовірно вищим на 7,8 % ($p < 0,05$) у ВРА, порівняно з НРА. При вживанні глюкози відмічено значне її підвищення у ВРА щурів на 21,9 % ($p < 0,001$), у НРА – на 27,2 % ($p < 0,001$).

При ЕГ, порівняно з контролем, спостерігався вищий вміст глюкози у ВРА щурів на 21,8 % ($p < 0,001$), у НРА – на 21,7 % ($p < 0,001$).

З отриманих даних випливає, що вживання глюкози спричинює порушення вуглеводного обміну.

Оскільки у дослідах спостерігалось підвищення оксидаційних процесів доцільним є вивчення ступеня ендогенної інтоксикації організму, що й було зроблено при визначенні вмісту МСМ (табл. 3.12, 3.13).

Таблиця 3.12 – Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів з високою та низькою руховою активністю при розвитку етанолового гепатиту, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
МСМ ₂₃₈ , од./л	0,282 ± 0,005	0,121 ± 0,002 [#]
МСМ ₂₅₄ , од./л	0,365 ± 0,008	0,222 ± 0,002 [#]
МСМ ₂₆₀ , од./л	0,107 ± 0,001	0,269 ± 0,005 [#]
МСМ ₂₈₀ , од./л	0,163 ± 0,007	0,179 ± 0,007
Глюкоза, 7 днів		
МСМ ₂₃₈ , од./л	0,340 ± 0,003 [*]	0,348 ± 0,004 [*]
МСМ ₂₅₄ , од./л	0,407 ± 0,004 [*]	0,402 ± 0,005 [*]
МСМ ₂₆₀ , од./л	0,471 ± 0,008 [*]	0,430 ± 0,009 ^{*,#}
МСМ ₂₈₀ , од./л	0,472 ± 0,012 [*]	0,498 ± 0,009 [*]
Етаноловий гепатит		
МСМ ₂₃₈ , од./л	0,391 ± 0,004 ^{*,**}	0,402 ± 0,003 ^{*,**,#}
МСМ ₂₅₄ , од./л	0,807 ± 0,003 ^{*,**}	0,803 ± 0,005 ^{*,**}
МСМ ₂₆₀ , од./л	0,503 ± 0,005 ^{*,**}	0,502 ± 0,012 ^{*,**}
МСМ ₂₈₀ , од./л	1,018 ± 0,011 ^{*,**}	0,959 ± 0,003 ^{*,**,#}

Встановлено, що у контролі у ВРА тварин, порівняно з НРА, більші значення МСМ₂₃₈ у 2,3 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – на 64,2 % ($p < 0,001$), ПНКо – у 5,8 раза ($p < 0,001$), КоА – у 2,6 раза ($p < 0,001$), менші у 2,5 раза ($p < 0,001$) МСМ₂₆₀, в 1,8 раза ($p < 0,001$) КоР. З отриманих даних випливає, що висока рухова активність пов'язана з більшим утворенням токсичних сполук, що може бути пов'язано з більшим апоптозом клітин, або зниженою детоксикаційною функцією печінки і нирок.

У групі, що пила 7 днів глюкозу, всі досліджувані показники як у ВРА, так і НРА тварин, підвищилися. У ВРА тварин зросли МСМ₂₃₈ – на 20,5 % ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – на 11,5 % ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – в 4,4 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – в 2,9 раза ($p < 0,001$). У НРА щурів підвищилися МСМ₂₃₈ – у 2,9 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – на 80,8 % ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – на 60 % ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 2,8 раза ($p < 0,001$). ПНКо у ВРА тварин знизився у 3,6 раза ($p < 0,001$), КоА – у 2,5 раза ($p < 0,001$), КоР зріс у 2,6 раза ($p < 0,001$). У НРА щурів ПНКо зріс на 80,7 % ($p < 0,001$), КоР – на 53,7 % ($p < 0,001$). При цьому МСМ₂₆₀ були більші у ВРА, ПНКо і КоР – у НРА. Навантаження глюкозою спричинило пошкоджуючий ефект на клітини підшлункової залози і печінки, оскільки глюкоза в нормі не є складовою раціону щурів.

При ЕГ також зросли всі МСМ як у ВРА, так і НРА тварин. У ВРА тварин збільшилися МСМ₂₃₈ – у 3,4 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – у 2,2 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – у 4,7 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 6,3 раза ($p < 0,001$). У НРА щурів підвищилися МСМ₂₃₈ – у 3,3 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – у 3,6 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – на 87 % ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 2,4 раза ($p < 0,001$). ПНКо у ВРА тварин знизився у 3,4 раза ($p < 0,001$), КоА – у 4,6 раза ($p < 0,001$), КоР зріс у 2,8 раза ($p < 0,001$). У НРА щурів ПНКо зріс на 78,4 % ($p < 0,001$), КоР – на 48,3 % ($p < 0,001$), КоА зменшився на 63,6 % ($p < 0,001$). При цьому МСМ₂₃₈ і КоА виявилися більшими у НРА, а МСМ₂₈₀ і КоР – у ВРА. З отриманих результатів випливає, що руйнування гепатоцитів відбувається в однаковій мірі, але накопичення токсичних сполук більше у НРА тварин, що очевидно пов'язано із сповільненим метаболізмом.

Таблиця 3.13 – Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів з високою та низькою руховою активністю при розвитку етанолового гепатиту, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	2,63 ± 0,05	0,45 ± 0,01 [#]
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	1,78 ± 0,10	0,68 ± 0,03 [#]
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	0,44 ± 0,02	0,81 ± 0,03 [#]
Глюкоза, 7 днів		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	0,72 ± 0,01 [*]	0,81 ± 0,02 ^{*,#}
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	0,72 ± 0,02 [*]	0,70 ± 0,01
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	1,16 ± 0,03 [*]	1,24 ± 0,01 ^{*,#}
Етаноловий гепатит		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	0,78 ± 0,01 ^{*,**}	0,80 ± 0,02 [*]
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	0,38 ± 0,01 ^{*,**}	0,42 ± 0,01 ^{*,**,#}
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	1,26 ± 0,01 ^{*,**}	1,20 ± 0,01 ^{*,**,#}

Як видно з таблиці 3.12, у ВРА і НРА щурів зросли усі МСМ, порівняно з групою, яка пила глюкозу, що вказує на значний вплив етанолу на організм щурів. Ендогенна інтоксикація як при дії етанолу, так і самої глюкози більше виражена у ВРА щурів. Можливо вони чутливіші до пошкоджуючої дії етанолу за рахунок вищого основного обміну, а в результаті зростання токсичних впливів настає зрив адаптаційних механізмів.

Тому наступним етапом було вивчення механізмів регуляції з боку АНС, яка дає можливість оцінити адаптаційні процеси в організмі.

3.4 Зміни показників кардіоінтервалограм у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

При аналізі кардіоінтервалограм щурів 4-місячного віку встановлено, що досліджувані показники автономного балансу серцевого ритму не залежали від рухової активності тварин (табл. 3.14, 3.15).

Таблиця 3.14 – Автономна регуляція серцевого ритму у щурів з високою та низькою руховою активністю при розвитку етанолового гепатиту (M ± m, n=12)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
Мода, с	0,137 ± 0,004	0,130 ± 0,003
Амплітуда моди, %	43,08 ± 2,35	41,92 ± 2,01
Варіаційний розмах, 10 ⁻² , с	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,02
ЧСС, хв ⁻¹	441,17 ± 13,33	463,67 ± 9,05
Глюкоза, 7 днів		
Мода, с	0,116 ± 0,001*	0,118 ± 0,003*
Амплітуда моди, %	42,50 ± 1,66	37,750 ± 2,25
Варіаційний розмах, 10 ⁻² , с	0,29 ± 0,03	0,38 ± 0,02 [#]
ЧСС, хв ⁻¹	515,83 ± 5,26*	512,83 ± 13,89*
Етаноловий гепатит		
Мода, с	0,121 ± 0,002*	0,132 ± 0,004 ^{**,#}
Амплітуда моди, %	41,00 ± 4,03	39,10 ± 2,81
Варіаційний розмах, 10 ⁻² , с	0,48 ± 0,03 ^{*,**}	0,44 ± 0,03*
ЧСС, хв ⁻¹	496,58 ± 9,28*	458,67 ± 14,08 ^{**,#}

Глюкоза викликала у ВРА і НРА тварин збільшення ЧСС, відповідно, на 16,9 % ($p < 0,001$) і на 10,6 % ($p < 0,01$) і зменшення M_o на 15,1 % ($p < 0,001$) і 8,9 % ($p < 0,02$), що вказувало на зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами. Також у ВРА щурів збільшилися ІН на 44,4 % ($p < 0,05$) і ВПР на 47,9 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.15 – Автономна регуляція серцевого ритму у щурів з високою та низькою руховою активністю при розвитку етанолового гепатиту ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$48,62 \pm 5,46$	$46,45 \pm 3,40$
ІВР, ум.од.	$12,96 \pm 1,21$	$12,01 \pm 0,86$
ВПР, ум.од.	$2,18 \pm 0,14$	$2,20 \pm 0,10$
ПАПР, ум.од.	$0,49 \pm 0,17$	$0,32 \pm 0,02$
Глюкоза, 7 днів		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$70,22 \pm 7,63^*$	$44,08 \pm 4,72^\#$
ІВР, ум.од.	$16,49 \pm 1,91$	$10,21 \pm 0,95^\#$
ВПР, ум.од.	$3,22 \pm 0,26^*$	$2,28 \pm 0,14^\#$
ПАПР, ум.од.	$0,36 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,02$
Етаноловий гепатит		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$39,50 \pm 7,60^{**}$	$37,48 \pm 6,06$
ІВР, ум.од.	$9,46 \pm 1,69^{**}$	$9,56 \pm 1,34$
ВПР, ум.од.	$1,80 \pm 0,13^{**}$	$1,82 \pm 0,16^{*,**}$
ПАПР, ум.од.	$0,34 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,03$

Виявилася достовірна різниця у показниках між ВРА і НРА щурами. Так, у НРА переважали парасимпатичні впливи на серце, що проявлялося у більших на 31,4 % ($p < 0,01$) значеннях ΔX , менших на 37,2 % ($p < 0,01$) показниках ІН, на 38,1 % ($p < 0,01$) – ІВР, на 41,1 % ($p < 0,01$) – ВПР. Очевидно, що глюкоза сприяла покращенню метаболічних процесів в обох групах тварин, але за різними механізмами. У ВРА вона полегшувала утворення енергії для забезпечення рухової активності, а у НРА за рахунок переважання парасимпатичних впливів на організм зменшувалася потреба в оксигені.

ЕГ у ВРА і НРА тварин супроводжувався збільшенням ΔX відповідно на 38,1 % ($p < 0,002$) і на 23,3 % ($p < 0,01$). Таке переважанням парасимпатичних впливів може бути пов'язаний як з підвищенням адаптаційно-компенсаторних механізмів у щурів, так і їх астенизацію. У ВРА для утримання рівноваги АНС компенсаторно на 13 % ($p < 0,01$) зменшувалася Мо. У НРА, порівняно з ВРА, на 8,7 % ($p < 0,01$) переважала Мо і на 8,3 % ($p < 0,01$) була менша ЧСС, які не відрізнялися від контрольних значень. Такі механізми компенсації забезпечували виживання всіх тварин при ЕГ.

Отже, при вживанні глюкози зростають симпатичні впливи на серце, а при ЕГ – парасимпатичні впливи. При ЕГ у ВРА щурів, порівняно з НРА, більші симпатичні впливи на серцеву діяльність за рахунок більшого викиду адреналіну наднирковими залозами. Такі зміни можуть спричинити порушення кровопостачання органів. Тому наступним етапом стало вивчення центральної гемодинаміки.

3.5 Зміни показників центральної гемодинаміки у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

Зміни показників центральної гемодинаміки наведено в таблиці 3.16. У контрольних НРА, порівняно з ВРА, була більша на 22,4 % ($p < 0,01$) ЧД. Пиття глюкози спричинило у ВРА збільшення УО на 36,3 % ($p < 0,001$) і ХОК на 49,3 % ($p < 0,001$), що може вказувати на покращення енергозабезпечення.

Таблиця 3.16 – Показники інтегральної реографії тіла у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті (М ± m, n=12)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
РСІ, Ом	0,589 ± 0,043	0,667 ± 0,080
ДКІ, %	63,49 ± 2,51	61,46 ± 3,314
РДІ, %	74,22 ± 2,55	71,77 ± 3,16
КІТ, ум. од.	288,46 ± 8,34	276,93 ± 7,00
УО, мкл	51,72 ± 4,25	67,21 ± 10,47
ЧД, хв ⁻¹	91,78 ± 6,13	112,29 ± 4,62 [#]
ЧСС, хв. ⁻¹	412,52 ± 15,19	426,99 ± 13,77
ХОК, мл/хв	21,25 ± 1,88	27,57 ± 3,73
Глюкоза, 7 днів		
РСІ, Ом	0,536 ± 0,019	0,397 ± 0,022 ^{*,#}
ДКІ, %	62,49 ± 1,34	57,85 ± 1,83 [#]
РДІ, %	73,22 ± 1,89	74,67 ± 2,63
КІТ, ум. од.	267,63 ± 6,77	320,56 ± 13,48 ^{*,#}
УО, мкл	70,51 ± 3,44 [*]	37,25 ± 1,33 ^{*,#}
ЧД, хв ⁻¹	130,79 ± 7,51	119,82 ± 3,76
ЧСС, хв. ⁻¹	448,72 ± 21,21	517,54 ± 15,42 ^{*,#}
ХОК, мл/хв	31,73 ± 2,39 [*]	19,20 ± 0,69 ^{*,#}
Етаноловий гепатит		
РСІ, Ом	0,418 ± 0,030 ^{*,**}	0,547 ± 0,025 ^{*,**,#}
ДКІ, %	74,52 ± 3,28 ^{*,**}	71,01 ± 1,45 ^{*,**}
РДІ, %	81,12 ± 2,31 ^{**}	75,37 ± 2,15
КІТ, ум. од.	237,91 ± 11,07 ^{*,**}	265,77 ± 7,43 ^{**}
УО, мкл	56,22 ± 5,49 ^{**}	64,32 ± 3,55 ^{**}
ЧД, хв ⁻¹	163,49 ± 31,19 [*]	113,98 ± 4,76
ЧСС, хв. ⁻¹	492,66 ± 23,43 [*]	446,96 ± 13,13 ^{**}
ХОК, мл/хв	26,62 ± 2,10	28,41 ± 1,25 ^{**}

Вживання глюкози у НРА спричинило зменшення РСІ на 68,1 % ($p < 0,002$), УО на 80,4 % ($p < 0,01$), ХОК на 43,6 % ($p < 0,05$), зростання КІТ на 15,8 % ($p < 0,01$), ЧСС на 21,2 % ($p < 0,001$).

Результати можуть вказувати на зменшення інтенсивності пульсового кровонаповнення за рахунок викиду крові з лівого шлуночка, зростання системного артеріального тонуусу і ЧСС.

При аналізі показників у ВРА тварин, порівняно з НРА, виявилися більшими на 35,2 % ($p < 0,001$) значення РСІ, на 8 % ($p < 0,05$) – ДКІ, на 89,3 % ($p < 0,001$) – УО, на 65,3 % ($p < 0,001$) – ХОК, меншими 19,8 % ($p < 0,001$) КІТ, на 15,3 % ($p < 0,02$) ЧСС.

При ЕГ у ВРА щурів зменшилися на 38,4 % ($p < 0,01$) РСІ, на 18,2 % ($p < 0,001$) – КІТ, зросли на 17,4 % ($p < 0,02$) ДКІ, на 78,1 % ($p < 0,05$) – ЧД і на 19,4 % ($p < 0,01$) – ЧСС. При ЕГ у НРА щурів зменшилися на 21,9 % ($p < 0,001$) РСІ та збільшився на 15,5 % ($p < 0,02$) ДКІ. Тільки РСІ був вищим на 30,9 % ($p < 0,002$) у НРА, порівняно з ВРА щурами.

У тварин двох груп спостерігалися відмінності у показниках центральної гемодинаміки, при ЕГ, порівняно з групою, що пила глюкозу. Так, у ВРА при ЕГ були більшими ДКІ на 19,3 % ($p < 0,002$), РДІ на 10,8 % ($p < 0,02$), меншими РСІ на 28,3 % ($p < 0,002$), КІТ на 9,6 % ($p < 0,05$), УО на 25,4 % ($p < 0,05$). У НРА тварин виявилися більшими РСІ на 37,9 % ($p < 0,001$), ДКІ на 22,7 % ($p < 0,001$), УО на 72,7 % ($p < 0,001$), ХОК на 48 % ($p < 0,001$), меншими – КІТ на 20,6 % ($p < 0,001$) і ЧСС на 15,8 % ($p < 0,001$).

Такі результати можна оцінити як залучення в патологічний процес ендотелію судин, нирок, легень, а не тільки печінки і серця. У ВРА і НРА щурів порівняно з контролем, при ЕГ збільшився ДКІ, що також характеризує порушення функції ендотелію артеріол, розвиток ендотеліальної дисфункції, зростання периферичного опору судин, артеріального тиску. Вживання глюкози у ВРА сприяло посиленню кровообігу за рахунок позитивного інотропного ефекту. У НРА вживання глюкози, навпаки, спричинило зменшення кровообігу, кровонаповнення

органів, розвиток позитивного хронотропного і негативного інотропного ефекту, зростання тонуусу артерій.

3.6 Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

У контролі 4-місячних тварин у ВРА щурів, порівняно з НРА, на 25,6 % ($p < 0,01$) виявилися більші значення протизапального цитокіну ІЛ-10 (таблиця 3.17).

У групі тварин, які пили розчин глюкози, у ВРА щурів ІЛ-10 зросли на 40,9 % ($p < 0,01$). У НРА підвищилася концентрація ІЛ-1 β на 49,5 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 15,5 % ($p < 0,02$), ІЛ-10 у 2,3 раза ($p < 0,001$), зменшилися ФНП- α на 11,9 % ($p < 0,05$), співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 43,2 % ($p < 0,001$). При порівнянні результатів між ВРА і НРА, відмічено у НРА більші значення ІЛ-1 β на 29 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 22,1 % ($p < 0,002$), а у ВРА – співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 28,1 % ($p < 0,001$). З отриманих даних випливає, що ВРА тварини більш стійкі до навантаження глюкозою, а у НРА вона викликала порушення імунної системи. Активація прозапальних інтерлейкінів можливо пов'язана з тим, що у НРА, які є менш активними, глюкоза стала додатковим джерелом енергії, що посилює запальні реакції, але зменшило деструктивні зміни.

При етаноловому гепатиті у ВРА тварин показники цитокінів не відрізнялися від контрольних значень. У НРА порівняно з контролем були менші значення ФНП- α на 14,9 % ($p < 0,001$), співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 34,8 % ($p < 0,001$), зросли ІЛ-1 β на 27,7 % ($p < 0,002$), ІЛ-10 на 46,4 % ($p < 0,001$). У НРА, порівняно з ВРА, були менші значення ФНП- α на 11,7% ($p < 0,05$), співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 24,7 % ($p < 0,01$). У НРА при гепатиті, порівняно з групою, що споживала глюкозу, були менші значення ІЛ-1 β на 27,3 % ($p < 0,02$), ІЛ-10 на 46,4 % ($p < 0,001$), але більше співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 34,8 % ($p < 0,01$). Отримані результати

вказують на зростання запалення в організмі НРА щурів та, порівняно з самим споживанням глюкози, в організмі зросли деструктивні процеси, які очевидно пов'язані з руйнуванням гепатоцитів.

Таблиця 3.17 – Значення інтерлейкінів у сироватці крові щурів з високою та низькою руховою активністю при розвитку етанолового гепатиту (пг/мл), $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
ФНП- α	$3,47 \pm 0,16$	$3,63 \pm 0,11$
ІЛ-1 β	$2,08 \pm 0,10$	$1,83 \pm 0,12$
ІЛ-4	$6,61 \pm 0,31$	$6,30 \pm 0,22$
ІЛ-10	$7,12 \pm 0,60$	$5,30 \pm 0,18^{\#}$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,73 \pm 0,14$	$2,06 \pm 0,13$
Глюкоза, 7 днів		
ФНП- α	$3,38 \pm 0,17$	$3,20 \pm 0,18^*$
ІЛ-1 β	$2,12 \pm 0,10$	$2,74 \pm 0,13^{*,\#}$
ІЛ-4	$5,96 \pm 0,24$	$7,28 \pm 0,32^{*,\#}$
ІЛ-10	$10,04 \pm 0,79^*$	$12,37 \pm 1,08^*$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,63 \pm 0,11$	$1,17 \pm 0,04^{*,\#}$
Етаноловий гепатит		
ФНП- α	$3,50 \pm 0,18$	$3,09 \pm 0,09^{*,**}$
ІЛ-1 β	$2,07 \pm 0,13$	$2,33 \pm 0,10^{*,**}$
ІЛ-4	$6,58 \pm 0,22$	$6,53 \pm 0,20$
ІЛ-10	$7,48 \pm 0,68$	$7,76 \pm 0,70^{*,**}$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,78 \pm 0,15$	$1,34 \pm 0,05^{*,**,\#}$

Оскільки виявлено пошкодження печінки і серця тварин, як деструктивного, так і запального генезу, наступним етапом стало визначення морфометричних показників серця і печінки.

3.7 Морфометричні зміни органів у щурів з різною руховою активністю при етаноловому гепатиті

Оскільки виявлено пошкодження організму тварин за оксидаційним механізмом, розвиток запалення, зміни центральної гемодинаміки, доцільним було вивчити механізми ремоделювання серця і печінки (табл. 3.18).

У контрольних ВРА тварин, порівняно з НРА, достовірно більшою на 15,2 % ($p < 0,01$) виявилася маса серця. Площа правого шлуночка у ВРА, порівняно з НРА була на 20,6 % ($p < 0,001$) більшою.

У групі, що пила розчин глюкози у ВРА щурів збільшилася на 17,9 % ($p < 0,02$) площа правого шлуночка. У НРА щурів зросла площа міжшлуночкової перегородки на 19,2 % ($p < 0,05$). У НРА тварин, порівняно з ВРА, у цей термін виявилася більшою на 14 % ($p < 0,02$) маса серця.

При ЕГ, порівняно з контролем, у ВРА збільшилася площа правого шлуночка на 17,2 % ($p < 0,002$). У НРА щурів зменшилася площа правого шлуночка на 19,6 % ($p < 0,002$), але збільшилася площа міжшлуночкової перегородки на 11,5 % ($p < 0,05$). При аналізі показників між ВРА і НРА щурами виявлено, що у ВРА щурів маса печінки була більшою на 22,1 % ($p < 0,002$), площа правого шлуночка на 16,3 % ($p < 0,002$).

При порівнянні ефекту етанолу, розведеного на глюкозі, і впливу глюкози у НРА тварин при ЕГ виявилася меншою площа правого шлуночка на 20,8 % ($p < 0,001$), маса печінки на 17,1 % ($p < 0,002$), а у ВРА – були більші маса печінки на 17,4 % ($p < 0,05$) і маса серця на 13,9 % ($p < 0,01$).

Таблиця 3.18 – Морфометричні зміни печінки та серця у щурів з високою та низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
Маса печінки, г	$8,12 \pm 0,25$	$7,72 \pm 0,26$
Маса серця, г	$0,76 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02^{\#}$
Площа правого шлуночка, мм^2	$94,2 \pm 3,7$	$113,7 \pm 3,2^{\#}$
Площа міжшлуночкової перегородки, мм^2	$51,7 \pm 2,0$	$52,4 \pm 1,5$
Площа лівого шлуночка, мм^2	$136,4 \pm 7,2$	$136,7 \pm 4,1$
Глюкоза, 7 днів		
Маса печінки, г	$7,75 \pm 0,38$	$8,72 \pm 0,29^*$
Маса серця, г	$0,66 \pm 0,02^*$	$0,75 \pm 0,02^*$
Площа правого шлуночка, мм^2	$111,2 \pm 5,3^*$	$114,8 \pm 5,4$
Площа міжшлуночкової перегородки, мм^2	$57,8 \pm 2,5$	$62,5 \pm 4,1^*$
Площа лівого шлуночка, мм^2	$125,8 \pm 5,2$	$131,4 \pm 4,5$
Етаноловий гепатит		
Маса печінки, г	$9,09 \pm 0,42^{**}$	$7,45 \pm 0,24^{**,\#}$
Маса серця, г	$0,75 \pm 0,02^{**}$	$0,73 \pm 0,03$
Площа правого шлуночка, мм^2	$110,5 \pm 3,3^*$	$95,0 \pm 2,2^{*,**,\#}$
Площа міжшлуночкової перегородки, мм^2	$52,7 \pm 1,8$	$58,4 \pm 2,4^*$
Площа лівого шлуночка, мм^2	$126,8 \pm 4,6$	$130,7 \pm 4,0$

Отже, у тварин при розвитку ЕГ відбувається ремоделювання печінки і серця. Причому у ВРА тварин більших змін зазнає печінка та правий шлуночок, а у НРА – міжшлуночкова перегородка.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити наступні висновки:

1. У серці 4-місячних контрольних тварин з низькою руховою активністю, порівняно з високою, відмічено більший вміст дієнових кон'югатів, шиффових основ, окисномодифікованих протеїнів, каталази, що вказує на інтенсивніші метаболічні процеси.

2. У крові контрольних щурів низькою руховою активністю, порівняно з високою, виявлено більший вміст дієнових кон'югатів, шиффових основ, окисномодифікованих протеїнів $\lambda=430$, загальних протеїнів, супероксиддисмутази, церулоплазміну, менший вміст каталази, глюкози, молекул середньої маси $\lambda=238, 254, 260$, інтерлейкіну 10, що вказує на інтенсивніші метаболічні процеси, оптимальніше знешкодження токсичних речовин.

3. Семиденне вживання глюкози в усіх тварин спричинює активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів (вміст дієнових кон'югатів у серці є вищим у тварин з низькою руховою активністю) та антиоксидантів, зменшення активності аланінамінотрансферази та вмісту загального протеїну, у щурів з високою руховою активністю – зростання активності лужної фосфатази, у низькоактивних – глюкози. АЛТ залишається на рівні контролю (у тварин з низькою руховою активністю вона більша, порівняно з високорухливими). Отримані дані вказують на активацію функції печінки більше у щурів з високою руховою активністю та серця більше у тварин з низькою руховою активністю.

4. При етаноловому гепатиті відмічено активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові (дієнових кон'югатів більше у тварин з низькою руховою активністю) та гомогенаті серця (триєнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів більше у тварин з низькою

руховою активністю) та збільшення окисномодифікованих протеїнів (при $\lambda=430$ більше у щурів з високою руховою активністю, при $\lambda=370$ – у тварин з низькою руховою активністю). Одночасно зростає активність антиоксидантної системи, зокрема церулоплазмін і пероксидазна активність крові більше у тварин з низькою руховою активністю. Не дивлячись на це наростає вміст молекул середньої маси (у щурів з високою руховою активністю більше накопичення при $\lambda=280$, у тварин з низькою руховою активністю – при $\lambda=238$). У всіх тварин збільшуються лужна фосфатаза, зменшується вміст загального протеїну (більше у щурів з високою руховою активністю) та амінотрансфераз (у щурів з високою руховою активністю в більшій мірі знижується аспартатамінотрансфераза, у тварин з низькою руховою активністю – аланінамінотрансфераза). У щурів з низькою руховою активністю збільшується вміст інтерлейкінів 1β , 10 , зменшується – фактора некрозу пухлин- α . Отримані результати вказують на пошкодження печінки та серця.

5. Етаноловий гепатит супроводжувався підвищенням парасимпатичних впливів на серце всіх тварин, зростанням симпатичних впливів на серцеву діяльність у щурів з високою руховою активністю. Змінюється центральна гемодинаміка, зменшується кровонаповнення артеріального русла, розвивається ендотеліальна дисфункція, зростає периферичний опір судин.

6. Моделювання етанолового гепатиту у щурів з різною руховою активністю викликає пошкодження організму за оксидативним механізмом, розвитком запалення, інтоксикації, змінами артеріального русла. При цьому механізми ушкодження серця різняться, у щурів з високою руховою активністю більше пошкоджується правий шлуночок, у щурів з низькою руховою активністю – міжшлуночкова перегородка.

Результати даного розділу висвітлено в наукових працях [268–283].

РОЗДІЛ 4

РОЗВИТОК ХРОНІЧНОГО ЕТАНОЛОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ТВАРИН З РІЗНОЮ РУХОВОЮ АКТИВНІСТЮ

4.1 Зміни про-і антиоксидантів у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки

При аналізі змін показників ПОЛ у щурів 6-місячного віку виявлено наступне (табл. 4.1, 4.2). У контрольних ВРА щурів, порівняно з НРА, у сироватці крові та гомогенаті серця виявлено менші значення ДК (відповідно на 32,6 %, $p < 0,001$ і на 31,4 %, $p < 0,001$), ТК (на 35,1 %, $p < 0,001$; на 38,8 %, $p < 0,001$). Тільки у ВРА щурів вміст ДК, ТК був вищим у сироватці крові, порівняно з гомогенатом серця. У НРА щурів достовірної різниці у показниках між досліджуваними середовищами не виявлено. Співвідношення ДК / ТК було більшим на 1,9 % ($p < 0,05$) у сироватці крові і на 5,6 % ($p < 0,001$) у гомогенаті серця ВРА щурів, що вказує на повільніше знешкодження, або інтенсивніше утворення продуктів ПОЛ і може бути зумовлене недостатністю антиоксидантів.

У групі щурів, які для пиття вживали 67 днів 5 % розчин глюкози у ВРА тварин відмічено збільшення $ДК_{\text{гом}}$ на 28,4 % ($p < 0,001$), $ТК_{\text{гом}}$ на 31,8 % ($p < 0,001$), $ДК_{\text{сир}}$ на 30,8 % ($p < 0,001$), $ТК_{\text{сир}}$ на 36,4 % ($p < 0,001$). У НРА спостерігалася протилежна картина – вміст кон'югатів достовірно зменшувався, відповідно на $ДК_{\text{гом}}$ на 22,6 % ($p < 0,001$), $ТК_{\text{гом}}$ на 21,8 % ($p < 0,001$), $ДК_{\text{сир}}$ на 26,9 % ($p < 0,001$), $ТК_{\text{сир}}$ на 24 % ($p < 0,001$). Можливо у НРА глюкоза для даних тварин була джерелом енергії.

Відмічено зменшення показника ДК / ТК у сироватці крові на 4,3 % ($p < 0,001$) у ВРА і на 2,4 % ($p < 0,001$) у НРА, і на 2,7 % ($p < 0,02$) у серці ВРА, причому у серці ВРА, порівняно з НРА він був більшим на 3,4 % ($p < 0,01$). Очевидно, що глюкоза покращувала метаболічні процеси в організмі всіх щурів, і в серці ВРА.

Таблиця 4.1 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ДК, ум.од./мл	ТК, ум.од./мл	ДК / ТК
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	2,867 ± 0,005	2,665 ± 0,005	1,08 ± 0,01
Глюкоза 67 днів	3,750 ± 0,009*	3,636 ± 0,014*	1,03 ± 0,01*
Етаноловий гепатоз	2,325 ± 0,064 ^{*,**}	3,308 ± 0,027 ^{*,**}	0,70 ± 0,02 ^{*,**}
Етаноловий фіброз	5,030 ± 0,014 ^{*,**,###}	4,930 ± 0,012 ^{*,**,###}	1,02 ± 0,01 ^{*,**,###}
Етаноловий цироз	5,937 ± 0,007 ^{*,**,###,###}	5,787 ± 0,011 ^{*,**,###,###}	1,03 ± 0,01 ^{*,###}
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	3,801 ± 0,022 [#]	3,600 ± 0,022 [#]	1,06 ± 0,01 [#]
Глюкоза 67 днів	2,995 ± 0,013 ^{*,#}	2,904 ± 0,015 ^{*,#}	1,03 ± 0,01 [*]
Етаноловий гепатоз	2,517 ± 0,076 ^{*,**}	3,350 ± 0,034 ^{*,**}	0,75 ± 0,03 ^{*,**}
Етаноловий фіброз	4,961 ± 0,007 ^{*,**,###}	4,885 ± 0,013 ^{*,**,###}	1,02 ± 0,01 ^{*,**,###}
Етаноловий цироз	5,701 ± 0,014 ^{*,**,###,###}	5,551 ± 0,021 ^{*,**,###,###}	1,03 ± 0,01 ^{*,###,###}
Тут і в наступних таблицях: Примітка. * – показники достовірні, порівняно з контролем; ** – показники достовірні, порівняно з з глюкозою; # – показники достовірні, порівняно з ВРА тваринами; ### – показники достовірні, порівняно з гепатозом; 5. ### – показники достовірні, порівняно з фіброзом.			

Таблиця 4.2 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ДК, ум.од. / г	ТК, ум.од./ г	ДК / ТК
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	2,765 ± 0,005	2,390 ± 0,016	1,16 ± 0,01
Глюкоза 67 днів	3,550 ± 0,009*	3,150 ± 0,009*	1,13 ± 0,01*
Етаноловий гепатоз	2,650 ± 0,058**	3,442 ± 0,056*,**	0,77 ± 0,01*,**
Етаноловий фіброз	4,888 ± 0,020*,**,###	4,716 ± 0,031*,**,###	1,04 ± 0,01*,**,###
Етаноловий цироз	5,850 ± 0,006 *,**,###,####	5,320 ± 0,019 *,**,###,####	1,10 ± 0,01*,**,###
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	3,634 ± 0,006 [#]	3,317 ± 0,016 [#]	1,10 ± 0,01 [#]
Глюкоза 67 днів	2,964 ± 0,006*, [#]	2,724 ± 0,030*, [#]	1,10 ± 0,01 [#]
Етаноловий гепатоз	2,475 ± 0,071*,**	3,333 ± 0,067**	0,75 ± 0,03*,**
Етаноловий фіброз	4,744 ± 0,007*,**,###	4,504 ± 0,015*,**,###	1,05 ± 0,01*,**,###
Етаноловий цироз	5,551 ± 0,020 *,**,###,####	5,139 ± 0,015 *,**,###,####	1,08 ± 0,01 ^{#,###}

При ЕГз у ВРА зменшилися ДК_{сир} – на 23,3 % ($p < 0,001$), але підвищився вміст ТК_{сир} – на 24,1 % ($p < 0,001$) і ТК_{гом} на 44 % ($p < 0,001$). У НРА зменшилися ДК_{сир} – на 51 % ($p < 0,001$), ТК_{сир} – на 7,5 % ($p < 0,001$), ДК_{гом} на 46,8 % ($p < 0,001$).

Відмічено достовірне зменшення співвідношення ДК / ТК у сироватці крові на 53 % ($p < 0,001$) у ВРА і на 40,3 % ($p < 0,001$) у НРА, у серці на 50,2 % ($p < 0,001$) ВРА і на 47 % ($p < 0,001$) у НРА, що вказує на значну інтенсифікацію перетворення проміжних продуктів ПОЛ.

При аналізі змін показників ПОЛ при ЕФ, порівняно з контролем, ми відмітили їх достовірне збільшення у крові і гомогенаті серця всіх тварин. Так, підвищення значень було наступне: у ВРА ДК_{сир} – на 75,5 % ($p < 0,001$), ДК_{гом} – на 76,8 % ($p < 0,001$), ТК, відповідно, на 85 % ($p < 0,001$) і 97,3 % ($p < 0,001$). У НРА тварин підвищення показників були, відповідно, такі: ДК – на 30,5 % ($p < 0,001$) і 30,5% ($p < 0,001$), ТК – на 35,7 % ($p < 0,001$) і 35,8 % ($p < 0,001$). Не дивлячись на те, що у контролі значення ДК і ТК були вищими у НРА тварин, при фіброзі показники ДК і ТК були достовірно вищими у ВРА щурів. Отримані результати вказують на більше накопичення продуктів ПОЛ в організмі ВРА щурів.

Відмічено достовірне зменшення співвідношення ДК / ТК у сироватці крові на 5,4 % ($p < 0,001$) у ВРА і на 4 % ($p < 0,001$) у НРА, у серці на 11,6 % ($p < 0,001$) ВРА і на 4,1 % ($p < 0,001$) у НРА, що вказує на інтенсифікацію перетворення проміжних продуктів ПОЛ. Причому у гомогенаті серця НРА, порівняно з ВРА, співвідношення ДК / ТК було на 1,6 % ($p < 0,05$) більшим.

При аналізі змін показників ПОЛ при ЕЦ, порівняно з контролем, було їх достовірне збільшення у крові та гомогенаті серця. Підвищення значень було наступне: у ВРА ДК_{сир} і ДК_{гом} – у 2,1 раза ($p < 0,001$), ТК, відповідно, у 2,2 раза ($p < 0,001$). У НРА тварин підвищення показників було відповідно ДК_{сир} – на 50 % ($p < 0,001$) і ДК_{гом} – на 52,7 % ($p < 0,001$), ТК – на 54,2 % ($p < 0,001$) і 55 % ($p < 0,001$). Так як і при ЕФ, показники ДК, ТК зросли більше і були вищими у ВРА щурів, порівняно з НРА. Порівнюючи результати при ЕФ і ЕЦ, слід відмітити достовірне збільшення у сироватці крові та гомогенаті серця ДК і ТК при цирозі печінки. Отримані результати свідчать про більше ураження організму ВРА тварин, яке наростає з важкістю патології.

Відмічено достовірне зменшення співвідношення ДК / ТК у сироватці крові у ВРА на 4,9 % ($p < 0,001$), у НРА – на 2,8 % ($p < 0,001$), у серці ВРА на 5,2 % ($p < 0,001$), що вказує на інтенсифікацію перетворення проміжних продуктів ПОЛ. Причому у ВРА, порівняно з НРА, у гомогенаті серця співвідношення ДК / ТК було на 1,8 % ($p < 0,01$) більшим.

У контрольних ВРА щурів, порівняно з НРА, у крові та серці виявлено менші значення ТБК-активних продуктів (на 27,7 %, $p < 0,001$ і на 29,5 %, $p < 0,001$) та більші показники ШО (на 19,3 %, $p < 0,001$ і на 18%, $p < 0,001$) (табл. 4.3, 4.4). Враховуючи те, що у ВРА вищі значення ШО, можна думати, що у них більша потужність антиоксидантної системи, що забезпечує швидке знешкодження проміжних продуктів ПОЛ з активним утворенням кінцевих метаболітів. Причому тільки у ВРА щурів вміст ТБК-активних продуктів був вищим у сироватці крові, порівняно з гомогенатом серця, а концентрація ШО – у гомогенаті серця. У НРА щурів достовірної різниці у показниках досліджуваних середовищ не виявлено. Співвідношення ШО / ТБК-активні продукти було більшим у ВРА тварин: у сироватці крові на 52,5 % ($p < 0,001$), у гомогенаті серця на 53 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників після 67-денного пиття глюкози відмічено збільшення ТБК-активних продуктів, ШО і зменшення співвідношення ШО / ТБК-активні продукти у сироватці крові та гомогенаті серця у ВРА щурів, що вказує на менше знешкодження продуктів ПОЛ. У НРА тварин картина була іншою: зросли ТБК-активні продукти, ШО і співвідношення ШО / ТБК-активні продукти у сироватці крові, що вказувало на інтенсифікацію ПОЛ. Зате у гомогенаті серця НРА зросли ШО і співвідношення ШО / ТБК-активні продукти, а зменшилися ТБК-активні продукти, що вказувало на знешкодження проміжних продуктів ПОЛ. І в крові, і в серці вміст ТБК-активних продуктів був вищим у ВРА, співвідношення ШО / ТБК-активні продукти – у НРА, а ШО переважали в сироватці та гомогенаті ВРА.

При ЕГз вміст ТБК-активних продуктів перевищував контрольні значення у сироватці і гомогенаті ВРА і НРА щурів. ШО при цій патології

були вищі контрольних показників у сироватці крові та гомогенаті серця НРА щурів, що вказувало на кращі метаболічні процеси у них, свідчило про інтенсивне знешкодження проміжних продуктів ПОЛ.

Таблиця 4.3 – Зміни показників перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	ШО, ум.од./мл	ШО / ТБК-активні продукти
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	4,725 ± 0,046	2,514 ± 0,021	0,533 ± 0,009
Глюкоза 67 днів	6,500 ± 0,067*	2,706 ± 0,004*	0,320 ± 0,003*
Етаноловий гепатоз	8,325 ± 0,064*,**	2,399 ± 0,052**	0,288 ± 0,006*,**
Етаноловий фіброз	8,617 ± 0,044*,**,##	3,765 ± 0,026*,**,##	0,437 ± 0,003*,**,##
Етаноловий цироз	9,150 ± 0,094*,**,##,###	4,885 ± 0,013*,**,##,###	0,534 ± 0,005**,##
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	6,033 ± 0,051 [#]	2,107 ± 0,010 [#]	0,349 ± 0,003 [#]
Глюкоза 67 днів	4,758 ± 0,042*, [#]	2,434 ± 0,024*, [#]	0,512 ± 0,008*, [#]
Етаноловий гепатоз	7,367 ± 0,117*	2,572 ± 0,077*,**, [#]	0,349 ± 0,009**
Етаноловий фіброз	8,317 ± 0,051*,**,##	3,412 ± 0,050*,**,##	0,409 ± 0,007*,**,##
Етаноловий цироз	8,958 ± 0,091*,**,##,###	4,678 ± 0,046*,**,##,###	0,523 ± 0,008*,##

Таблиця 4.4 – Зміни показників перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/кг	ШО, ум.од./г	ШО / ТБК-активні продукти
Щури з високою руховою активністю			
Контроль	$3,667 \pm 0,036$	$2,716 \pm 0,036$	$0,741 \pm 0,011$
Глюкоза 67 днів	$4,358 \pm 0,067^*$	$2,946 \pm 0,006^*$	$0,677 \pm 0,009^*$
Етаноловий гепатоз	$6,658 \pm 0,060^{*,**}$	$2,722 \pm 0,049^{**}$	$0,409 \pm 0,007^{*,**}$
Етаноловий фіброз	$7,900 \pm 0,064^*$	$3,848 \pm 0,029^*$	$0,487 \pm 0,004$
Етаноловий цироз	$8,850 \pm 0,051^{*,###}$	$5,193 \pm 0,009^{*,###}$	$0,587 \pm 0,004$
Щури з низькою руховою активністю			
Контроль	$4,750 \pm 0,034^{\#}$	$2,301 \pm 0,011^{\#}$	$0,485 \pm 0,003^{\#}$
Глюкоза 67 днів	$3,833 \pm 0,043^{*,\#}$	$2,627 \pm 0,012^{*,\#}$	$0,686 \pm 0,006^{*,\#}$
Етаноловий гепатоз	$5,367 \pm 0,069^{*,**,\#}$	$2,680 \pm 0,035^*$	$0,501 \pm 0,011^{*,**,\#}$
Етаноловий фіброз	$7,667 \pm 0,047^{*,\#}$	$3,645 \pm 0,047^{*,\#}$	$0,475 \pm 0,005$
Етаноловий цироз	$8,150 \pm 0,080^{*,\#,###}$	$5,023 \pm 0,021^{*,\#,###}$	$0,617 \pm 0,007$

Співвідношення ШО / ТБК-активні продукти зменшилося у сироватці крові та гомогенаті серця ВРА, що свідчило про більше пошкодження

організму у них. У гомогенаті серця НРА щурів цей показник зростав, що вказує на повне знешкодження продуктів ПОЛ, які утворилися.

При аналізі змін показників ПОЛ при ЕФ, порівняно з контролем, ми відмітили їх достовірне збільшення у крові і гомогенаті серця у всіх тварин. Так, підвищення значень було наступне: у ВРА щурів ТБК-ап – на 82,4 % ($p < 0.001$) і в 2,2 раза ($p < 0.001$), ШО – на 49,8 % ($p < 0.001$) і 41,7 % ($p < 0.001$). У НРА тварин підвищення показників були, відповідно, такі: ТБК-ап – на 37,8 % ($p < 0.001$) і 61,4 % ($p < 0.001$), ШО – на 61,5 % ($p < 0.001$) і 58,4 % ($p < 0.001$). Не дивлячись на те, що у контролі значення ТБК-активних продуктів були вищими у НРА тварин, при фіброзі показники ТБК-ап, а також ШО були достовірно вищими у ВРА щурів. Отримані результати вказують на більше накопичення продуктів ПОЛ в організмі ВРА щурів.

При аналізі змін показників ПОЛ при ЕЦ, порівняно з контролем, ми також відмітили їх достовірне збільшення у крові і гомогенаті серця. Підвищення значень було наступне: у ВРА тварин ТБК-активних продуктів – на 93,7 % ($p < 0.001$) і в 2,4 раза ($p < 0.001$), ШО – на 94,3 % ($p < 0.001$) і 91,2 % ($p < 0.001$). У НРА тварин підвищення показників було, відповідно, ТБК-активних продуктів – на 48,5 % ($p < 0.001$) і 71,6 % ($p < 0.001$), ШО_{сир} і ШО_{гом} – у 2,2 раза ($p < 0.001$). Так як і при ЕФ, показники ТБК-активних продуктів і ШО зросли більше і були достовірно вищими у ВРА щурів, порівняно з НРА. Порівнюючи результати при ЕФ і ЕЦ, слід відмітити достовірне збільшення у сироватці крові та гомогенаті серця ТБК-активних продуктів при цирозі печінки. Отримані результати свідчать про більше ураження організму ВРА тварин, яке наростає з важкістю патології.

У контролі у ВРА щурів ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ були значно більшими у сироватці крові (у 2,4 раза, $p < 0,001$; на 64,3 % $p < 0,001$) і меншими у гомогенаті серця (на 70 %, $p < 0,001$; на 63,4 % $p < 0,001$) (табл. 4.5, 4.6).

При 67-денному вживанні глюкози в сироватці крові ВРА тварин спостерігалось зменшення ОМП, а в гомогенаті – зростання. У НРА картина була інша: в сироватці крові ОМП збільшувалися, а в гомогенаті серця –

достовірно знижувалися. Причому вміст ОМП був більшим у сироватці крові НРА, а гомогенаті серця – ВРА. Така картина вказувала на більше пошкодження білкових структур клітинних мембран кардіоміоцитів ВРА і печінки або й інших органів НРА.

При ЕГз у сироватці крові відмічено збільшення тільки ОМП₃₇₀, а ОМП₄₃₀ не відрізнялися від контрольних показників, що вказувало на пізню стадію розвитку карбонільного стресу в організмі ВРА і НРА щурів, причому у ВРА були вираженіші зміни. У гомогенаті серця збільшувалися ОМП як у ВРА, так і НРА. Вираженість приросту була найбільша у гомогенаті серця ВРА щурів.

Таблиця 4.5 – Зміни показників окисномодифікованих протеїнів у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом (M ± m, n=12)

Умови експерименту	Показник	
	ОМП ₃₇₀ , ммоль/Г протеїну	ОМП ₄₃₀ , ммоль/Г протеїну
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	0,282 ± 0,005	0,365 ± 0,007
Глюкоза 67 днів	0,118 ± 0,002*	0,208 ± 0,006*
Етаноловий гепатоз	0,647 ± 0,009*,**	0,349 ± 0,007**
Етаноловий фіброз	0,289 ± 0,005	0,549 ± 0,010*
Етаноловий цироз	0,210 ± 0,004*,###	0,573 ± 0,024*
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	0,117 ± 0,001 [#]	0,222 ± 0,002 [#]
Глюкоза 67 днів	0,275 ± 0,004*, [#]	0,344 ± 0,008*, [#]
Етаноловий гепатоз	0,430 ± 0,007*,**, [#]	0,219 ± 0,003**, [#]
Етаноловий фіброз	0,285 ± 0,005*	0,548 ± 0,012*
Етаноловий цироз	0,205 ± 0,003*,###	0,498 ± 0,012*, [#] ,###

При ЕФ відмічено їх зростання в усіх групах (крім ОМП₃₇₀ у сироватці крові ВРА тварин). Так, ОМП₃₇₀ у крові і гомогенаті серця збільшилися у ВРА щурів, відповідно, на 2,3 % ($p > 0,05$) і у 3,4 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,4 раза ($p < 0,001$) і на 27,2 % ($p < 0,001$). Причому, тільки у гомогенаті серця у ВРА тварин ОМП₃₇₀ були більші. ОМП₄₃₀ у крові та серці підвищилися, відповідно, у ВРА – на 50,5 % ($p < 0,001$) і у 4,3 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,5 раза ($p < 0,001$) і у сироватці, й у гомогенаті.

Таблиця 4.6 – Зміни показників перекисного окиснення протеїнів у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	ОМП ₃₇₀ , ммоль/г протеїну	ОМП ₄₃₀ , ммоль/г протеїну
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	0,159 ± 0,004	0,167 ± 0,003
Глюкоза 67 днів	0,308 ± 0,015*	0,261 ± 0,013*
Етаноловий гепатоз	0,588 ± 0,026*	0,359 ± 0,006*
Етаноловий фіброз	0,542 ± 0,011*	0,712 ± 0,014*
Етаноловий цироз	0,538 ± 0,009*	0,715 ± 0,014*
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	0,271 ± 0,012 [#]	0,274 ± 0,012 [#]
Глюкоза 67 днів	0,184 ± 0,004 ^{*,#}	0,197 ± 0,004 ^{*,#}
Етаноловий гепатоз	0,414 ± 0,037 ^{*,**,#}	0,455 ± 0,054 ^{*,**}
Етаноловий фіброз	0,344 ± 0,003 ^{*,#}	0,696 ± 0,012*
Етаноловий цироз	0,513 ± 0,009 ^{*,###}	0,687 ± 0,012*

При ЕЦ, порівняно з контролем, відмічено зменшення ОМП₃₇₀ у сироватці крові у ВРА на 34,3 % ($p < 0,001$). У всіх решта щурів ОМП збільшилися. Так, ОМП₃₇₀ у гомогенаті серця ВРА щурів зросли у 3,4 раза

($p < 0,001$), у крові та серці НРА тварин – на 74,5 % ($p < 0,001$) і на 89,6 % ($p < 0,001$). ОМП₄₃₀ у крові і серці підвищилися, відповідно, у ВРА – на 57 % ($p < 0,001$) і у 4,3 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,2 раза ($p < 0,001$) і 2,5 раза ($p < 0,001$). Причому, тільки у сироватці крові у ВРА він був більшим. При ЕЦ, порівняно з ЕФ, показники ОМП₃₇₀ у сироватці крові були менші у ВРА і НРА щурів, а у гомогенаті серця – більші у НРА. Значення ОМП₄₃₀ при ЕЦ, порівняно з ЕФ, були менші у сироватці крові НРА щурів. Отже, і ЕФ, і ЕЦ супроводжувалося зростанням вмісту ОМП, що значно не залежало від рухової активності щурів.

Таким чином, хронічне етанолове пошкодження печінки супроводжувалося розвитком карбонільного стресу як у серці, так і в усьому організмі.

4.2 Зміни показників антиоксидантної системи у серці та крові щурів-самців з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки

У контролі СОД_{сир} і СОД_{гом} (табл. 4.7, 4.8) були вищими у НРА, порівняно з ВРА, відповідно на 69,9 % ($p < 0,001$) та на 69,5 % ($p < 0,001$). Каталазна активність була вища тільки у сироватці крові контрольних щурів НРА у 2,5 раза ($p < 0,001$).

При вживанні глюкози протягом 67 днів у ВРА СОД і каталазна активність сироватки крові та гомогенату серця збільшилися, що вказувало на протекторний вплив в умовах зростання продуктів ПОЛ. У НРА щурів СОД і каталазна активність у сироватці крові та СОД активність гомогенату зменшувалися, що може вказувати на розвиток пошкодження. З іншого боку, оскільки відбувалося знешкодження продуктів ПОЛ, може свідчити про високу активність інших антиоксидантів і їх протекторну роль.

При ЕГз у ВРА збільшилися СОД і каталазна активність сироватки крові та гомогенату серця. У НРА відмічена наступна картина: у сироватці

крові та гомогенаті серця підвищилася каталазна активність, що вказує на прямий вплив етанолу на організм і зокрема серце тварин, а СОД активність зменшилася у серці.

Таблиця 4.7 – Зміни активності антиоксидантної системи у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	Супероксиддисмутаза, ум.од/мл	Каталаза, мкат/л
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	0,207 ± 0,001	0,107 ± 0,001
Глюкоза 67 днів	0,344 ± 0,007*	0,244 ± 0,007*
Етаноловий гепатоз	0,387 ± 0,012 ^{*,**}	0,449 ± 0,008 ^{*,**}
Етаноловий фіброз	0,515 ± 0,003 ^{*,**,##}	0,615 ± 0,003 ^{*,**,##}
Етаноловий цироз	0,738 ± 0,010 ^{*,**,##,###}	0,772 ± 0,026 ^{*,**,##,###}
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	0,352 ± 0,007 [#]	0,269 ± 0,005 [#]
Глюкоза 67 днів	0,220 ± 0,002 ^{*,#}	0,120 ± 0,003 ^{*,#}
Етаноловий гепатоз	0,345 ± 0,011 ^{**,#}	0,345 ± 0,008 ^{*,**,#}
Етаноловий фіброз	0,639 ± 0,008 ^{*,**,##}	0,539 ± 0,012 ^{*,**,##}
Етаноловий цироз	0,734 ± 0,012 ^{*,**,##,###}	0,759 ± 0,030 ^{*,**,##,###}

При ЕФ, порівняно з контролем, СОД була більшою у крові і серці у ВРА тварин, відповідно, у 2,5 раза ($p<0,001$) і 2,5 раза ($p<0,001$), у НРА – на 81,4 % ($p<0,001$) і на 77,7 % ($p<0,001$), залишаючись при цьому значно вищою у НРА. При ЕФ спостерігалось збільшення каталазної активності у сироватці крові і гомогенаті серця ВРА щурів відповідно у 5,7 раза ($p<0,001$)

і 3,9 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2 раза ($p < 0,001$) і 2,9 раза ($p < 0,001$), причому показники були значно вищими у ВРА.

Таблиця 4.8 – Зміни активності антиоксидантної системи у гомогенаті серця тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	Супероксиддисмутаза, ум.од/г	Каталаза, мкат/кг
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	0,149 ± 0,007	0,163 ± 0,006
Глюкоза 67 днів	0,249 ± 0,008*	0,383 ± 0,006*
Етаноловий гепатоз	0,288 ± 0,015*,**	0,578 ± 0,025*,**
Етаноловий фіброз	0,382 ± 0,003*,**,##	0,640 ± 0,007*,**,##
Етаноловий цироз	0,762 ± 0,010*,**,##,###	0,932 ± 0,014*,**,##,###
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	0,252 ± 0,006 [#]	0,179 ± 0,007
Глюкоза 67 днів	0,146 ± 0,004*, [#]	0,167 ± 0,004 [#]
Етаноловий гепатоз	0,149 ± 0,008*, [#]	0,568 ± 0,051*,**
Етаноловий фіброз	0,448 ± 0,006*,**,##	0,526 ± 0,003*,**, [#]
Етаноловий цироз	0,712 ± 0,012*,**,##,###	0,921 ± 0,009*,**,##,###

При ЕЦ, порівняно з контролем, СОД активність зросла у сироватці крові та гомогенаті серця у ВРА тварин, відповідно, у 3,6 раза ($p < 0,001$) і в 5,1 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,1 раза ($p < 0,001$) і у 2,8 раза ($p < 0,001$), і була вищою у гомогенаті ВРА щурів. При ЕЦ, порівняно з ЕФ, СОД активність була більшою. Очевидно, що збільшення СОД активності перешкоджає значній активації ПОЛ. При ЕЦ спостерігалось збільшення каталазної активності у сироватці крові й гомогенаті серця ВРА щурів відповідно у 7,2

раза ($p < 0,001$) і 5,7 раза ($p < 0,001$), у НРА – у 2,8 раза ($p < 0,001$) і 5,1 раза ($p < 0,001$), і не залежали від рухової активності. Слід відмітити, що при ЕЦ величини каталазної активності були більшими, порівняно з такими при ЕФ.

Вміст церулоплазміну (табл. 4.9) у сироватці крові був більшим у ВРА на 18,3 % ($p < 0,001$). ПАК у контролі була на 44,5 % ($p < 0,001$) вищою у НРА.

Таблиця 4.9 – Зміни показників антиоксидантної системи у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані етанолом ($M \pm m, n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	Церулоплазмін, мг/л	Пероксидазна активність крові, мкмоль/хв·л
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	$3,767 \pm 0,040$	$0,534 \pm 0,011$
Глюкоза 67 днів	$2,596 \pm 0,031^*$	$0,775 \pm 0,030^*$
Етаноловий гепатоз	$4,424 \pm 0,069^{*,**}$	$1,116 \pm 0,044^{*,**}$
Етаноловий фіброз	$6,508 \pm 0,067^{*,**,##}$	$0,926 \pm 0,011^{*,**,##}$
Етаноловий цироз	$6,397 \pm 0,110^{*,**,##}$	$1,870 \pm 0,024^{*,**,##,###}$
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	$2,208 \pm 0,020^{\#}$	$0,772 \pm 0,026^{\#}$
Глюкоза 67 днів	$3,616 \pm 0,053^{*,\#}$	$0,526 \pm 0,003^{*,\#}$
Етаноловий гепатоз	$3,654 \pm 0,054^{*,\#}$	$1,012 \pm 0,055^{*,**}$
Етаноловий фіброз	$5,398 \pm 0,026^{*,**,##}$	$0,916 \pm 0,007^{*,**}$
Етаноловий цироз	$6,700 \pm 0,144^{*,**,##,###}$	$1,750 \pm 0,042^{*,**,##,###}$

У групі Гл67 днів зменшувався вміст ЦП і зросла ПАК у ВРА. У НРА, навпаки, збільшився ЦП і зменшилася ПАК. Причому ЦП був вищим у ВРА, а ПАК – у НРА.

При ЕГз відмічено активацію і ЦП і ПАК у ВРА та НРА щурів. Причому ЦП був більшим у ВРА, а ПАК не відрізнялася у ВРА і НРА.

При ЕФ і ЕЦ він збільшився у ВРА на 72,8 % ($p < 0,001$) і 69,8 % ($p < 0,001$), у НРА – у 2,5 рази ($p < 0,001$) і 3 рази ($p < 0,001$), відповідно. Причому, різниці у показниках при ЕФ і ЕЦ у ВРА щурів не було, а у НРА вони були більші при ЕЦ. При ЕФ вміст церулоплазміну залишався більшим у ВРА.

ПАК збільшилася при ЕФ, порівняно з контролем, у ВРА на 73,2 % ($p < 0,001$), у НРА – на 18,6 % ($p < 0,001$). При ЕЦ, порівняно з контролем, ПАК підвищилася у ВРА у 3,5 рази ($p < 0,001$), у НРА – у 2,3 рази ($p < 0,001$) і була вищою у ВРА на 6,9 % ($p < 0,05$). Отже, при ЕЦ величини ПАК були більшими, порівняно з такими при ЕФ.

Отже, етанолове пошкодження печінки викликає інтенсифікацію ПОЛ з активацією антиоксидантної системи у крові і серці щурів.

4.3 Зміни біохімічних показників у крові щурів-самців з різною руховою активністю при пошкодженні печінки етанолом

У контролі у ВРА щурів, порівняно з НРА, була вищою на 18,7 % ($p < 0,001$) активність АЛТ (таблиця 4.10), що можна пов'язати із інтенсивнішими прозапальними реакціями.

У групі глюкоза 67 днів відмічено зростання на 27,3 % ($p < 0,001$) АСТ і зменшення на 6,5 % ($p < 0,05$) ЛФ у ВРА, збільшення на 19,2 % ($p < 0,001$) АЛТ у НРА тварин. Такі показники вказують на більше пошкодження у серці ВРА тварин, а печінки у НРА.

При ЕГз у ВРА на 40,8 % ($p < 0,001$) зменшилася АЛТ і на 10,8 % ($p < 0,01$) підвищилася ЛФ, а у НРА – збільшилися АЛТ на 73,4 % ($p < 0,001$) і ЛФ на 18,5 % ($p < 0,001$), що вказувало на більше пошкодження запального генезу печінки у НРА, а деструктивного – у ВРА.

Таблиця 4.10 – Зміни ступеня цитолізу клітин у щурів з високою і низькою руховою активністю при розвитку етанолового пошкодження печінки (M ± m, n=12)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
АЛТ, ум.од./мл	83,05 ± 2,46	67,50 ± 1,55 [#]
АСТ, ум.од./мл	122,77 ± 5,47	137,77 ± 7,27
ЛФ, ум.од./мл	232,28 ± 6,85	215,38 ± 9,02
Глюкоза, 67 днів		
АЛТ, ум.од./мл	84,66 ± 2,38	80,46 ± 0,61 [*]
АСТ, ум.од./мл	156,35 ± 4,60 [*]	131,42 ± 7,81 [#]
ЛФ, ум.од./мл	217,12 ± 2,07 [*]	212,67 ± 14,05
Етаноловий гепатоз		
АЛТ, ум.од./мл	49,18 ± 1,79 ^{*,**}	117,07 ± 4,64 ^{*,**,#}
АСТ, ум.од./мл	115,92 ± 4,72 ^{**}	127,31 ± 7,01
ЛФ, ум.од./мл	257,467 ± 5,86 ^{*,**}	255,18 ± 2,92 ^{*,**}
Етаноловий фіброз		
АЛТ, ум.од./мл	57,02 ± 1,27 ^{*,**,##}	72,32 ± 2,61 ^{**,###}
АСТ, ум.од./мл	139,57 ± 7,47 ^{##}	142,65 ± 5,19
ЛФ, ум.од./мл	196,69 ± 8,15 ^{*,**,##}	212,97 ± 13,84 ^{##}
Етаноловий цироз		
АЛТ, ум.од./мл	63,93 ± 0,86 ^{*,###,###}	61,30 ± 0,86 ^{*,###,###}
АСТ, ум.од./мл	148,05 ± 6,60 ^{*,##}	164,90 ± 9,88 ^{*,**,##}
ЛФ, ум.од./мл	194,00 ± 6,90 ^{*,**,##}	210,42 ± 6,06 ^{##}

При ЕФ у ВРА зменшилися АЛТ на 31,4 % (p<0,001) і ЛФ на 15,3 % (p<0,001), а у НРА показники не відрізнялися від контрольних, що вказувало

на більше пошкодження печінки у ВРА. Зменшення у ВРА щурів, порівняно з контрольними значеннями, АЛТ і ЛФ можна розцінити як значне руйнування гепатоцитів.

При ЕЦ у ВРА зменшилися на 23 % ($p < 0,001$) АЛТ і на 16,5 % ($p < 0,001$) ЛФ, підвищилася на 20,6 % ($p < 0,01$) АСТ. У НРА при ЕЦ зменшилася на 9,2 % ($p < 0,001$) АЛТ, підвищилася на 19,7 % ($p < 0,05$) АСТ, що вказувало на пошкодження серцевого м'яза в усіх тварин, але більші зміни у печінці у ВРА. Очевидно, що у ВРА тварин значне пошкодження організму розвивається вже починаючи з ЕГз, а у НРА щурів – при ЕЦ.

Отже, при ЕГз у щурів збільшується ЛФ, у ВРА тварин зменшується АЛТ, а у НРА – зростає, що може бути пов'язано у перших із зменшенням протеїнсинтезуючої функції печінки, у других із руйнуванням гепатоцитів.

При ЕФ тільки у ВРА змешувалися АЛТ і ЛФ, що може бути пов'язано з нестачею вітаміну С, магнію, цинку, фосфору, гіпофункцією щитоподібної залози, які виникають при надмірному вживанні алкоголю. При ЕЦ у всіх тварин відмічено зниження АЛТ, підвищення АСТ і у ВРА зменшення ЛФ. Очевидно відбувається руйнування мембран гепатоцитів і кардіоміоцитів.

Оскільки виявлено зменшення ензимів у сироватці, доцільно проаналізувати концентрацію загального протеїну у тварин. Так як усі щури отримували тривалий час для розчин глюкози, то є доцільним визначення її рівня.

Зміни вмісту глюкози і загального протеїну подано в таблиці 4.11.

У контролі відмічено більші показники глюкози на 12,2 % ($p < 0,001$) і менші загального протеїну на 22,2 % ($p < 0,01$) у НРА тварин, порівняно з ВРА.

Споживання 5 % розчину глюкози для пиття призвело до достовірного зростання показника глюкози у ВРА тварин на 25,4 % ($p < 0,001$), у НРА на 20,7 % ($p < 0,001$), що могло вказувати на розвиток метаболічного синдрому або стеатогепатозу. Вміст загального протеїну в цій групі знизився, у ВРА тварин на 33,3 % ($p < 0,001$), у НРА на 11,6 % ($p < 0,001$), у більшій мірі у ВРА

щурів (на 8,3 %, $p < 0,05$), що вказувало на зниження протеїнсинтезуючої функції печінки.

Таблиця 4.11 – Зміни показників вмісту глюкози та загального білка у сироватці крові у тварин з високою і низькою руховою активністю, викликані дією етанолу ($M \pm m$, $n=12$)

Умови експерименту	Показник	
	Глюкоза, ммоль/л	Загальні протеїни, г/л
Щури з високою руховою активністю		
Контроль	$5,667 \pm 0,142$	$75,02 \pm 4,77$
Глюкоза 67 днів	$7,11 \pm 0,31^*$	$50,08 \pm 1,65^*$
Етаноловий гепатоз	$9,88 \pm 0,43^{*,**}$	$41,43 \pm 0,89^{*,**}$
Етаноловий фіброз	$9,84 \pm 0,19^{*,**,###}$	$51,11 \pm 1,15^{*,###}$
Етаноловий цироз	$6,87 \pm 0,36^{*,###,###}$	$60,92 \pm 2,04^{*,**,###,###}$
Щури з низькою руховою активністю		
Контроль	$6,36 \pm 0,10^{\#}$	$61,38 \pm 1,35^{\#}$
Глюкоза 67 днів	$7,67 \pm 0,37^*$	$54,24 \pm 1,06^{*,\#}$
Етаноловий гепатоз	$9,94 \pm 0,38^{*,**}$	$31,20 \pm 1,42^{*,**,\#}$
Етаноловий фіброз	$5,84 \pm 0,11^{*,**,###}$	$60,85 \pm 2,56^{*,\#,###}$
Етаноловий цироз	$6,67 \pm 0,43^{\#\#}$	$56,40 \pm 1,56^{*,\#\#}$

При ЕГз відмічено такі ж зміни, як і при вживанні глюкози, але вони були достовірно більшими. Так, глюкоза зросла у ВРА тварин на 74,3 % ($p < 0,001$), у НРА на 56,4 % ($p < 0,001$). Вміст загального протеїну в цій групі знизився, у ВРА тварин на 44,8 % ($p < 0,001$), у НРА на 49,2 % ($p < 0,001$), у більшій мірі у ВРА щурів (на 24,7 %, $p < 0,001$), що вказувало на зниження протеїнсинтезуючої функції печінки.

При ЕФ, порівняно з контролем, у ВРА тварин зріс вміст глюкози, зменшився – загального протеїну, але зміни були менші, порівняно з ЕГз. У

НРА тварин глюкоза крові зменшилася і досягла значень контролю ВРА щурів, а концентрація загального протеїну була менша від контрольних цифр. Так, глюкоза, порівняно з контролем, зросла у ВРА тварин на 73,6 % ($p < 0,001$), зменшилася у НРА на 8,9 % ($p < 0,001$). Вміст загального протеїну в цій групі знизився, у ВРА тварин на 31,9 % ($p < 0,001$). У ВРА щурів, порівняно з НРА, глюкоза була вища на 40,7 % ($p < 0,001$), протеїни менші на 19,1 % ($p < 0,001$).

При ЕЦ у ВРА тварин глюкоза в крові зросла відносно контролю на 21,2 % ($p < 0,01$), але була достовірно меншою порівняно з ЕГз на 30,5 % ($p < 0,01$) і ЕФ на 30,2 % ($p < 0,01$). Концентрація загального протеїну була меншою від контрольних цифр на 18,8 % ($p < 0,01$), хоча перевищувала показники ЕГз на 23,4 % ($p < 0,001$) і ЕФ на 19,2 % ($p < 0,001$). У НРА тварин глюкоза в крові не відрізнялася від контролю, а концентрація загального протеїну була меншою від контрольних цифр на 8,1 % ($p < 0,01$) і перевищувала показники ЕГз на 47,1 % ($p < 0,001$).

Отже, найвагоміші зміни значень глюкози і загального протеїну виявлено при ЕГз. Результати вказують не тільки на пошкодження печінки, але й підшлункової залози.

Оскільки у дослідях спостерігалось підвищення оксидаційних процесів доцільним є вивчення ступеня ендогенної інтоксикації організму, що й було зроблено при визначенні вмісту МСМ (табл. 4.12, 4.13).

При визначенні МСМ встановлено, що у контролі у ВРА, порівняно з НРА, більші МСМ₂₃₈ у 2,3 раза ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – на 64,2 % ($p < 0,001$), ПНКo – у 5,8 раза ($p < 0,001$), КоА – у 2,6 раза ($p < 0,001$), менші у 2,5 раза ($p < 0,001$) МСМ₂₆₀, в 1,8 раза ($p < 0,001$) КоР. З отриманих даних випливає, що висока рухова активність пов'язана з більшим утворенням токсичних сполук, що може бути зв'язано з більшою руховою активністю і більшим апоптозом клітин, або з пониженою детоксикаційною функцією організму, зокрема печінки і нирок.

Таблиця 4.12 – Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів з високою і низькою руховою активністю при пошкодженні печінки етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
MCM ₂₃₈ , од./л	0,282 ± 0,005	0,121 ± 0,002 [#]
MCM ₂₅₄ , од./л	0,365 ± 0,008	0,222 ± 0,002 [#]
MCM ₂₆₀ , од./л	0,107 ± 0,001	0,269 ± 0,005 [#]
MCM ₂₈₀ , од./л	0,163 ± 0,007	0,179 ± 0,007
Глюкоза, 67 днів		
MCM ₂₃₈ , од./л	0,118 ± 0,002 [*]	0,275 ± 0,004 ^{*,#}
MCM ₂₅₄ , од./л	0,208 ± 0,005 [*]	0,343 ± 0,007 ^{*,#}
MCM ₂₆₀ , од./л	0,244 ± 0,006 [*]	0,120 ± 0,002 ^{*,#}
MCM ₂₈₀ , од./л	0,383 ± 0,007 [*]	0,167 ± 0,004 [#]
Етаноловий гепатоз		
MCM ₂₃₈ , од./л	0,500 ± 0,010 ^{*,**}	0,500 ± 0,015 ^{*,**}
MCM ₂₅₄ , од./л	0,848 ± 0,005 ^{*,**}	0,709 ± 0,021 ^{*,**,#}
MCM ₂₆₀ , од./л	0,957 ± 0,005 ^{*,**}	0,870 ± 0,009 ^{*,**,#}
MCM ₂₈₀ , од./л	0,640 ± 0,009 ^{*,**}	0,668 ± 0,011 ^{*,**}
Етаноловий фіброз		
MCM ₂₃₈ , од./л	0,288 ± 0,005 ^{##}	0,254 ± 0,010 ^{*,##,###}
MCM ₂₅₄ , од./л	0,549 ± 0,010 ^{*,##}	0,548 ± 0,015 ^{*,##}
MCM ₂₆₀ , од./л	0,615 ± 0,003 ^{*,##}	0,539 ± 0,013 ^{*,##,###}
MCM ₂₈₀ , од./л	0,639 ± 0,008 [*]	0,526 ± 0,003 ^{*,##,###}
Етаноловий цироз		
MCM ₂₃₈ , од./л	0,210 ± 0,004 ^{*,###,####}	0,205 ± 0,003 ^{*,###,####}
MCM ₂₅₄ , од./л	0,573 ± 0,017 ^{*,##}	0,502 ± 0,012 ^{*,###,####}
MCM ₂₆₀ , од./л	0,749 ± 0,024 ^{*,###,####}	0,759 ± 0,031 ^{*,###,####}
MCM ₂₈₀ , од./л	0,932 ± 0,011 ^{*,###,####}	0,924 ± 0,008 ^{*,###,####}

У групі, що вживала глюкозу протягом 67 днів у ВРА збільшилися M_{260} у 2,3 раза ($p < 0,001$), M_{280} – у 2,4 раза ($p < 0,001$), КоР – 4,2 раза ($p < 0,001$), зменшилися M_{238} у 2,4 раза ($p < 0,001$), M_{254} – на 43,9 % ($p < 0,001$), ПНКо – у 5,4 раза ($p < 0,001$), КоА – у 5,8 раза ($p < 0,001$).

У НРА щурів, навпаки, зросли M_{238} у 2,3 раза ($p < 0,001$), M_{254} – на 54,5 % ($p < 0,001$), ПНКо – у 5,1 раза ($p < 0,001$), КоА – в 2,4 раза ($p < 0,001$), а зменшилися M_{260} у 2,2 раза ($p < 0,001$), КоР – на 64,5 % ($p < 0,001$). Виявилось, що M_{238} і M_{254} , ПНКо, КоА більші у НРА, а M_{260} і M_{280} , КоА – у ВРА. У цій групі тварин розвинувся неалкогольний стеатогепатоз, який був більше виражений у ВРА щурів. Видно, що руйнування гепатоцитів та інтоксикація організму у ВРА тварин зменшилася, а у НРА тварин, навпаки, зросло руйнування гепатоцитів, накопичення токсичних речовин. Можна думати, що в зв'язку з підвищеним метаболізмом у ВРА щурів стеатогепатоз розвинувся значно раніше, ніж у НРА тварин, або у останніх, гепатит виникає раніше.

При аналізі змін МСМ при ЕГз виявлено їх зростання у ВРА і НРА, причому більші показники та менші коефіцієнти були у ВРА. Так, у ВРА тварин збільшилися M_{238} – на 77,1 % ($p < 0,001$), M_{254} – у 2,3 раза ($p < 0,001$), M_{260} – у 8,9 раза ($p < 0,001$), M_{280} – у 3,9 раза ($p < 0,001$). У НРА щурів підвищилися M_{238} – у 4,1 раза ($p < 0,001$), M_{254} – у 3,2 раза ($p < 0,001$), M_{260} – у 3,2 раза ($p < 0,001$), M_{280} – у 3,7 раза ($p < 0,001$). ПНКо у ВРА тварин знизився у 5 раз ($p < 0,001$), КоА – у 2,3 раза ($p < 0,001$), КоР зріс на 69,4 % ($p < 0,001$). ПНКо у НРА тварин зріс на 27,7 % ($p < 0,001$), КоР – на 17,7 % ($p < 0,001$).

Видно, що апоптоз гепатоцитів у тварин протікає на одному рівні, але накопичення токсичних речовин більше у ВРА тварин. Можна думати, що в зв'язку з підвищеним метаболізмом у ВРА щурів при етаноловому стеатогепатозі токсичні речовини не встигають елімінуватися. При порівнянні показників із групою Гл67, МСМ були більші при ЕГз, що вказує на значний вплив етанолу на організм щурів. За показниками розрахункових

коефіцієнтів ендогенна інтоксикація при дії етанолу і глюкози більша у НРА, що може бути зумовлено вищою чутливістю до токсикантів.

Таблиця 4.13 – Зміни вмісту молекул середньої молекул у сироватці крові тварин з високою і низькою руховою активністю при розвитку пошкодження печінки етанолом ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	2,63 ± 0,05	0,45 ± 0,01 [#]
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	1,78 ± 0,10	0,68 ± 0,03 [#]
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	0,44 ± 0,02	0,81 ± 0,03 [#]
Глюкоза, 67 днів		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	0,49 ± 0,01 [*]	2,31 ± 0,05 ^{*,#}
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	0,31 ± 0,01 [*]	1,66 ± 0,05 ^{*,#}
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	1,86 ± 0,06 [*]	0,49 ± 0,02 ^{*,#}
Етаноловий гепатоз		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	0,52 ± 0,01 [*]	0,57 ± 0,02 ^{*,**,#}
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	0,78 ± 0,02 ^{*,**}	0,75 ± 0,02 ^{**}
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	0,75 ± 0,01 ^{*,**}	0,95 ± 0,03 ^{*,**,#}
Етаноловий фіброз		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	0,47 ± 0,01 ^{*,##}	0,47 ± 0,02 ^{##}
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	0,45 ± 0,01 ^{*,##}	0,48 ± 0,02 ^{*,##}
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	1,17 ± 0,02 ^{*,##}	0,97 ± 0,02 ^{*,##,###}
Етаноловий цироз		
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₆₀	0,28 ± 0,01 ^{*,###,###}	0,27 ± 0,01 ^{*,###,###}
MCM ₂₃₈ / MCM ₂₈₀	0,23 ± 0,01 ^{*,###,###}	0,22 ± 0,01 ^{*,###,###}
MCM ₂₈₀ / MCM ₂₅₄	1,64 ± 0,05 ^{*,###,###}	1,85 ± 0,05 ^{*,###,###}

При аналізі показників МСМ при ЕФ виявлено їх зростання у ВРА і НРА, причому більші показники були у ВРА. Так, у ВРА тварин збільшилися МСМ₂₅₄ – на 50,5 % ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – у 5,7 рази ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 3,9 рази ($p < 0,001$). У НРА щурів підвищилися МСМ₂₃₈ – у 2,1 рази ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – у 2,5 рази ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – у 2 рази ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 2,9 рази ($p < 0,001$). ПНКо у ВРА тварин знизився у 5,6 рази ($p < 0,001$), КоА – у 3,9 рази ($p < 0,001$), КоР зріс у 2,6 рази ($p < 0,001$). КоА у НРА тварин зріс на 41,7 % ($p < 0,001$), КоР – на 19,8 % ($p < 0,001$). У обох групах тварин, порівняно з попередніми патологіями, зменшується руйнування гепатоцитів, хоча у ВРА тварин воно залишається на вищому рівні. За показниками коефіцієнтів ендогенна інтоксикація при дії етанолу більша у НРА. Отримані дані підтверджують попередні, що не дивлячись на більше пошкодження у ВРА особин, чутливішими є НРА щури.

При аналізі змін МСМ при ЕЦ виявлено їх зростання у ВРА і НРА, причому показники майже не відрізнялися (за винятком МСМ₂₅₄). Так, у ВРА тварин зменшилися МСМ₂₃₈ – на 34,5 % ($p < 0,001$), збільшилися МСМ₂₅₄ – на 57 % ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – у 7 разів ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 5,7 рази ($p < 0,001$). У НЕ щурів підвищилися МСМ₂₃₈ – на 70 % ($p < 0,001$), МСМ₂₅₄ – у 2,3 рази ($p < 0,001$), МСМ₂₆₀ – у 2,8 рази ($p < 0,001$), МСМ₂₈₀ – у 5,2 рази ($p < 0,001$). ПНКо у ВРА тварин знизився у 9,3 рази ($p < 0,001$), КоА – у 7,9 рази ($p < 0,001$), КоР зріс у 3,7 рази ($p < 0,001$). ПНКо у НРА тварин зменшився на 64,3 % ($p < 0,001$), КоА – у 3,1 рази ($p < 0,001$), КоР збільшився у 2,3 рази ($p < 0,001$). І знов бачимо припинення руйнування клітин у ВРА, і продовження патологічного процесу у НРА. У ВРА тварин продовжують накопичуватися токсичні продукти. За показниками коефіцієнтів ендогенна інтоксикація при дії етанолу і глюкози більша у НРА. Зміни МСМ при ЕЦ, порівняно з ЕГз, більші при гепатозі (за винятком МСМ₂₈₀), а ендогенна інтоксикація вираженіша за значеннями коефіцієнтів при ЕЦ. Зміни МСМ при ЕЦ, порівняно з ЕФ, більші при цирозі (за показниками МСМ₂₆₀ і МСМ₂₈₀), та й

ендогенна інтоксикація вираженіша за значеннями коефіцієнтів (крім КоР) при ЕЦ.

Відомо, що фракція МСМ₂₈₀ складається з нетоксичних ароматичних амінокислот, а МСМ₂₅₄ містять токсичні речовини, збільшення нуклеарної фракції МСМ₂₃₈ пов'язано із апоптичним руйнуванням клітин. Виходячи з цього, видно, що апоптоз зменшується в міру поглиблення патологічного процесу – ЕГз>ЕФ>ЕЦ. Причому тільки при ЕФ виявлено більші зміни у ВРА. Найбільше накопичення токсичних речовин наступне: у ВРА – ЕГз>ЕФ=ЕЦ, у НРА – ЕГз>ЕФ>ЕЦ. Очевидно, що руйнування гепатоцитів зменшується по мірі прогресування патологічного процесу. Накопичення токсичних речовин у тварин зменшується по мірі прогресування патологічного процесу. Екскреторна функція нирок зменшена (за накопиченням МСМ₂₈₀) при цирозі печінки, що пов'язано з поліорганичними порушеннями.

Тому наступним етапом було вивчення механізмів регуляції з боку АНС, яка дає можливість оцінити адаптаційні процеси в організмі.

4.4 Зміни показників кардіоінтервалограм у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки

У дорослих ВРА тварин, порівняно з НРА, у контролі була достовірно вища Мо на 9,4 % ($p<0,001$) і менша ЧСС на 10,7 % ($p<0,001$), що вказує на переважання симпатичних впливів у НРА за рахунок виділення адреналіну наднирковими залозами (табл. 4.14, 4.15). Споживання глюкози протягом 67 днів викликало зростання симпатичних впливів у ВРА тварин, оскільки зростала АМо на 21,6 % ($p<0,01$), тобто виділення норадреналіну нервовими терміналями і зменшилася Мо на 5 % ($p<0,01$), тобто збільшилося виділення адреналіну наднирковими залозами, що також може вказувати на покращення метаболізму в організмі, так як зросла концентрація глюкози в організмі.

Таблиця 4.14 – Автономна регуляція серцевого ритму у тварин з високою і низькою руховою активністю при розвитку етанолового пошкодження печінки, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
Мода, с	$0,133 \pm 0,001$	$0,121 \pm 0,001^{\#}$
Амплітуда моди, %	$40,83 \pm 2,76$	$41,18 \pm 3,48$
Варіаційний розмах, 10^{-2} , с	$0,38 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,05$
ЧСС, хв^{-1}	$450,08 \pm 3,81$	$498,08 \pm 5,34^{\#}$
Глюкоза, 67 днів		
Мода, с	$0,126 \pm 0,003^*$	$0,126 \pm 0,001^*$
Амплітуда моди, %	$49,67 \pm 1,61^*$	$41,82 \pm 3,21^{\#}$
Варіаційний розмах, 10^{-2} , с	$0,31 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,06^{\#}$
ЧСС, хв^{-1}	$477,33 \pm 10,32^*$	$477,33 \pm 4,90^*$
Етаноловий гепатоз		
Мода, с	$0,143 \pm 0,004^{*,**}$	$0,141 \pm 0,004^{*,**}$
Амплітуда моди, %	$32,50 \pm 2,38^{*,**}$	$34,50 \pm 2,70$
Варіаційний розмах, 10^{-2} , с	$0,49 \pm 0,04^{**}$	$0,47 \pm 0,04$
ЧСС, хв^{-1}	$420,50 \pm 12,79^{*,**}$	$427,92 \pm 11,77^{*,**}$
Етаноловий фіброз		
Мода, с	$0,122 \pm 0,000^{*,**}$	$0,124 \pm 0,002^{**}$
Амплітуда моди, %	$32,83 \pm 2,69^{**}$	$38,58 \pm 1,42$
Варіаційний розмах, 10^{-2} , с	$0,39 \pm 0,02^{**}$	$0,31 \pm 0,02^{*,**,###}$
ЧСС, хв^{-1}	$491,42 \pm 0,48^*$	$483,75 \pm 7,41^{**}$
Етаноловий цироз		
Мода, с	$0,124 \pm 0,001^{*,###}$	$0,124 \pm 0,003^{##}$
Амплітуда моди, %	$34,75 \pm 2,81^{**}$	$39,83 \pm 1,33$
Варіаційний розмах, 10^{-2} , с	$0,48 \pm 0,07^{**}$	$0,42 \pm 0,02^{###,###}$
ЧСС, хв^{-1}	$484,25 \pm 4,96^{*,###}$	$485,42 \pm 9,21^{##}$

Таблиця 4.15 – Автономна регуляція серцевого ритму у тварин з високою і низькою руховою активністю при розвитку етанолового пошкодження печінки, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$45,41 \pm 6,24$	$42,74 \pm 5,42$
ІВР, ум.од.	$12,10 \pm 1,66$	$10,19 \pm 1,23$
ВІР, ум.од.	$2,14 \pm 0,20$	$1,99 \pm 0,16$
ПАІР, ум.од.	$0,31 \pm 0,021$	$0,34 \pm 0,03$
Глюкоза, 67 днів		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$68,06 \pm 5,48^*$	$43,00 \pm 6,68^\#$
ІВР, ум.од.	$17,18 \pm 1,42^*$	$10,93 \pm 1,51$
ВІР, ум.од.	$2,76 \pm 0,24$	$1,95 \pm 0,20^\#$
ПАІР, ум.од.	$0,39 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,02^\#$
Етаноловий гепатоз		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$29,53 \pm 6,54^{**}$	$29,70 \pm 4,45$
ІВР, ум.од.	$8,09 \pm 1,63^{**}$	$8,35 \pm 1,19$
ВІР, ум.од.	$1,66 \pm 0,25^{**}$	$1,63 \pm 0,13$
ПАІР, ум.од.	$0,23 \pm 0,02^{*,**}$	$0,24 \pm 0,02^{*,**}$
Етаноловий фіброз		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$43,18 \pm 4,41^{**}$	$54,91 \pm 5,66^{\#\#}$
ІВР, ум.од.	$10,53 \pm 1,08^{**}$	$13,59 \pm 1,38^{\#\#}$
ВІР, ум.од.	$2,17 \pm 0,13^{**}$	$2,80 \pm 0,24^{*,**, \#\#}$
ПАІР, ум.од.	$0,32 \pm 0,02^{**, \#\#}$	$0,31 \pm 0,01^{\#\#}$
Етаноловий цироз		
ІН, $\times 10^3$ ум.од.	$42,89 \pm 9,17^{**}$	$39,86 \pm 2,57^{\#\#\#}$
ІВР, ум.од.	$10,41 \pm 2,15^{**}$	$9,89 \pm 0,69^{\#\#\#}$
ВІР, ум.од.	$2,19 \pm 0,34$	$1,97 \pm 0,08^{\#\#, \#\#\#}$
ПАІР, ум.од.	$0,28 \pm 0,03^{**}$	$0,32 \pm 0,01^{\#\#}$

У ВРА щурів підвищився ІН на 49,9 % ($p < 0,01$), ІВР на 41,9 % ($p < 0,05$) і ПАПР на 28 % ($p < 0,001$). У НРА щурів відмічено навпаки, зниження тонусу симпатичної нервової системи (зросла Мо на 4,4 %, $p < 0,01$; ІВР на 92,5 %, $p < 0,05$ та знизилася ЧСС на 4,2 %, $p < 0,02$).

При ЕГз, порівняно з контролем, у ВРА і НРА зросла Мо відповідно на 7,8 % ($p < 0,05$) і на 17,1 % ($p < 0,001$); зменшилися ЧСС на 6,6 % ($p < 0,05$) і на 15,1 % ($p < 0,001$) і ПАПР на 24,5 % ($p < 0,02$) і на 28,8 % ($p < 0,02$). У ВРА тварин зменшилася також АМо на 20,4 % ($p < 0,05$). Таке зменшення симпатичної регуляції можна розцінити як наслідок руйнування гепатоцитів і практично різниці у досліджуваних показниках не виявлено.

При ЕФ у ВРА щурів зменшилася мода на 8,4 % ($p < 0,001$), зросла ЧСС на 9,2 % ($p < 0,001$), а у НРА – знизився ΔX на 31,5 % ($p < 0,01$) і збільшився ВПР на 40,3 % ($p < 0,05$). Таке зростання симпатичної регуляції, яке відбувається за різними механізмами (у ВРА збільшення виділення адреналіну мозковим шаром надниркових залоз, а у НРА – зменшення парасимпатичних регуляторних впливів) можна розцінювати як обмеження тяжкості патологічного процесу в організмі щурів або адекватне пристосування до нього. Причому за механізмом компенсації можна думати, що у ВРА перебіг ЕФ був легшим, оскільки адаптація була на периферичному рівні.

При ЕЦ у ВРА зменшилася Мо на 6,5 % ($p < 0,001$), зросла ЧСС на 7,6 % ($p < 0,001$), а у НРА значення не відрізнялися від контрольних. Причому, так як і при ЕФ, при ЕЦ зникла різниця між показниками у ВРА і НРА щурів.

При ЕГз зменшувалася симпатична регуляція серця, різко знижувалася напруженість регуляторних механізмів, порівняно з групою V. При ЕФ у ВРА зросла симпатична активність за рахунок зростання виділення адреналіну наднирковими залозами, а у НРА зменшився тонус парасимпатичного відділу АНС. При ЕЦ тільки у ВРА зросла симпатична активність за рахунок зростання виділення адреналіну наднирковими залозами.

Такі зміни можуть спричинити виникнення аритмій, порушення кровопостачання серця та й інших тканин організму. Тому наступним етапом стало вивчення центральної гемодинаміки.

4.5 Зміни показників центральної гемодинаміки у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки

Зміни показників центральної гемодинаміки при хронічному етаноловому пошкодженні печінки наведена в таблиці 4.16. У контрольних НРА тварин, порівняно з ВРА, зареєстровано більшу ЧД на 35,3 % ($p < 0,001$).

Вживання глюкози протягом 67 днів спричинило збільшення ЧД на 16,5 % ($p < 0,001$) і ЧСС на 6,6 % ($p < 0,05$) у ВРА тварин і зменшення ЧД на 19,4 % ($p < 0,01$) у НРА.

При ЕГз, порівняно з контролем, у ВРА тварин відмічено зменшення ХОК на 29,6 % ($p < 0,05$), а порівняно з групою, яка вживала 67 днів глюкозу для пиття – відмічено менші показники РСІ на 25,5 % ($p < 0,01$), УО на 34,9 % ($p < 0,001$), ЧД на 21,6 % ($p < 0,001$), ЧСС на 13,3 % ($p < 0,001$), ХОК на 44,1 % ($p < 0,001$), що вказувало на погіршення кровопостачання органів, пульсового наповнення судин. При ЕГз у НРА тварин відмічено зменшення ХОК на 25,7 % ($p < 0,01$), ДКІ на 10,7 % ($p < 0,002$), ЧСС на 10,9 % ($p < 0,001$), ЧД на 28,6 % ($p < 0,001$), а порівняно з групою, яка вживала 67 днів глюкозу для пиття – відмічено зменшення ДКІ на 7,7 % ($p < 0,05$), РДІ на 8,9 % ($p < 0,01$), УО на 32,3 % ($p < 0,01$), ЧСС на 6,3 % ($p < 0,02$), ХОК на 36,7 % ($p < 0,002$), що вказувало на зменшення гемодинаміки, пульсового наповнення судин, загального периферичного опору судин. У ВРА, порівняно з НРА, ДКІ на 7,4 % ($p < 0,02$) був вищим.

При ЕФ, порівняно з контролем, у ВРА тварин збільшилася тільки ЧСС на 8,5 % ($p < 0,001$), а у НРА тварин зменшилися ДКІ на 10,2 % ($p < 0,05$), РДІ на 8,6 % ($p < 0,01$), ЧД на 18 % ($p < 0,001$), тобто інтенсивність венозного відтоку, периферичний опір судин.

Таблиця 4.16 – Показники інтегральної реографії тіла у тварин з високою і низькою руховою активністю при розвитку етанолового пошкодження печінки, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
РСІ, Ом	$0,522 \pm 0,032$	$0,496 \pm 0,039$
ДКІ, %	$69,40 \pm 2,10$	$74,31 \pm 2,01$
РДІ, %	$81,63 \pm 1,71$	$82,93 \pm 1,89$
КІТ, ум. од.	$295,44 \pm 8,90$	$281,48 \pm 8,85$
УО, мкл	$54,02 \pm 6,73$	$55,69 \pm 5,01$
ЧД, хв^{-1}	$113,07 \pm 2,87$	$153,02 \pm 8,09^{\#}$
ЧСС, хв^{-1}	$430,89 \pm 6,81$	$455,40 \pm 10,12$
ХОК, мл/хв	$23,54 \pm 3,19$	$25,03 \pm 2,05$
Глюкоза, 67 днів		
РСІ, Ом	$0,602 \pm 0,049$	$0,534 \pm 0,023$
ДКІ, %	$71,98 \pm 2,94$	$71,86 \pm 2,03$
РДІ, %	$79,37 \pm 2,20$	$81,200 \pm 1,90$
КІТ, ум. од.	$282,80 \pm 7,98$	$273,88 \pm 4,93$
УО, мкл	$65,06 \pm 4,63$	$67,97 \pm 6,85$
ЧД, хв^{-1}	$131,71 \pm 4,17^*$	$123,40 \pm 6,99^*$
ЧСС, хв^{-1}	$459,52 \pm 11,28^*$	$432,97 \pm 7,10$
ХОК, мл/хв	$29,64 \pm 1,82$	$29,35 \pm 3,00$
Етаноловий гепатоз		
РСІ, Ом	$0,448 \pm 0,032^{**}$	$0,459 \pm 0,029$
ДКІ, %	$71,67 \pm 1,52$	$66,34 \pm 1,55^{*,**, \#}$
РДІ, %	$78,67 \pm 1,86$	$73,96 \pm 1,99^{**}$
КІТ, ум. од.	$272,61 \pm 8,21$	$285,59 \pm 9,27$

Продовження таблиці 4.16

УО, мкл	42,33 ± 3,14**	46,01 ± 3,13**
ЧД, хв ⁻¹	103,29 ± 6,78**	109,232 ± 5,973*
ЧСС, хв. ⁻¹	398,30 ± 17,94**	405,78 ± 8,32*,**
ХОК, мл/хв	16,57 ± 1,15*,**	18,59 ± 1,24*,**
Етаноловий фіброз		
РСІ, Ом	0,476 ± 0,029	0,489 ± 0,024
ДКІ, %	68,49 ± 2,62	66,74 ± 2,57*
РДІ, %	77,33 ± 1,75	75,77 ± 1,93*,**
КІТ, ум. од.	274,42 ± 9,18	271,07 ± 10,50
УО, мкл	56,57 ± 5,44##	58,06 ± 3,99##
ЧД, хв ⁻¹	113,49 ± 6,63**	125,45 ± 2,57*,##
ЧСС, хв. ⁻¹	467,55 ± 7,67*,##	472,61 ± 8,46*,##
ХОК, мл/хв	26,19 ± 2,19##	27,28 ± 1,59##
Етаноловий цироз		
РСІ, Ом	0,537 ± 0,048	0,602 ± 0,033###,###
ДКІ, %	69,39 ± 2,67	69,59 ± 1,47
РДІ, %	76,59 ± 2,67	80,13 ± 1,74##
КІТ, ум. од.	290,83 ± 9,61	267,35 ± 5,55#
УО, мкл	58,90 ± 6,57##	73,87 ± 4,55*,##,###
ЧД, хв ⁻¹	126,37 ± 4,57*,##	120,79 ± 4,78*
ЧСС, хв. ⁻¹	444,35 ± 5,10###,###	446,14 ± 14,38##
ХОК, мл/хв	26,12 ± 2,83##	33,10 ± 2,44*,##

При ЕЦ, порівняно з контролем, у ВРА тварин збільшилася тільки ЧД на 35,3 % ($p < 0,02$), що може вказувати на компенсаторну реакцію при розвитку гіпоксії. У НРА зросли УО на 32,6 % ($p < 0,02$), ХОК на 32,2 % ($p < 0,02$), зменшилася ЧД на 21,1 % ($p < 0,001$). Результати свідчать про кращі реологічні процеси у НРА тварин.

Таким чином, порушення ендотеліальної функції та зростання периферичного опору судин відмічено у НРА щурів при ЕГз і ЕФ. При ЕГз зменшується ХОК у тварин, що при незмінних УО, ЧСС у ВРА щурів може вказувати на різкий спазм судин, зменшення фракції викиду в результаті послаблення скоротливої функції серця.

4.6 Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки

У контролі у 6-місячних тварин (таблиця 4.17) у НРА щурів, порівняно з ВРА, були більші значення ФНП- α на 15 % ($p < 0,001$), співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 26,7 % ($p < 0,001$), менші показники ІЛ-1 β на 8,8 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 6,7 % ($p < 0,002$).

67-денне вживання глюкози призвело у ВРА тварин до зменшення ІЛ-4 на 17,7 % ($p < 0,001$) і збільшення ІЛ-10 на 27,4 % ($p < 0,002$), у НРА – до зменшення ІЛ-4 на 5,1 % ($p < 0,05$). У НРА щурів, порівняно з ВРА, були більші значення ФНП- α на 12,8 % ($p < 0,05$), ІЛ-4 на 17,6 % ($p < 0,01$), співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 18 % ($p < 0,05$), менші показники ІЛ-10 на 16,7 % ($p < 0,01$).

При етаноловому гепатозі, порівняно з контролем, у ВРА щурів зменшилися значення ІЛ-1 β на 17,3 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 30,1 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 15,6 % ($p < 0,05$), зросло співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 27,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з групою, що пила 67 днів глюкозу у ВРА тварин залишалися меншими значення ІЛ-1 β на 16,7 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 15 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 33,8 % ($p < 0,001$). У НРА тварин при ЕГз, порівняно з контролем, були менші показники ФНП- α на 21,9 % ($p < 0,01$), ІЛ-4 на 24,2 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 19,1 % ($p < 0,05$), причому значення ФНП- α на 17,3 % ($p < 0,05$), ІЛ-4 на 20,2 % ($p < 0,001$), були меншими, порівняно з групою, що пила глюкозу.

Таблиця 4.17 – Значення інтерлейкінів у сироватці крові у тварин з високою і низькою руховою активністю при розвитку етанолового пошкодження печінки (пг/мл), $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
ФНП- α	$3,11 \pm 0,13$	$3,58 \pm 0,06^{\#}$
ІЛ-1 β	$2,75 \pm 0,04$	$2,51 \pm 0,06^{\#}$
ІЛ-4	$8,62 \pm 0,11$	$8,04 \pm 0,14^{\#}$
ІЛ-10	$10,89 \pm 0,57$	$11,97 \pm 0,52$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,13 \pm 0,04$	$1,43 \pm 0,04^{\#}$
Глюкоза, 67 днів		
ФНП- α	$2,99 \pm 0,14$	$3,37 \pm 0,10^{\#}$
ІЛ-1 β	$2,73 \pm 0,08$	$2,58 \pm 0,07$
ІЛ-4	$7,09 \pm 0,15^*$	$7,63 \pm 0,13^{*,\#}$
ІЛ-10	$13,88 \pm 0,73^*$	$11,55 \pm 0,37^{\#}$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,11 \pm 0,07$	$1,31 \pm 0,05^{\#}$
Етаноловий гепатоз		
ФНП- α	$3,28 \pm 0,11$	$2,79 \pm 0,25^{*,**}$
ІЛ-1 β	$2,28 \pm 0,05^{*,**}$	$2,18 \pm 0,21$
ІЛ-4	$6,03 \pm 0,17^{*,**}$	$6,09 \pm 0,41^{*,**}$
ІЛ-10	$9,19 \pm 0,58^{*,**}$	$9,68 \pm 0,97^*$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,44 \pm 0,04^{*,**}$	$1,33 \pm 0,10$
Етаноловий фіброз		
ФНП- α	$3,08 \pm 0,09$	$3,18 \pm 0,09^*$
ІЛ-1 β	$2,38 \pm 0,08^*$	$2,42 \pm 0,05$
ІЛ-4	$5,72 \pm 0,16^*$	$6,18 \pm 0,21^*$
ІЛ-10	$9,27 \pm 0,50^*$	$9,39 \pm 0,48^*$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,30 \pm 0,03^{*,**}$	$1,32 \pm 0,05$
Етаноловий цироз		
ФНП- α	$3,19 \pm 0,07$	$3,11 \pm 0,10^*$
ІЛ-1 β	$2,58 \pm 0,03^{*,**,###}$	$2,38 \pm 0,07^{\#\#}$
ІЛ-4	$5,87 \pm 0,10^*$	$5,62 \pm 0,25^*$
ІЛ-10	$8,33 \pm 0,54^*$	$10,64 \pm 0,28^{*,\#\#,###}$
ФНП- α / ІЛ-1 β	$1,24 \pm 0,03^{*,**}$	$1,31 \pm 0,05$

Отримані результати можна пояснити зростанням деструктивних процесів, і зменшенням запальних реакцій і відповіді на них у ВРА. У НРА тварин очевидно зменшилася відповідь імунної системи на розвиток патологічного процесу, в тому числі і руйнування гепатоцитів. При етаноловому гепатозі, порівняно з неетаноловим стеатогепатозом, у тварин було менше прозапальних інтерлейкінів, а також менше пошкодження організму як у ВРА, так і у НРА.

При ЕФ, порівняно з контролем, у ВРА щурів зменшилися значення ІЛ-1 β на 13,3 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 33,7 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 14,9 % ($p < 0,05$), зросло співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 15 % ($p < 0,002$). Також при фіброзі, порівняно з гепатозом, у ВРА співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β було меншим на 9,7 % ($p < 0,01$). У НРА щурів при фіброзі печінки, порівняно з контролем, були менші показники ФНП- α на 11 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 23,1 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 21,5 % ($p < 0,001$). Отримані результати можуть вказувати на пригнічення відповіді імунної системи у тварин.

При ЕЦ, порівняно з контролем, у ВРА щурів зменшилися значення ІЛ-1 β на 6,4 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 31,9 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 23,5 % ($p < 0,002$), зросло співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 9,7 % ($p < 0,05$). Також при ЕЦ, порівняно з ЕФ, збільшилися ІЛ-1 β на 8 % ($p < 0,02$), а порівняно з ЕГз, збільшилися ІЛ-1 β на 13,2 % ($p < 0,001$), меншим було співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β на 13,8 % ($p < 0,001$). У НРА щурів, порівняно з контролем, були менші показники ФНП- α на 13,1 % ($p < 0,001$), ІЛ-4 на 30,2 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 на 11,1 % ($p < 0,02$), а порівняно з ЕФ збільшилися ІЛ-10 на 13,3 % ($p < 0,02$). Отримані результати можуть вказувати на пригнічення імунної відповіді у тварин. При порівнянні результатів у щурів з різною руховою активністю виявилось, що ІЛ-1 β були більшими у ВРА тварин на 7,4 % ($p < 0,01$), а ІЛ-10 – у НРА на 27,7 % ($p < 0,001$). Отримані результати можуть вказувати на пригнічення відповіді імунної системи у тварин, на вторинну альтерацію у ВРА щурів, та на компенсаторну реакцію проти запальних цитокінів у НРА.

Таким чином, у ВРА щурів при ЕГз, ЕФ і ЕЦ зменшувалася імунна відповідь організму, що можна пояснити зниженням протеїнсинтезуючої функції печінки, зросли деструктивні процеси. У НРА тварин також зменшилися вміст ФНП- α , ІЛ-4 і ІЛ-10, але запалення не наростало.

4.7 Морфометричні зміни органів у щурів з різною руховою активністю при хронічному етаноловому пошкодженні печінки

Оскільки виявлено пошкодження організму тварин за оксидаційним механізмом, розвиток запалення, зміни центральної гемодинаміки, доцільним було вивчити ремоделювання серцевого м'яза (табл. 4.18).

У контрольних НРА тварин, порівняно з ВРА, достовірно більшою на 15,2 % ($p < 0,001$) виявилася площа міжшлуночкової перегородки. У ВРА щурів V групи, порівняно з IV, зменшилася маса печінки на 11,6 % ($p < 0,02$).

Таблиця 4.18 – Морфометричні зміни печінки та серця у тварин з високою і низькою руховою активністю при розвитку етанолового пошкодження печінки, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Група тварин	
	Щури з високою руховою активністю	Щури з низькою руховою активністю
Контроль		
Маса печінки, г	$9,54 \pm 0,27$	$9,44 \pm 0,41$
Маса серця, г	$0,89 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,04$
Площа правого шлуночка, мм^2	$143,7 \pm 2,5$	$151,3 \pm 5,7$
Площа міжшлуночкової перегородки, мм^2	$76,2 \pm 1,9$	$88,5 \pm 1,7^{\#}$
Площа лівого шлуночка, мм^2	$169,6 \pm 4,2$	$156,8 \pm 6,9$

Продовження таблиці 4.18

Глюкоза, 67 днів		
Маса печінки, г	8,55 ± 0,26 [*]	8,04 ± 0,38 [*]
Маса серця, г	0,86 ± 0,02	0,94 ± 0,03 [#]
Площа правого шлуночка, мм ²	120,9 ± 2,0 [*]	144,5 ± 4,5 [#]
Площа міжшлуночкової перегородки, мм ²	83,3 ± 2,6 [*]	72,3 ± 3,5 ^{*,#}
Площа лівого шлуночка, мм ²	140,6 ± 2,6 [*]	146,2 ± 4,2
Етаноловий гепатоз		
Маса печінки, г	8,13 ± 0,26 [*]	9,06 ± 0,41 ^{**}
Маса серця, г	0,37 ± 0,01 [*]	0,80 ± 0,04 ^{*,**,#}
Площа правого шлуночка, мм ²	110,0 ± 3,1 ^{*,**}	125,3 ± 5,2 ^{*,**,#}
Площа міжшлуночкової перегородки, мм ²	63,5 ± 4,0 ^{*,**}	81,6 ± 3,3 ^{*,#}
Площа лівого шлуночка, мм ²	114,0 ± 3,7 ^{*,**}	126,8 ± 3,7 ^{**,#}
Етаноловий фіброз		
Маса печінки, г	7,91 ± 0,32 ^{*,##}	7,28 ± 0,28 [*]
Маса серця, г	0,81 ± 0,03	0,79 ± 0,03 ^{**,#}
Площа правого шлуночка, мм ²	116,0 ± 3,9 [*]	117,2 ± 5,5 ^{*,**}
Площа міжшлуночкової перегородки, мм ²	75,6 ± 3,7 ^{##}	81,2 ± 3,3
Площа лівого шлуночка, мм ²	122,7 ± 4,6 ^{*,**}	139,3 ± 4,8 [#]
Етаноловий цироз		
Маса печінки, г	7,43 ± 0,18 ^{*,**,#}	7,59 ± 0,28 ^{##}
Маса серця, г	0,84 ± 0,02 ^{*,##}	0,88 ± 0,02 ^{###}
Площа правого шлуночка, мм ²	116,4 ± 3,7 [*]	118,7 ± 4,6 ^{*,**}
Площа міжшлуночкової перегородки, мм ²	67,8 ± 3,3 ^{*,**}	86,5 ± 3,9 ^{**,#}
Площа лівого шлуночка, мм ²	134,2 ± 6,3 ^{*,##}	122,4 ± 3,9 ^{*,**###}

У ВРА щурів, що пили глюкозу, порівняно з контролем, зменшилася, площа правого шлуночка на 18,8 % ($p < 0,001$), площа лівого шлуночка на 20,6 % ($p < 0,001$), збільшилася на 9,4 % ($p < 0,05$) площа міжшлуночкової перегородки. У НРА щурів зменшилася маса печінки на 17,4 % ($p < 0,05$) і на 22,4 % ($p < 0,001$) площа площа міжшлуночкової перегородки. У НРА, порівняно з ВРА, відмічено більші масу серця на 9,7 % ($p < 0,02$), площу правого шлуночка на 19,5 % ($p < 0,001$), меншу на 15,2 % ($p < 0,05$) площу міжшлуночкової перегородки.

При ЕГз у ВРА щурів зменшилася маса печінки на 11,6 % ($p < 0,02$), маса серця – на 11,6 % ($p < 0,02$), площа правого шлуночка – на 18,8 % ($p < 0,001$), площа лівого шлуночка – на 20,6 % ($p < 0,001$), площа міжшлуночкової перегородки – на 9,4 % ($p < 0,05$). У НРА щурів зменшилася маса серця на 17,4 % ($p < 0,05$), площа правого шлуночка на 18,8 % ($p < 0,001$), площа міжшлуночкової перегородки на 9,4 % ($p < 0,05$). У НРА, порівняно з ВРА, відмічено більші масу серця на 9,7 % ($p < 0,02$), площу правого шлуночка на 19,5 % ($p < 0,001$), площу лівого шлуночка на 20,6 % ($p < 0,001$), площу міжшлуночкової перегородки на 9,4 % ($p < 0,05$).

При ЕФ у ВРА щурів зменшилася маса печінки на 11,6 % ($p < 0,02$), площа правого шлуночка – на 18,8 % ($p < 0,001$), площа лівого шлуночка – на 20,6 % ($p < 0,001$). У НРА щурів зменшилася маса печінки на 17,4 % ($p < 0,05$), площа правого шлуночка на 18,8 % ($p < 0,001$). У НРА, порівняно з ВРА, відмічено більшу площу лівого шлуночка на 20,6 % ($p < 0,001$).

При ЕЦ у ВРА щурів зменшилася маса печінки на 11,6 % ($p < 0,02$), маса серця на 11,6 % ($p < 0,02$), площа правого шлуночка на 18,8 % ($p < 0,001$), площа лівого шлуночка на 20,6 % ($p < 0,001$), площа міжшлуночкової перегородки на 9,4 % ($p < 0,05$). У НРА щурів зменшилася площа правого шлуночка на 18,8 % ($p < 0,001$), площа лівого шлуночка на 20,6 % ($p < 0,001$). У НРА, порівняно з ВРА, відмічено більшу площу міжшлуночкової перегородки на 9,4 % ($p < 0,05$).

Отже, у тварин при розвитку ЕГз, ЕФ і ЕЦ відбувається ремоделювання печінки і серця. Причому у ВРА тварин змін зазнає печінка, серце, а у НРА – тільки при ЕФ страждає печінка. Серце зазнає ремоделювання в більшій мірі у ВРА щурів.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити наступні висновки:

1. У крові та серці 6-місячних контрольних щурів з низькою руховою активністю, порівняно з високою, відмічено більший вміст продуктів ПОЛ, антиоксидантів, у серці – окисномодифікованих протеїнів, що вказує на інтенсивніші метаболічні процеси, менше накопичення токсичних речовин.

2. Вживання глюкози протягом 67 днів у ВРА тварин спричинює активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантів, глюкози, окисномодифікованих протеїнів, активності АСТ, лужної фосфатази, зменшення загальних протеїнів. У щурів з низькою руховою активністю відмічено сповільнення процесів ПОЛ і зменшення вмісту антиоксидантів, загальних протеїнів, зростання активності АЛТ, лужної фосфатази. Отримані дані вказують на активацію у ВРА функції печінки та серця, а у НРА – печінки.

3. При етаноловому гепатозі у щурів відмічено більше утворення окисномодифікованих протеїнів, порівняно з активацією процесів ПОЛ. У всіх тварин збільшуються лужна фосфатаза, глюкоза, молекули середньої маси, зменшується вміст загального протеїну. У НРА щурів зменшується вміст ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- α , у ВЕ – ІЛ-1 β , ІЛ-10, ІЛ-4. Отримані результати вказують на пошкодження печінки та серця щурів.

4. При етаноловому фіброзі та цирозі печінки у щурів відмічено більше утворення окисномодифікованих протеїнів, активацію процесів ПОЛ, зростання активності антиоксидантів. У всіх тварин збільшуються глюкоза, лужна фосфатаза, молекули середньої маси, зменшується вміст загального протеїну. Накопичення токсичних продуктів зростає із важкістю патології, що свідчить про поліорганність ураження та не залежить від рухової

активності тварин. У НРА щурів зменшується вміст ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- α , у ВРА – ІЛ-1 β , ІЛ-10, ІЛ-4.

5. Етаноловий фіброз і цироз печінки супроводжується підвищенням симпатичних впливів на серце у щурів з високою руховою активністю за рахунок зростання виділення адреналіну наднирковими залозами. Змінюється центральна гемодинаміка, зменшується кровонаповнення артеріального русла, розвивається ендотеліальна дисфункція, зростає периферичний опір судин.

6. Моделювання етанолового гепатозу, фіброзу і цирозу печінки у щурів з різною руховою активністю викликає пошкодження організму за оксидативним механізмом, розвитком запалення, інтоксикації, змінами артеріального русла. При цьому у ВРА щурів більше пошкоджується печінка і серце, у НРА – печінка тільки при ЕФ. Найбільше пошкодження відмічено у ВРА при ЕГз.

Результати даного розділу висвітлено в наукових працях [274–286].

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ, ВИКЛИКАНОЇ ЕТАНОЛОМ, У ЩУРІВ З РІЗНОЮ РУХОВОЮ АКТИВНІСТЮ

5.1 Структурна організація серця і печінки щурів контрольних груп

Для порівняльного аналізу змін у серці та печінці щурів з високою та низькою руховою активністю при експериментальному етаноловому пошкодженні печінки ми досліджували її структуру також і у контрольних інтактних тварин, які знаходилися на звичайному режимі утримання віварію та у тварин, які отримували 5 % глюкозу в якості пиття.

При гістологічному дослідженні міокарда інтактних щурів скоротливістю кардіоміоцити на поздовжніх зрізах мали рівно направлене положення із невеликою різницею в їх товщині. Цитоплазма, як правило, була рівномірно та помірно еозинофільна. Зрідка виявлялися ділянки нерівномірного забарвлення цитоплазми, обумовлені наявністю субсегментарних контрактур кардіоміоцитів – дрібні осередки перескорочення кардіоміоцитів були забарвлені в більш насичений колір, сусідні ділянки перерозтягнення клітин були блідшого забарвлення. Поперечна посмугованість добре візуалізувалася. Ядра нормохромні, округлої або овальної форми, розміщені поблизу центральної осі кардіоміоцитів. На поперечних зрізах клітини міокарда мали округлий або неправильно округлий вигляд із ядром у центрі. Більшість ядер рівномірно забарвлювалися гематоксиліном, нерідко виявлялися ядра із сублеммальним розміщенням хроматину та мали вигляд кілець.

Строма представлена тонкими прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини, в якій знаходяться судини гемомікроциркуляторного русла різного ступеня кровонаповнення із переважанням повнокрів'я капілярів і венул (рис. 5.1).

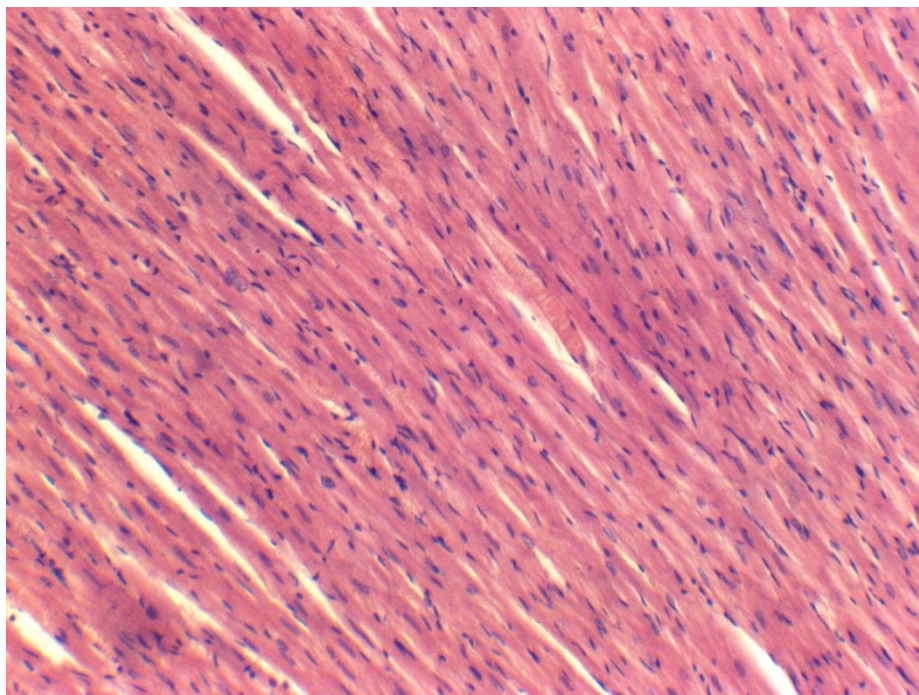


Рисунок 5.1 – Поздовжній зріз міокарда інтактного щура з кровонаповненням окремих капілярів та венул. Кардіоміоцити розміщуються компактно. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

При мікроскопічному дослідженні печінки цієї групи тварин добре прослідковувалася характерна часточкова структура. Міжчасточкові сполучнотканинні перегородки були слабо виражені і майже не помітні. Прошарки пухкої сполучної тканини добре виражені тільки у зоні портальних трактів, де проходять міжчасточкові гілки печінкової ворітної вени, печінкової артерії, міжчасточкова жовчна протока та лімфатичні капіляри. У клітинному складі сполучної тканини навколо портальних триад переважали фібробласти, але виявляли також і лімфоцити та гістіоцити у невеликій кількості. Просвіти артеріальних судин округлої форми і, як правило, порожні, вен – неправильно овальної з помірним, нерівномірно вираженим кровонаповненням. Міжчасточкові жовчні протоки в портальних зонах вистелені призматичним епітелієм. Просвіти лімфатичних судин не розширені.

У часточці гепатоцити формують печінкові балки, які радіально розходяться від центральної вени у напрямку до периферії часточки. Тому

печінкові клітини в часточці умовно можна поділити на три зони: центральну, проміжну та периферичну. Різниця полягає у розмірах та інтенсивності забарвлення цитоплазми клітин. Так гепатоцити центральної зони зазвичай більш інтенсивно забарвлюються еозином, а клітини периферичної зони мають дещо менші розміри, формують так звану камбіальну зону, цитоплазма має базофільний відтінок. Найбільша мінливість у групі контролю спостерігалася саме в гепатоцитах. Кожен гепатоцит у печінкових пластинках мав чіткі контури цитолемми. Цитоплазма більшої частини гепатоцитів була рівномірно забарвлена, еозинофільна. Ядра гепатоцитів нормохромні, центрально розташовані, з одним, іноді двома ядерцями. Зустрічалися поодинокі двоядерні гепатоцити, що є ознакою їх мітотичного поділу. Однак нерідко виявлялися ядра різного розміру з нерівномірно розподіленим хроматином або кільцевидним розміщенням гетерохроматину під каріолемою.

У центрі печінкових часточок розташовані помірно повнокровні центральні вени. Між печінковими балками визначаються просвіти синусоїдних капілярів, які нерівномірно кровонаповнені. Перисинусоїдальні простори Діссе, розташовані між синусоїдними капілярами та балками гепатоцитів в більшості полів зору вузькі і не визначаються (рис. 5. 2). Однак нерідко спостерігалися розширені простори. Клітини Купфера, Іто (ліпоцити) та великі гранулярні лімфоцити поодинокі і зустрічалися нерегулярно.

Таким чином, гістологічна будова серця і печінки контрольних тварин загалом не відрзнялася від норми. Незначні відхилення від загальноприйнятих критеріїв можна трактувати як результат вікових особливостей, іннервації, кровопостачання та індивідуальних можливостей регенерації. Також не можна виключати роль функціонального напруження органа.

Структурна організація серця і печінки тварин, які отримували глюкозу протягом 7 днів мала деякі відхилення від описаної у попередній групі щурів (рис. 5.3).

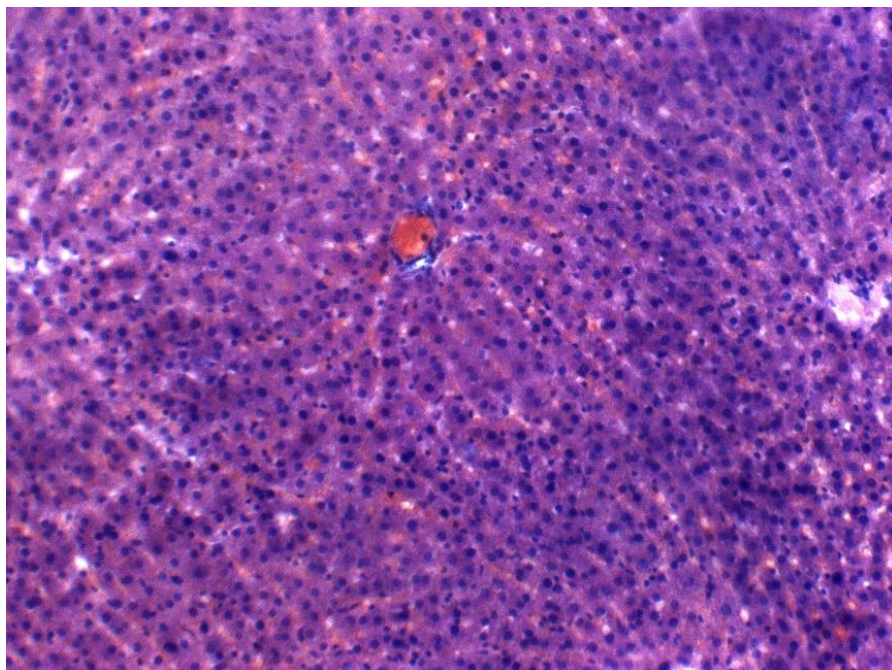


Рисунок 5.2 – Печінка інтактного щура. Добре виражена характерна балково-радіальна структура часточки, подекуди розширені перисинусоїдальні простори та повнокрів'я центральної вени. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

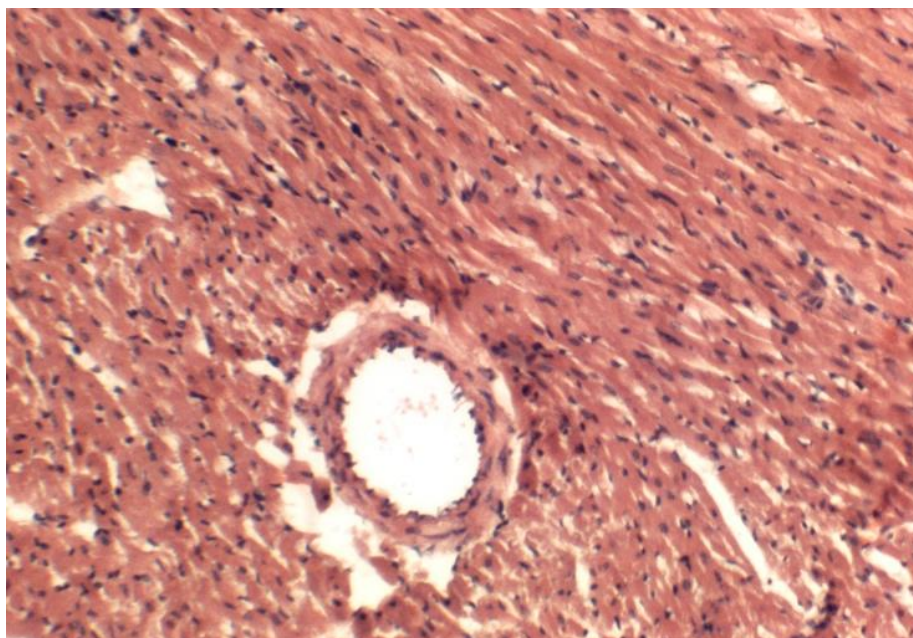


Рисунок 5.3 – Міокард щура, який отримував 5 % глюкозу. Розрихлення стінки дрібної артерії, периваскулярної та міжклітинної стромы. Нерівномірне розташування, набухання та десквамація окремих ендотеліоцитів. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Переважало повнокрів'я венозної ланки мікроциркуляторного русла із ознаками стазу крові. Стінки артеріол і дрібних артерій міокарда ставали менш компактними потовщувалися за рахунок розрихлення їх структурних компонентів, зокрема субендотеліального шару та м'язової оболонки. Частина ендотеліоцитів набувала округлої форми, злущувалися, оголюючи базальну мембрану та сприяючи інтра-екстравасальній плазморагії.

Перивасальна і міжклітинна строма розволокнувалася і в ній з'являлися дрібні круглоклітинні інфільтрати. Подекуди цитоплазма кардіоміоцитів нерівномірно забарвлювалася, створюючи ефект мозаїчності. Більшість ядер зберігали нормохромність, але з'являлися зменшені гіперхромні.

Гемомікроциркуляторне русло печінки досліджуваної групи реагувало аналогічно, завдяки чому набряк перисинусоїдних просторів визначався частіше, порівняно із тваринами, які отримували воду. Зростала частка лімфоцитів у стромі портальних трактів та у середині часточок. Селективно визначалися гепатоцити із дрібними вакуолями жиру в цитоплазмі (рис. 5.4).

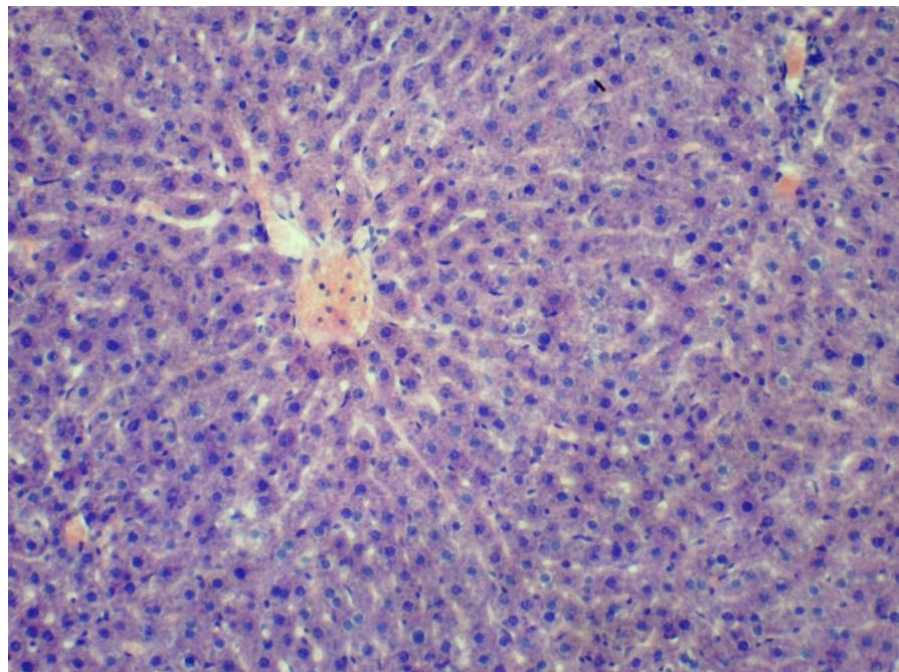


Рисунок 5.4 – Печінка щура, який отримував 5 % глюкозу. Характерна гістологічна структура часточок збережена. Окремі гепатоцити та їх дрібні групи містять жирові вакуолі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

5.2 Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні гепатиту

Гістологічно структура печінки НРА тварин була наближена до описаних у групі контролю. Традиційна часточкова будова була збережена. Перш за все звертали увагу ознаки розладу гемодинаміки, які проявлялися нерівномірним венозно-артеріальним кровонаповненням. При цьому подібні розлади маніфестували переважно у портальних трактах. Гіперемія супроводжувалася стазом крові, сладжем еритроцитів, набряком перивазальних та перипортальних просторів.

Гепатоцити ставали більш гетерогенними, порівняно із контролем. Серед них виявлялися клітини із зернистою цитоплазмою або білковими гранулами різних розмірів, подекуди – і з дрібними жировими вакуолями. Контури окремих клітин ставали нечіткими. В перисинусоїдних просторах візуалізувалися поодинокі лейкоцити. Зірчасті макрофаги набрякли, деякі з них злуцнені у просвіт капіляра. Круглоклітинна запальна інфільтрація мала місце переважно в перипортальних трактах чи біля центральних вен (рис. 5.5).

Мікроскопічна структура **міокарда** НРА щурів мало відрізнялася від такої у тварин, які отримували в якості пиття 5 % розчин глюкози. Окремі артерії малого калібру та артеріоли містили невелику кількість еритроцитів із ознаками сладжу або пристінкової агрегації. Зміни ендотелію мали двоякий характер – деякі клітини злущувалися у незміненому вигляді і вільно флотували поблизу базальної мембрани, інші набухали, набуваючи округлої форми і пролабували у просвіт судини (рис. 5.6).

Базальна мембрана нерівномірно потовщувалася, а субендотеліальний, м'язовий шари та адвентиція дещо розрихлювалися і містили осередки плазматичного просякання. Периваскулярні простори ставали виразними за рахунок їхнього розширення.

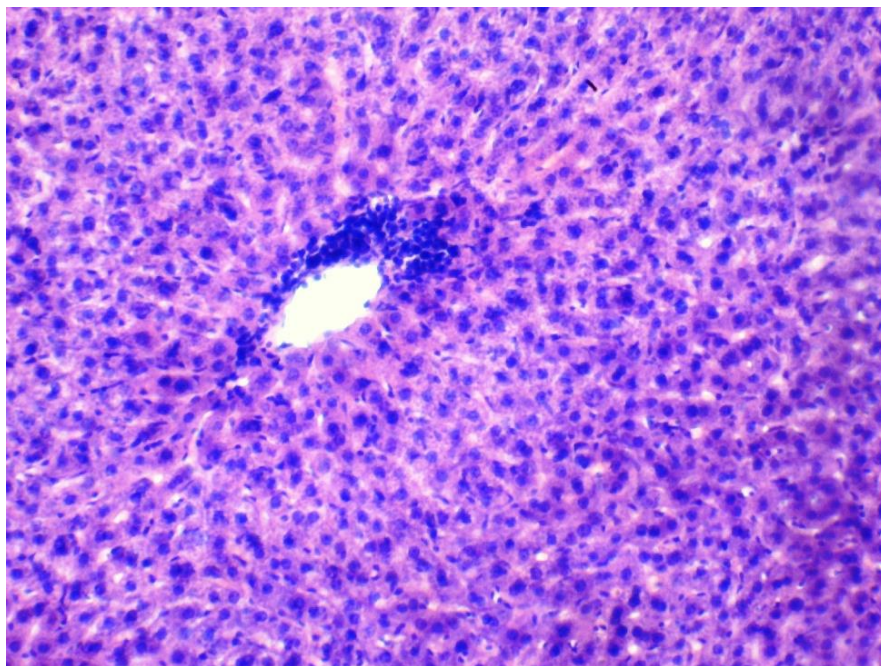


Рисунок 5.5 – Фрагмент печінки щура з низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті. Запальний інфільтрат поблизу центральної вени. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

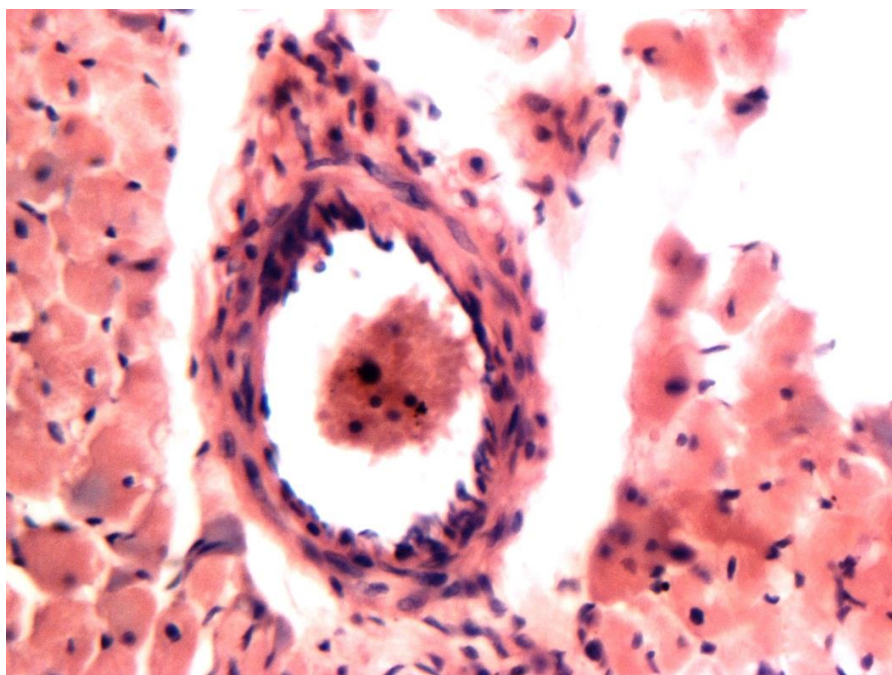


Рисунок 5.6 – Поперечний зріз дрібної артерії міокарда при етаноловому гепатиті. Сладж еритроцитів у просвіті, набухання ендотеліоцитів, проліферація гладких міоцитів та поодинокі лімфоцити у стінці судини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

Розрихлювався інтерстицій між клітинами, що незначно порушувало компактне розташування кардіоміоцитів. Незважаючи на те, що кількісно колагенові волокна не змінювалися, спостерігалися осередки активності фібробластів та лімфоцитарної інфільтрації. Зустрічалися поодинокі розсіяні лімфоцити та макрофаги.

Логічно, що кардіоміоцити реагували на такі зрушення екстрацелюлярного матриксу. Серед незмінених з'являлися клітини без поперечної посмугованості, нерівномірно забарвленою зернистою цитоплазмою (рис. 5.7). Хоча більшість клітин мала чіткі обриси і мало відрізнялися за діаметром, ядра набували більш виразного поліморфізму.

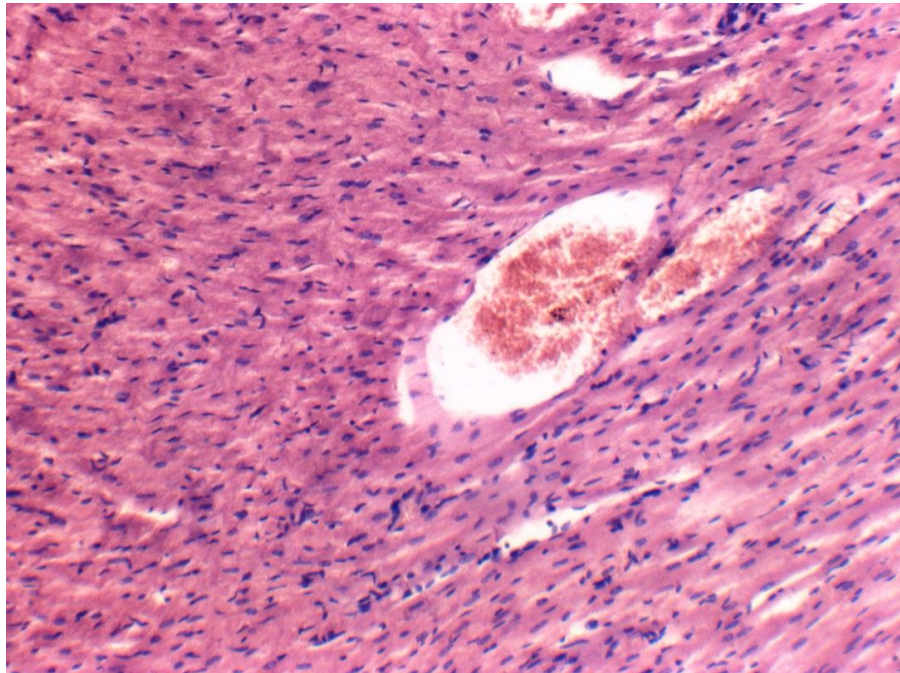


Рисунок 5.7 – Фрагмент міокарда щура з низькою руховою активністю при етаноловому гепатиті. Неоднорідне забарвлення цитоплазми кардіоміоцитів.

Дрібні інфільтрати в інтерстиції. Вени кровонаповненні.

Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Гістологічне дослідження печінки тварин з високою руховою активністю за умов гепатиту показало дещо глибші структурні зміни. Розлади кровообігу були ідентичними попередній групі дослідження, але

набували системного характеру. Вздовж печінкових пластинок наявна лімфоцитарна інфільтрація, зрідка виявлялися нейтрофіли. Збільшувалася кількість зірчастих макрофагів. Навколо стінок центральних вен лімфоцити утворювали щільну муфту. Найбільш виражена круглоклітинна запальна інфільтрація спостерігалася за ходом портальних трактів. Також виявлялися локальні запальні інфільтрати з некрозом печінкових клітин в їх товщі (рис. 5.8). Балково-радіальна будова часточок превалювала. У багатьох фрагментах печінкових пластин гепатоцити в стані білкової дистрофії, але серед них було немало інтактних клітин.

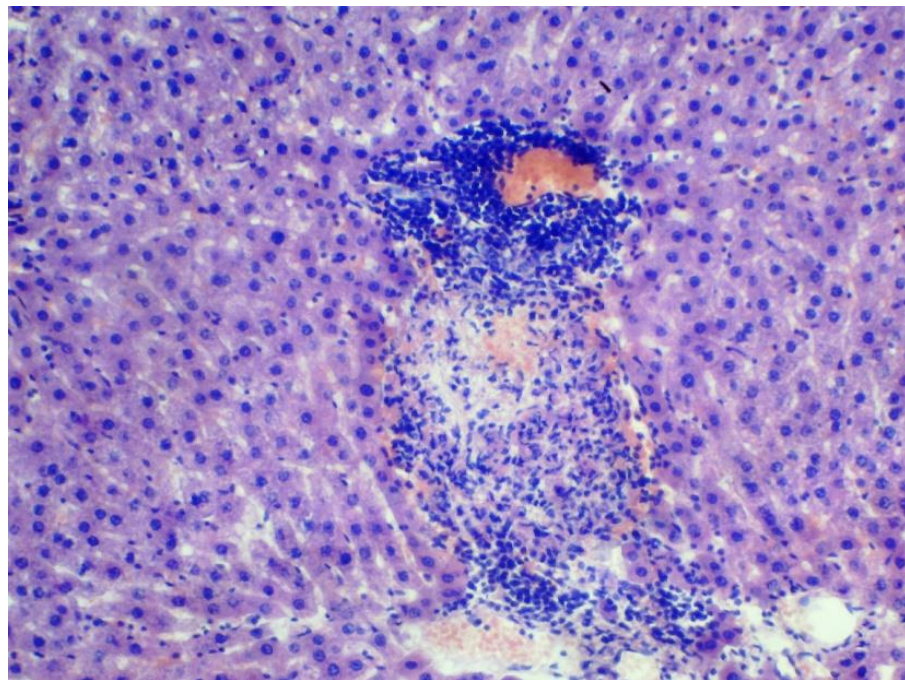


Рисунок 5.8 – Фрагмент печінки щура з високою руховою активністю при етаноловому гепатиті. Інтенсивна запальна інфільтрація в паренхімі печінки і з поширенням її по міжпластинчастих просторах та з некрозом гепатоцитів у центрі інфільтрату. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

При мікроскопічному дослідженні *серцевого м'яза* ВРА щурів із гепатитом, викликаним етанолом, спостерігали посилення уже описаних у попередній групі структурних порушень. Помітні розлади гемодинаміки мали місце в усіх ланках мікрогемодинамічного русла. Спостерігалися

дистонія, дилатація судин до їх повного парезу, що супроводжувалися стазом крові та відсепаровуванням еритроцитів від плазми. В стромі характерною ознакою був набряк, який розмежовував кардіоміоцити та фокальні круглоклітинні інфільтрати (рис. 5.9).

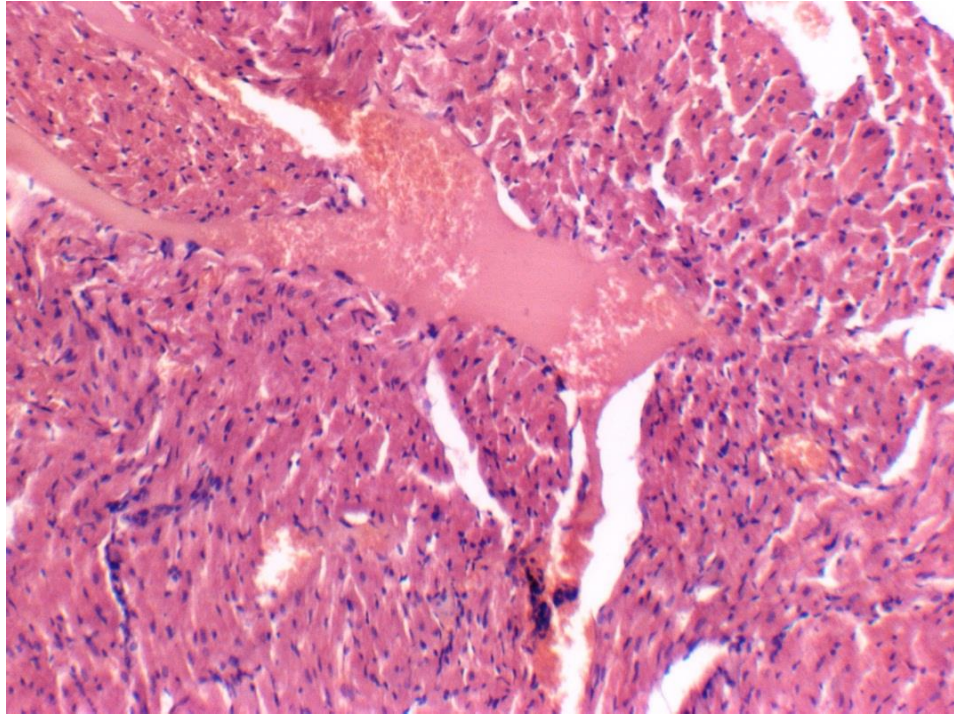


Рисунок 5.9 – Фрагмент міокарда щура з високою руховою активністю при етаноловому гепатиті. Зріз дилатованої вени із внутрішньосудинною сепарацією крові. Набряк стромы з фокусами клітинних інфільтратів.

Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

У клітинному складі інфільтратів переважали лімфоцити, а самі вони локалізувалися як поблизу судин, так і в товщі клітинного пласту (рис. 5.10). Зрідка ми виявляли скупчення фібробластів. Структурна неоднорідність кардіоміоцитів також посилювалася. Частіше зустрічалися фокуси уражених клітин, які виділялися слабо структурованою, гіпохромною, часто зернистою цитоплазмою. Зазвичай у таких місцях поперечна посмугованість не візуалізувалася. З'являлися дрібні осередки глибокого розпаду

цитоплазми та фрагментації. Зрідка виявлялися ділянки хвилеподібної деформації ходу клітин.

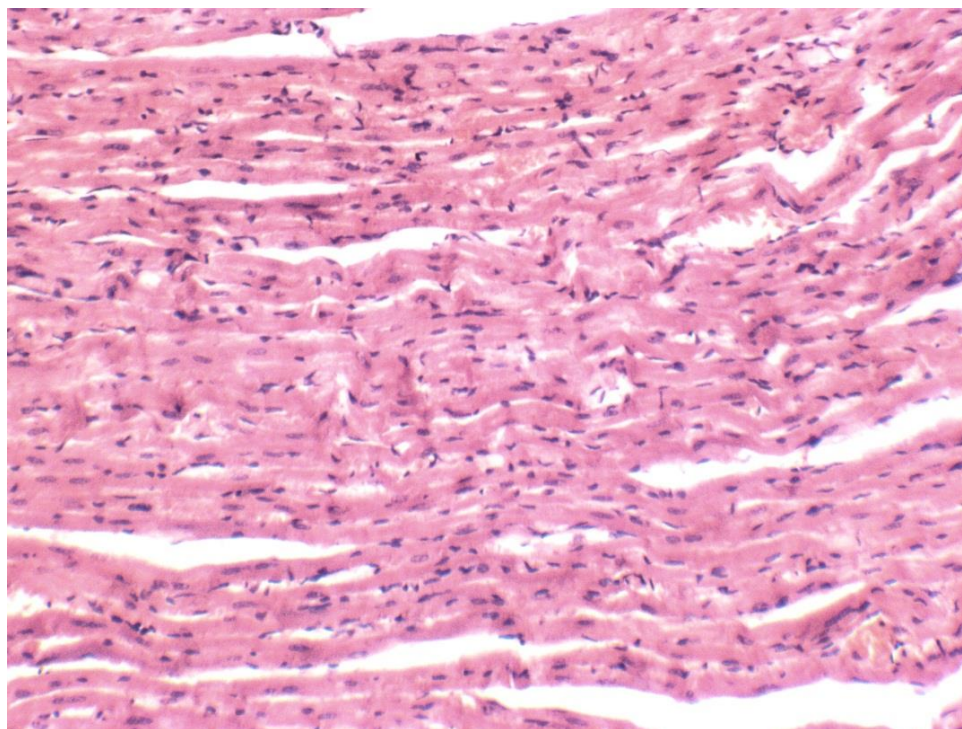


Рисунок 5.10 – Поздовжній зріз міокарда щура з високою руховою активністю при етаноловому гепатиті. Хвилеподібне розташування кардіоміоцитів, осередки розпаду цитоплазми. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

5.3 Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні гепатозу

У серці щурів, які знаходилися на 5 % глюкозі протягом 67 днів, як і в попередній групі дослідження були виявлені нерівномірно виражені помірні гемодинамічні порушення, які зустрічалися частіше в межах одного органа та проявлялися переважно венозним повнокрів'ям. Артеріальні судини мали ознаки ангіопатії, зумовленої тривалою глікемією. Стінки артеріол потовщені з осередками розрихлення та вакуолізації цитоплазми гладких міоцитів.

Зрідка виявлялися круглоклітинні інфільтрати як в стінці судин, так і перивазально.

Як і в контролі, чітко маніфестували ознаки пошкодження ендотелію – багато набряклих та округлих ендотеліоцитів, які випиналися чи злущувалися в просвіт судини (рис. 5.11).

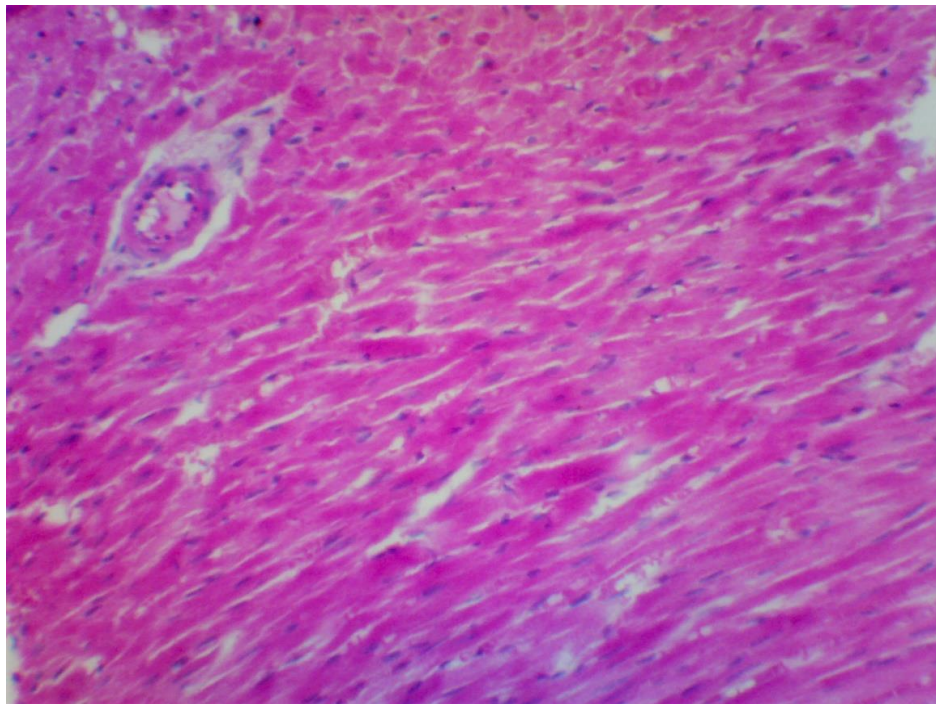


Рисунок 5.11 – Міокард щура, який отримував 5 % глюкозу протягом 67 днів. Розрихлення стінки дрібної артерії, периваскулярної та міжклітинної строми.

Нерівномірне розташування, набухання та десквамація ендотеліоцитів.

Дистрофічні зміни кардіоміоцитів.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Змін зазнавав і перицелюлярний матрикс. Перивазальні простори були розширені, міжклітинна строма розволокнювалася і в ній з'являлися дрібні круглоклітинні інфільтрати та скупчення фібробластів, що свідчило про активацію колагенуотворення.

Дещо посилювалася гетерогенність кардіоміоцитів. Частіше виявлялися ділянки девізуалізації поперечної посмугованості клітин. Дистрофічні зміни кардіоміоцитів виявлялися у вигляді осередків

нерівномірного забарвлення цитоплазми, її зернистості та глибокого розпаду.

Мікроскопічне дослідження печінки піддослідних тварин цієї групи показало, що гемомікроциркуляторне русло печінки досліджуваної групи реагувало аналогічно, завдяки чому набряк перисинусоїдних просторів визначався частіше, порівняно із тваринами, які отримували воду. Печінкові часточки зберігали класичну будову.

Гепатоцити в печінкових балках мали однотипну еозинофільну цитоплазму, чіткі контури. Ядро нормохромне з ядрцем і часто збільшене з грудочками гетерохроматину. Однак виявлялися клітини із нечіткими контурами, блідою еозинофільною зернистою цитоплазмою, гіпохромними ядрами. Зірчасті макрофагоцити подібні до таких у інтактних тварин. У портальній зоні розташовані поодинокі лімфоцити, макрофаги та окремі плазматичні клітини. У перисинусоїдних просторах розташовані гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити. У портальних зонах незначні лімфоцитарно-моноцитарні інфільтрати. Селективно визначалися гепатоцити із дрібними вакуолями жиру в цитоплазмі (рис. 5.12).

Аналіз гістоструктури печінки НРА щурів, яким моделювали етаноловий гепатоз, показав, що домінуючим явищем були зернистість цитоплазми та гідропічна дистрофія, дрібні некрози з локалізацією переважно периферичних та проміжних зонах часточок. Контури деяких гепатоцитів нечіткі, радіальне розташування печінкових пластинок і міжчасточкові межі не спостерігалися. Цитоплазма багатьох гепатоцитів виглядала оптично порожньою, містила дрібні водянисті чи жирові вакуолі (рис. 5.13). Одна поряд із такими змінами балково-радіальна структура часточок та диференціація їх на зони нерідко зберігалася. Центральні вени здебільшого мали розширені та вільні від крові просвіти. Кровонаповнення часточок і портальних трактів було нерівномірне – ділянки повнокрів'я змінювалися зонами ішемії.

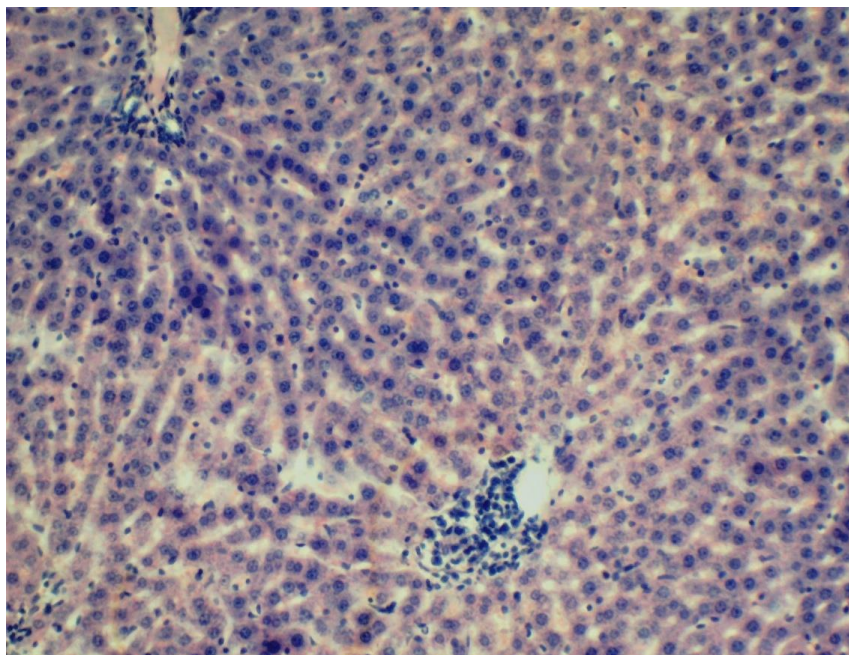


Рисунок 5.12 – Печінка щура, який отримував 5 % глюкозу протягом 67 днів. Характерна гістологічна структура часточок збережена. Окремі гепатоцити та їх дрібні групи містять жирові вакуолі, лімфомоноцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

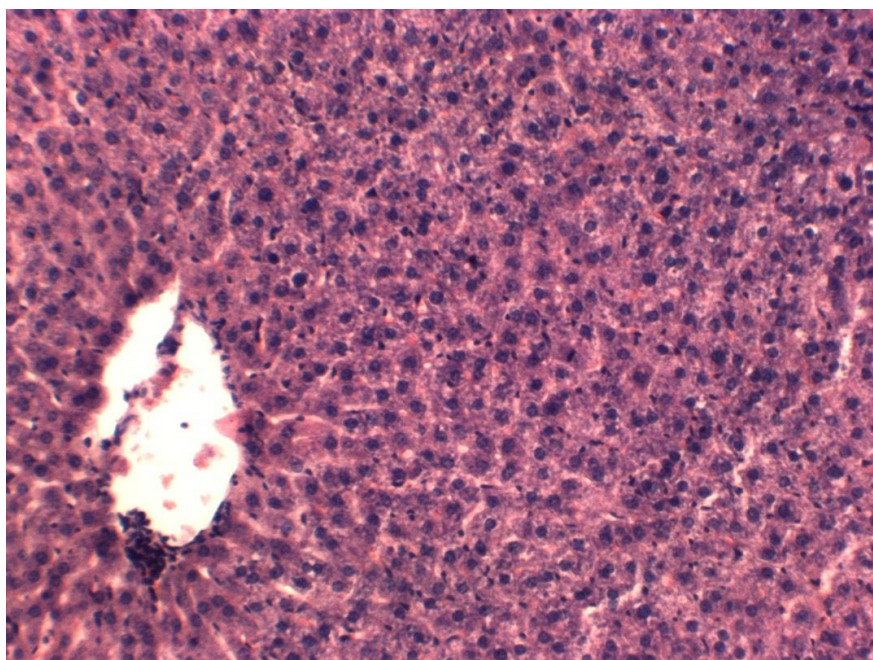


Рисунок 5.13 – Фрагмент печінки щура з низькою руховою активністю із гепатозом. Порушення балково-радіальної структури часточок, вакуольна і дистрофія та жирова дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Гістологічне дослідження **міокарда** тварин досліджуваної групи показало подальше розширення зон ураження. Ділянки компактного розміщення клітин чергувалися з осередками їхнього розрихлення. Кардіоміоцити мали «розмиті» контури. Тому візуально сприймалися як суцільна маса позбавлена стромы. Клітини відрізнялися за об'ємом, можна було бачити групи стоншених клітин, які чергувалися з гіпертрофованими. На поздовжніх зрізах виявлялися широкі поля неупорядкованого розміщення, звивистого ходу та фрагментації міоцитів. Поперечна посмугованість була нечіткою, нерівномірно вираженою, а часто не розрізнялася. Цитоплазма ставала гетерогенною – нерівномірно забарвлена, зерниста. Місцями зерна зливалися у грудочки більших розмірів і саркоплазма розпадалася на глибки. Подекуди між кардіоміоцитами виявлялися дрібні клітинні інфільтрати (рис. 5.14).

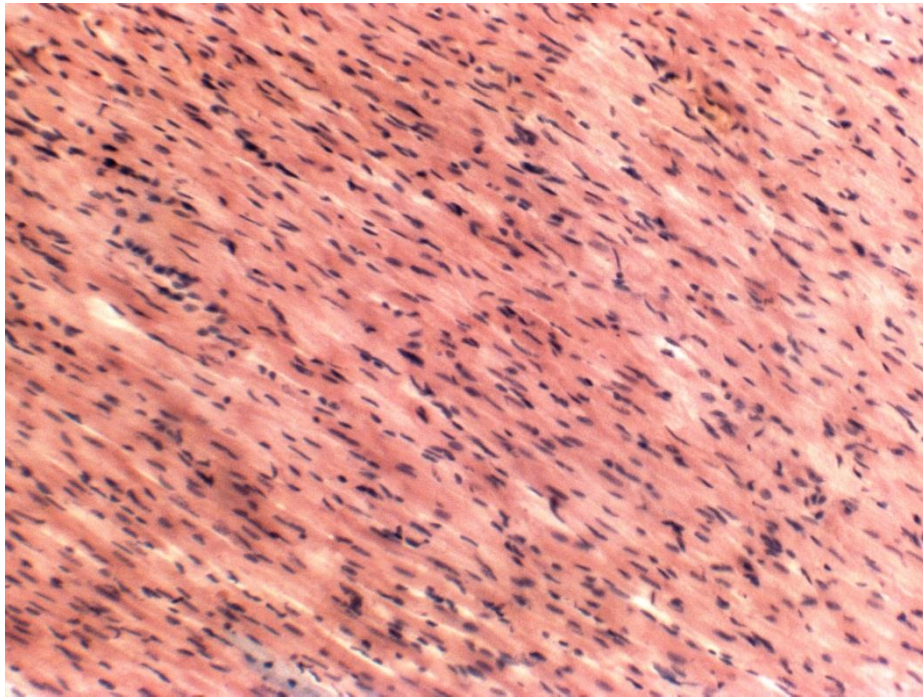


Рисунок 5.14 – Фрагмент міокарда щура з низькою руховою активністю із гепатозом. Контури кардіоміоцитів «розмиті», виражена гетероморфність ядер, множинні фокуси цитолізу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

×100

Ядра відрізнялися поліморфізмом. Поширеним був перинуклеарний набряк. Спостерігалися клітинні пласти різних розмірів і різної протяжності, на яких ядра мали пікнотичний вигляд або були відсутніми.

Мікроскопічне дослідження печінки ВРА тварин виявило втрату класичної балково-радіальної структури часточок, відмічено гіаліново-крапельну дистрофію гепатоцитів, які мали дифузний характер, поширюючись на всю часточку, або ж займали кілька часточок чи тільки окремі її функціональні зони. В ядрах таких клітин виявляли конденсацію хроматину. Часто, переважно в центрах часточок, спостерігався розпад клітин на фрагменти. Частина клітин, зберігаючи цілісність мембрани, мала оптично порожню цитоплазму в центрі якої знаходилося пікнотичне ядро (рис. 5.15).

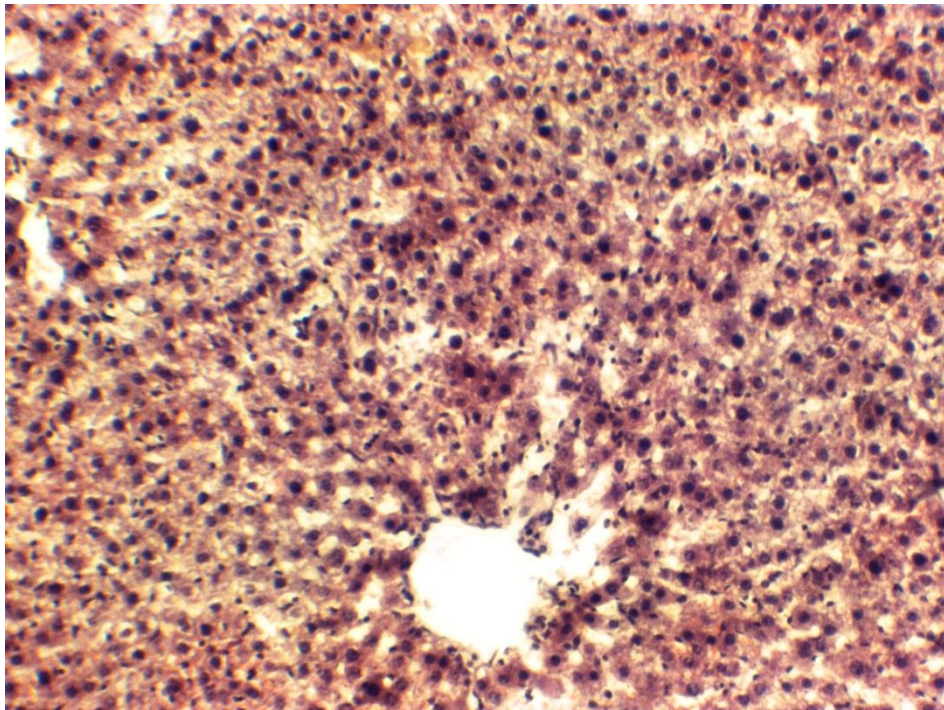


Рисунок 5.15 – Печінка щура з високою руховою активністю із гепатозом.

Субтотальна дисконплексація печінкових пластин. Дистрофічні і деструктивні зміни гепатоцитів у всіх зонах часточки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

У міокарді зберігалася загальна закономірність його структурних змін, описаних вище, але ступінь їх вираженості був більшим, ніж у попередніх групах тварин. Поряд із описаними змінами виявлялися ознаки прогресуючого дезінтегруючого набряку, який набував дифузного характеру. Наростаюче розмежування гістогематичного бар'єру поглиблювало дистрофічно-некротичні зміни клітинного компоненту міокарда. Клітинний пласт втрачав компактність.

Кардіоміоцити лежали відособлено в набряклому інтерстиції. Самі клітини втрачали структурну цілістність – фрагментувалися, розпадалися на грудочки різного розміру (рис. 5.16).

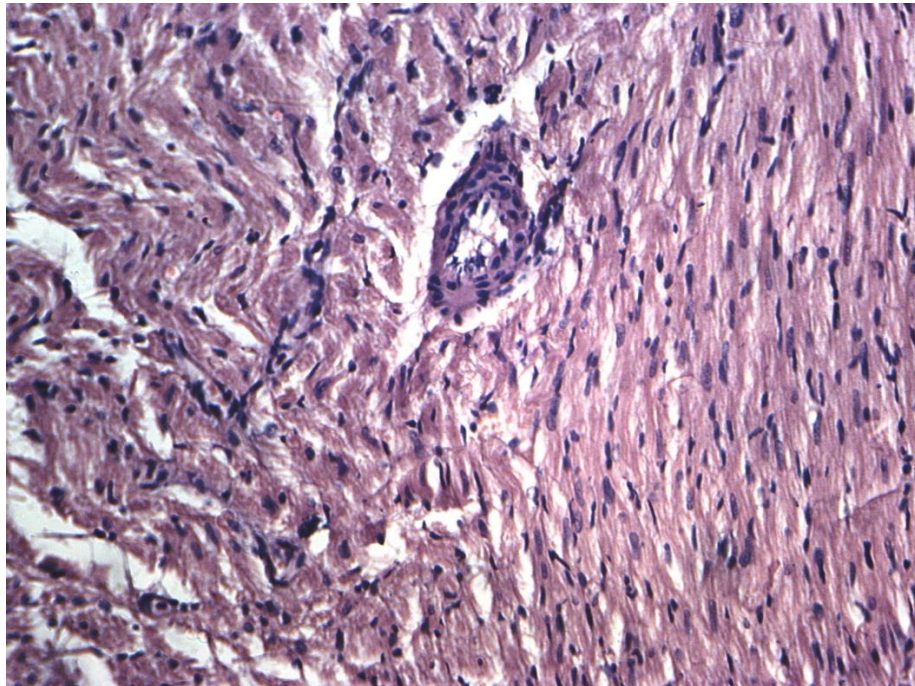


Рисунок 5.16 – Фрагмент міокарда щура з високою руховою активністю із гепатозом. набряк стромы, деструкція і невідповідне розташування кардіоміоцитів. В стінці артеріоли проліферація гладких міоцитів та лімфоцити. Збарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Поперечна посмугованість цитоплазми не візуалізувалася, навпаки, вона ставала гомогенною, нерівномірно вбирала барвник. Зустрічалися осередки лізісу, пікнотичні ядра розміщувалися в оптично порожньому

просторі або були відсутні. Зміни були виражені в судинах, зокрема в артеріолах і малих артеріях: їх стінки потовщувалися, ущільнювалися, містили лімфоцитарні інфільтрати, гладкі міоцити проліферували.

5.4 Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні фіброзу

Гістологічно у печінці ВРА щурів виявлявся цілий комплекс патоморфологічних змін. Розлади кровообігу у вигляді нерівномірно вираженого венозно-капілярного повнокрів'я поєднувалися з набряком перисинусоїдних просторів. Спостерігалася проліферація зірчастих клітин. Лімфоцити були розташовані на васкулярних поверхнях гепатоцитів. Печінкові часточки локально втрачали типову структуру. Серед гепатоцитів виявлялися деструктивно змінені, в цитоплазмі інших виявлялися білкові гранули та вакуолі. Дегенеративно-деструктивні явища, вакуольна дистрофія та зернистість цитоплазми особливо виражені в центрах часточок. Тут же ядра здебільшого ставали плеоморфними. Строма перипортальних трактів потовщувалася за рахунок збільшення в ній волокнистої сполучної тканини та активної проліферації фібробластів, які формували прошарки пухкої сполучної тканини у напрямку від перилобулярної зони класичних печінкових часточок у напрямку центральної вени. Також ніжні колагенові волокна виявлялися в часточках за ходом синусоїдних капілярів. У деяких часточках на тлі виражених деструктивних змін наявні малі гепатоцити з темною цитоплазмою і гіпертрофовані клітини з двома ядрами, що ми розцінили як збережені мало диференційовані гепатоцити та прояви регенераторної гіпертрофії (рис. 5.17).

Нерідко деструктивні зміни судин призводили до виникнення геморагій, які супроводжувалися реактивною запальною реакцією та деструктивними змінами прилеглих кардіоміоцитів (рис. 5.19).

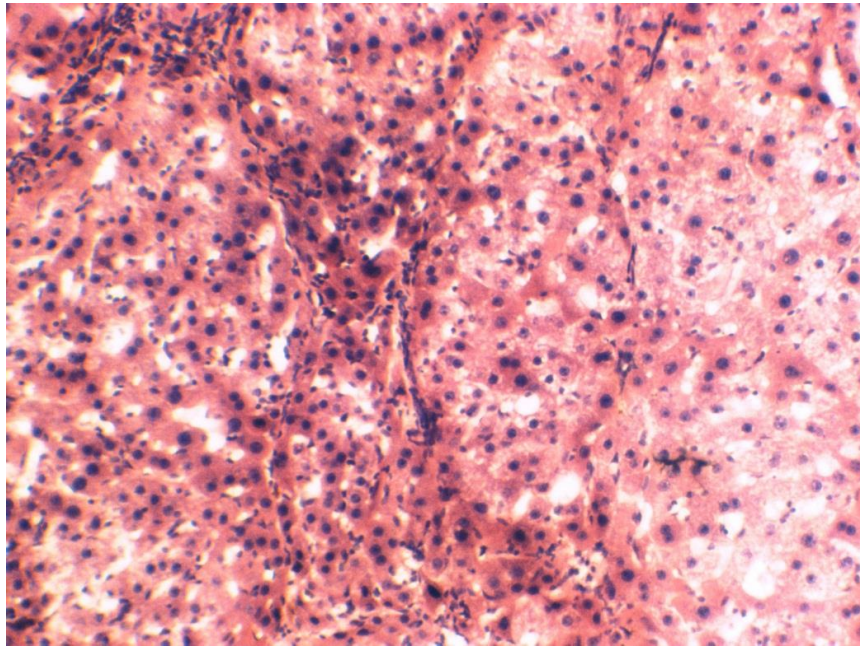


Рисунок 5.17 – Печінка щура з високою руховою активністю. На тлі дистрофічних та деструктивних змін гепатоцитів видно розростання тонковолокнистої сполучної тканини з проліферацією фібробластів, осередки репаративної регенерації. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Патоморфологічні зміни **міокарда** наростали, переважали деструктивні зміни і ці зміни в будові досліджуваного органа пов'язані з розладами в системі мікроциркуляторного русла. Також був не виключений прямий токсичний вплив етанолу і його дериватів. Мікроскопічно виявляли розширення і повнокрів'я судин у вигляді агрегації формених елементів крові, явища периваскулярного набряку. Круглоклітинні інфільтрати ставали інтенсивними та розповсюдженими (рис. 5.18).

У печінці НРА тварин гістологічна картина була дещо іншою. Передусім зміни стосувалися кількості та характеру розподілу колагенових волокон, яких візуально виявлялося менше, ніж у попередньо описаній групі тварин. Також спостерігалася менша проліферативна активність фібробластів. У часточках бала порушена комплексність пластинок супроводжувалася дистрофічними змінами клітин.

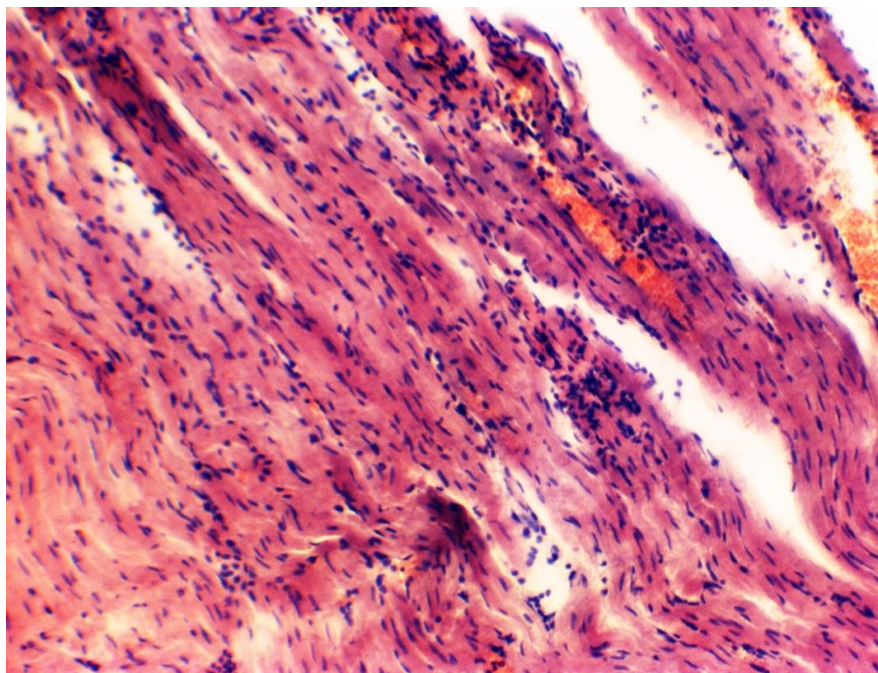


Рисунок 5.18 – Фрагмент міокарда щура з високою руховою активністю із фіброзом печінки. Повнокрів'я венул, круглоклітинні інфільтрати, ділянки неупорядкованого розміщення та деструкції кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

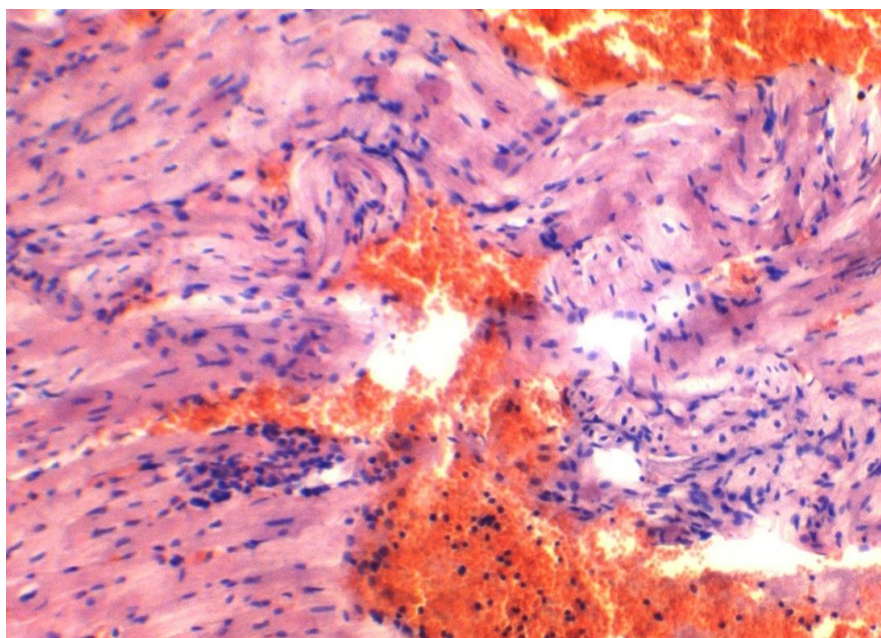


Рисунок 5.19 – Фрагмент міокарда щура з високою руховою активністю із фіброзом печінки. Крововилив із перифокальною запальною реакцією, дегенеративні та деструктивні зміни кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Цитоплазма у печінці напівпрозора, дрібнодисперсна або грубозерниста, набувала ацидофільного забарвлення, мала пікнотичне ядро або зовсім без ядра. Зустрічалися гепатоцити зі світлою базофільною цитоплазмою, гіпертрофованим ядром, з більшою кількістю ядерць (рис. 5.20).

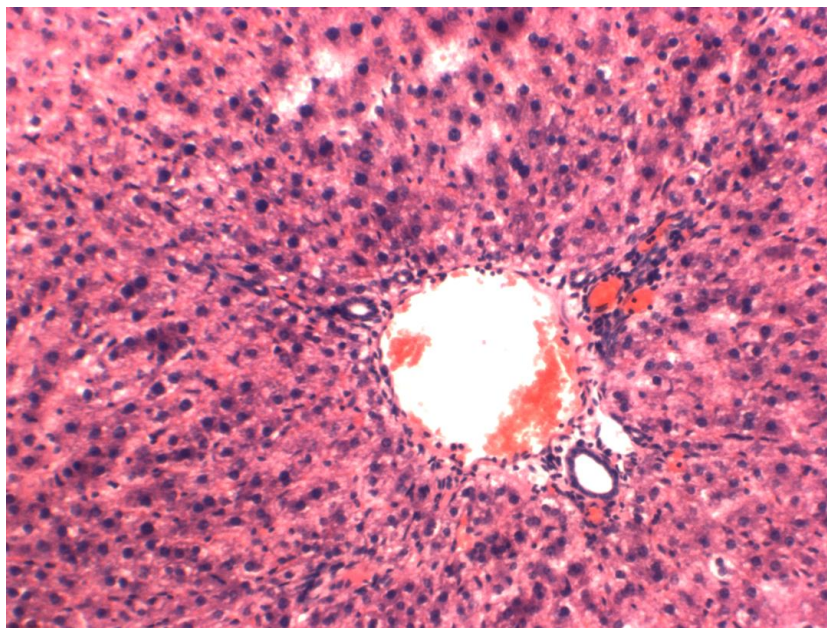


Рисунок 5.20 – Печінка щура з низькою руховою активністю із фіброзом печінки. Помірно виражена проліферація фібробластів у перипортальній стромі із тенденцією до формування сполучнотканинних септ у часточках. Дистрофічні зміни та порушення комплексності печінкових пластинок.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

У міокарді НРА щурів, яким моделювали фіброз, були дещо слабші морфологічні зміни порівняно із ВРА тваринами. Зміни були наближені до зазначених у міокарді ВРА щурів, яким моделювали гепатоз. Розлади мікроциркуляції були однотипними і проявлялися стазом крові, плазми, складом еритроцитів. Для паренхіматозного компоненту характерною була мозаїчність морфологічної картини тинкторіальних властивостей цитоплазми, осередки фрагментації, глибокого розпаду, цитолізу кардіоміоцитів (рис. 5.21).

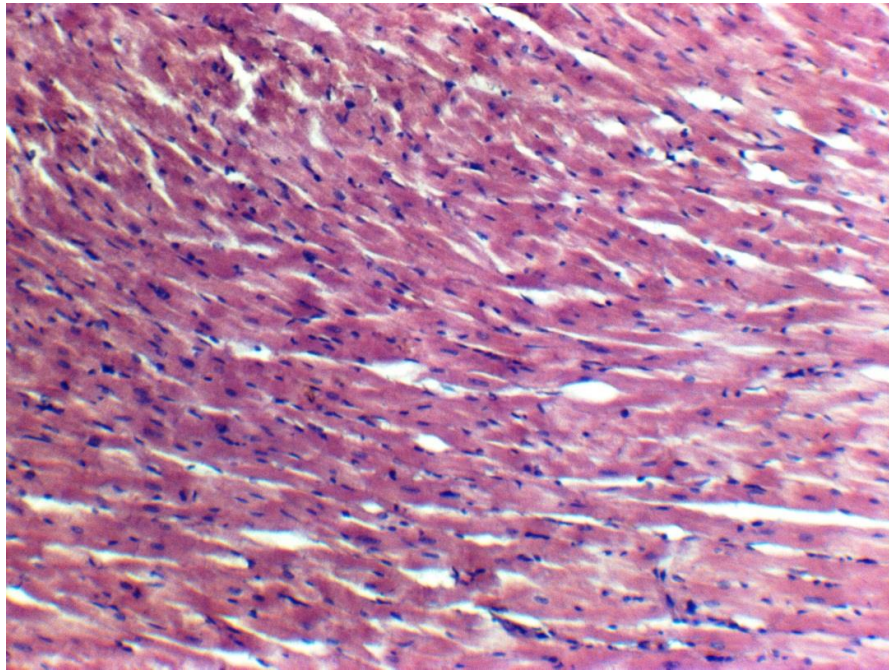


Рисунок 5.21 – Фрагмент міокарда щура з низькою руховою активністю із фіброзом печінки. Помірний інтерстиціальний набряк. Нерівномірне забарвлення кардіоміоцитів, осередки фрагментації, глибокого розпаду та міоцитолізу різної протяжності. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

5.5 Особливості структурних змін печінки і серця щурів при моделюванні цирозу печінки

При гістологічному дослідженні *печінки* НРА щурів за умов цирозу в багатьох печінкових часточках пластинки деструктуровані і їх класична будова не прослідковувалася. Гепатоцити мали різні розміри, розміщувалися хаотично. Обриси країв гепатоцитів були часто стерті. Серед них переважала гідропічна та жирова дистрофія. Ядра в них теж різні за розмірами та за структурою. Проте зустрічалися гіпертрофовані клітини з двома ядрами. Центральні вени нерідко відсутні, а портальні тріади зустрічалися нерегулярно. Такі псевдочасточки розмежовувалися тонкопетлистою сіткою колагенових волокон (рис. 5.22).

У *міокарді* НРА щурів наростали структурні порушення порівняно з попередніми групами. На тлі уже перманентних розладів гемодинаміки були

ознаки хронізації запальних змін у стінках судин. Запальні інфільтрати змінювали свій клітинний склад. Серед лімфоцитів і макрофагів з'являлися фібробласти не тільки поблизу судин, а й у міжклітинних проміжках. Набували поширення ознаки порушення контрактильної здатності серцевих міоцитів – фрагментація, розпад, звивистий хід та хаотичне розміщення з дезорганізацією клітинного пласту, розрізнені дрібні осередки цитолізу (рис. 5.23).

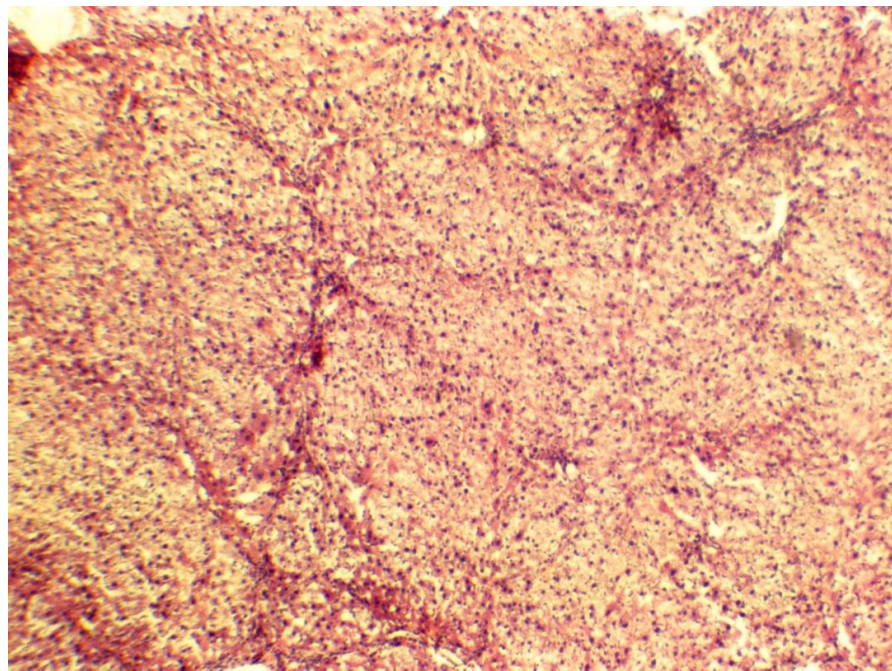


Рисунок 5.22 – Печінка щура з низькою руховою активністю із цирозом печінки. Втрата комплексності часточок та розростання тонкопетлистої сполучнотканинної сітки із формуванням псевдочасточок. Дистрофічно-дегенеративні зміни гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

×100

В інших спостереженнях пласти кардіоміоцитів розмежовувалися товстими прошарками розрихленої набряком та інфільтрованої жировою клітковиною стромою (рис. 5.24).

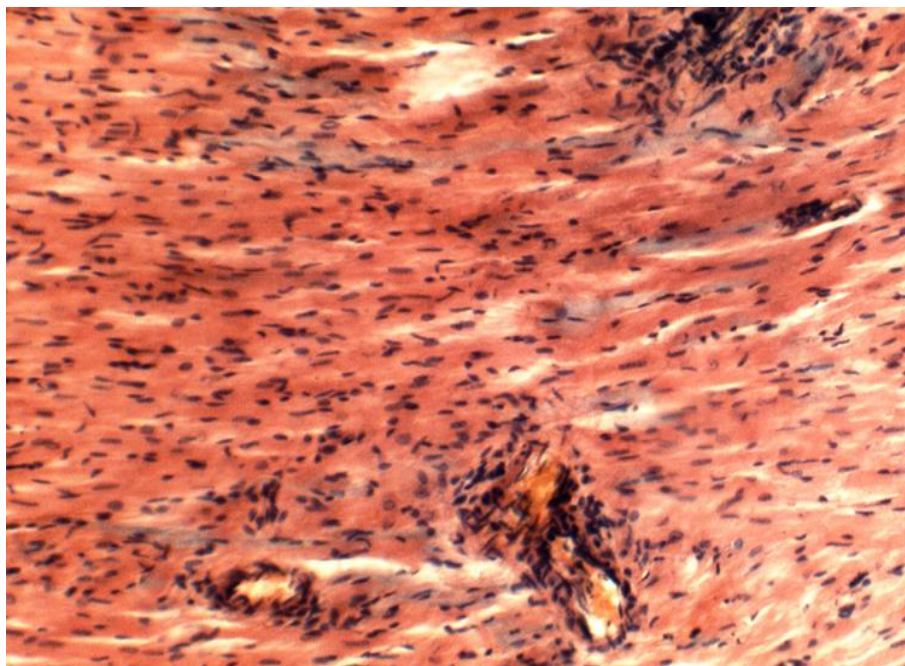


Рисунок 5.23 – Фрагмент міокарда щура з низькою руховою активністю із цирозом печінки. Поліморфноклітинні інфільтрати в стінках судин та периваскулярній тканині. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

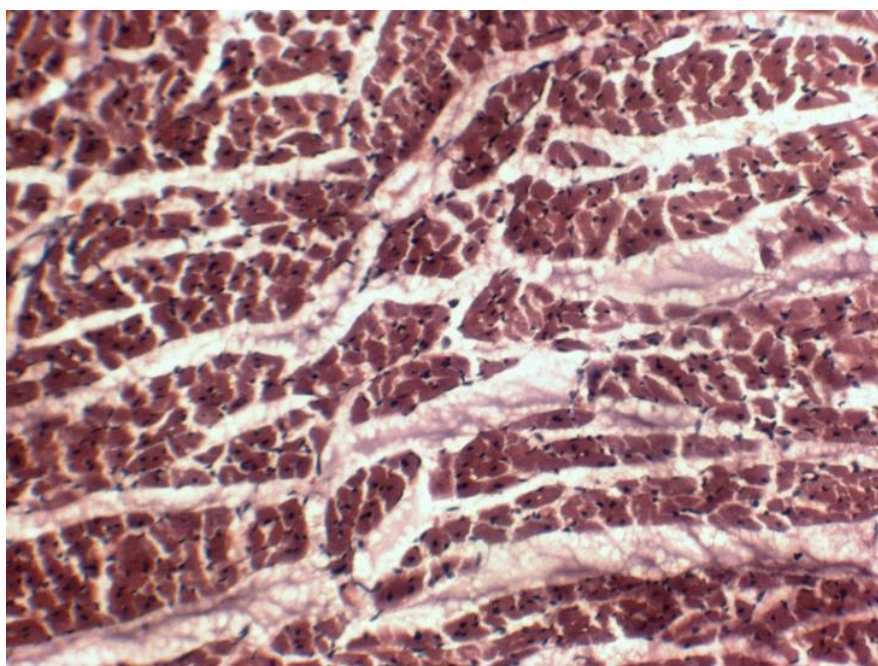


Рисунок 5.24 – Фрагмент міокарда щура з низькою руховою активністю із цирозом печінки. Пласти фрагментованих кардіоміоцитів розмежовані стромою, потовщеною набряком і жировою тканиною. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

У печінці ВРА тварин, яким моделювали цироз структурні зміни як паренхіматозного компонента, так і екстрацелюлярного матриксу суттєво поглиблювалися. Печінкові балки зазнавали тотальної дисконтаксації через втрату міжклітинних контактів. У гепатоцитах виявляли білкову та жирову дистрофію. Зустрічалися фокуси некрозів. Зони печінкових тріад суттєво розширювалися за рахунок розростання грубоволокнистої фіброзної тканини, вростання її прошарків різної товщини в паренхіму, замикаючи портальні зони і формуючи псевдокапсули (рис. 5.25, 5.26). Синусоїдні капіляри мали звивистий, переривчастий хід. Їх зв'язок із центральними і портальними венами, як правило, не прослідковувався.

У міокарді ВРА щурів, із цирозом печінки, були зміни усіх структурних компонентів, що створювало достатньо контрастну картину не тільки в межах одного, а й часто в сусідніх полях зору. Характерними були розлади кровообігу із переважанням дилатації судинного русла і стазу крові. Звичайним явищем були ознаки ендотеліальної дисфункції – набухання, набряк і злушення ендотеліоцитів. Поряд із ділянками подібних змін були зони ішемії, зумовлені редукцією мікроциркуляторного русла. В стінках судин різного калібру та периваскулярно мали місце поліморфноклітинні інфільтрати із переважанням активно проліферуючих фібробластів. Кількість колагенових волокон збільшувалася в усіх складових судинних стінок, а проліферуючі колагенові фібрили адвентицію впліталися у фіброзні периваскулярні муфти (рис. 5.27).

Кардіоміоцити втрачали характерні структурні особливості. Їх контури “розмивалися”, цитоплазма розпадалася на фрагменти різних розмірів, ядра або не візуалізувалися або знаходилися в оптично порожньому середовищі цитоплазми. Між кардіоміоцитами інтерстицій ущільнювався і потовщувався за рахунок колагенових волокон, формувалися ділянки дифузного кардіосклерозу (рис. 5.28).

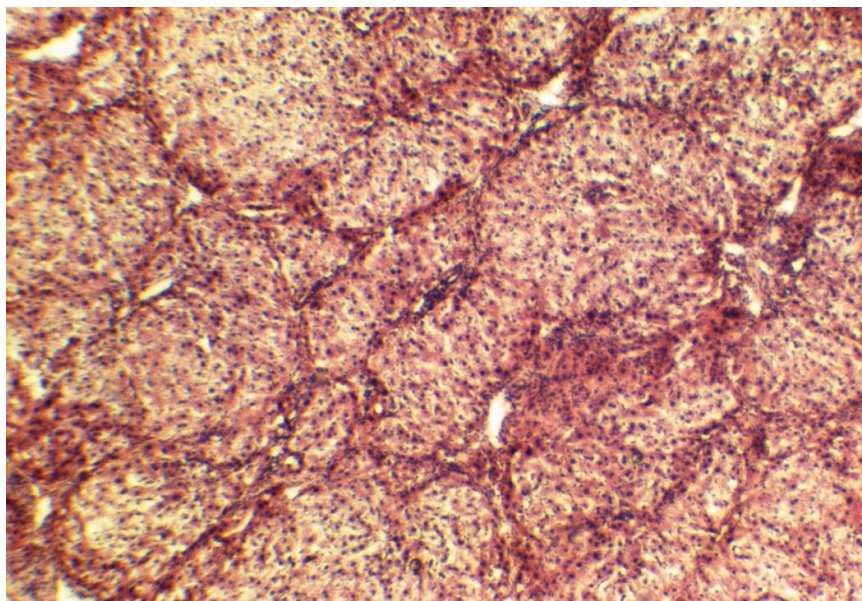


Рисунок 5.25 – Печінка щура з високою руховою активністю із цирозом печінки. Паренхіма печінки нодулярна за рахунок поділу її сполучнотканинними септами, що замикають портальні тракти. Характерна будова часточок повністю втрачена. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

×100

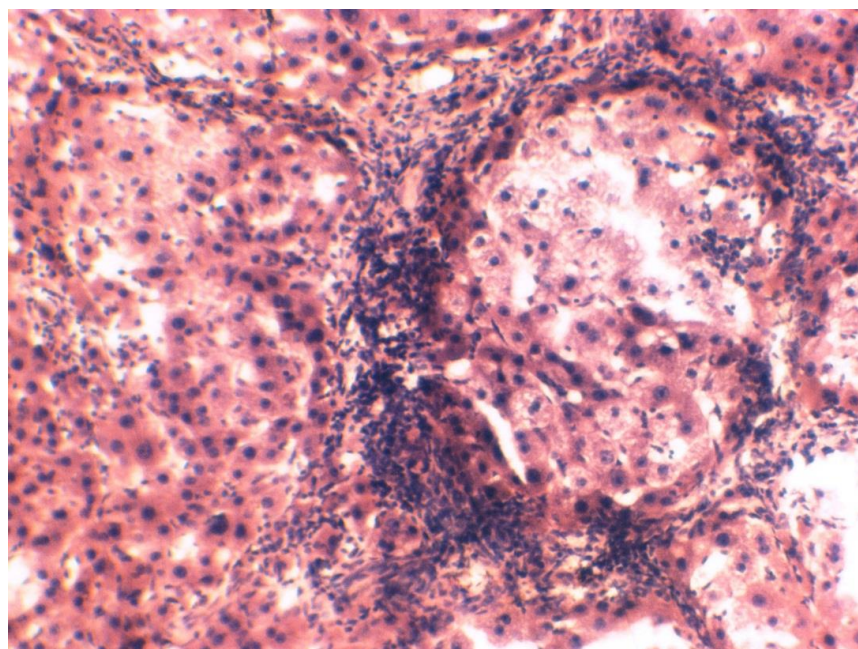


Рисунок 5.26 – Печінка щура з високою руховою активністю із цирозом печінки. Псевдочасточка із вираженими деструктивними змінами гепатоцитів оточена фіброзною тканиною з інтенсивною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×200

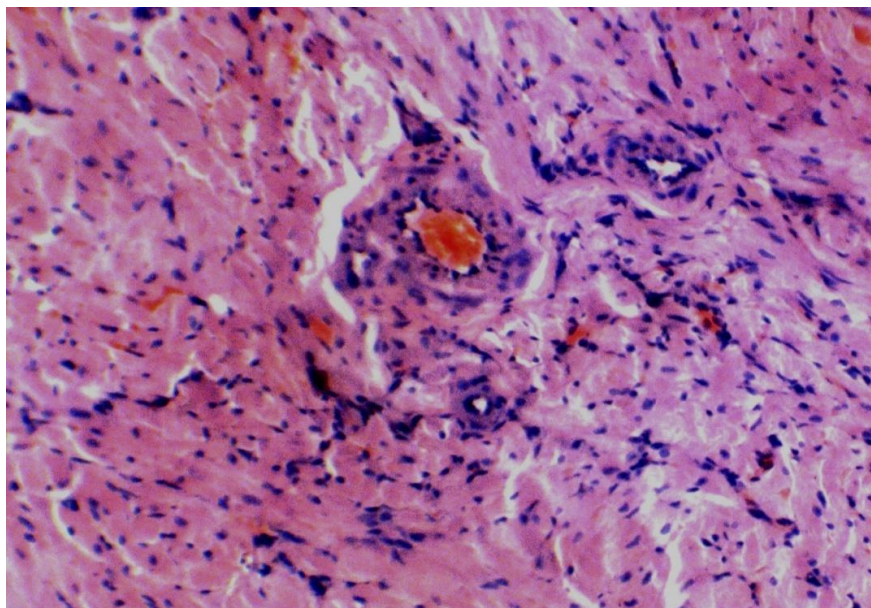


Рисунок 5.27 – Фрагмент міокарда щура з високою руховою активністю із цирозом печінки. Судини нерівномірно кровонаповнені із товстими склерозованими стінками. Периваскулярний склероз, внутрішньосудинні інфільтрати. Кардіоміоцити розпадаються на фрагменти різних розмірів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

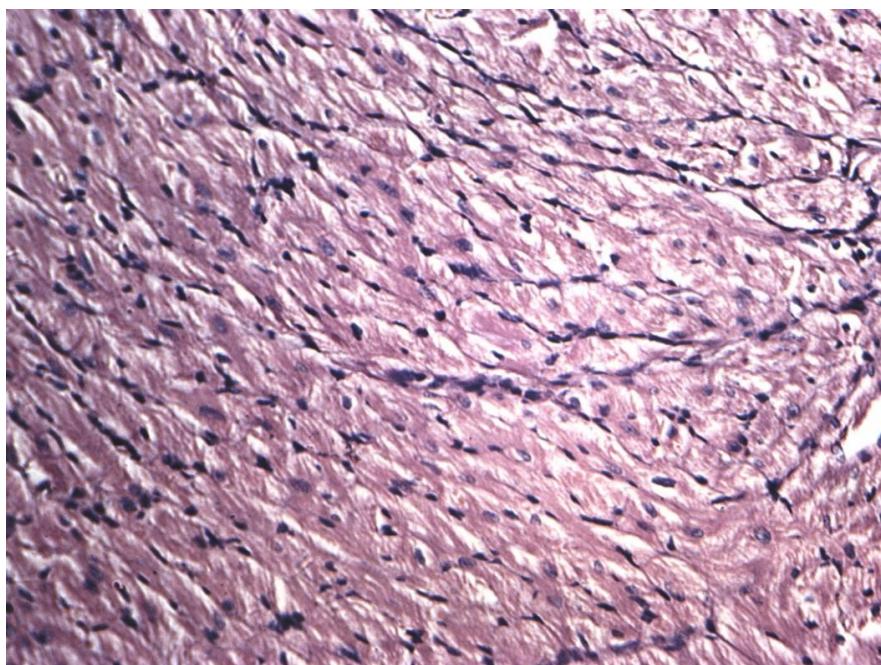


Рисунок 5.28 – Фрагмент міокарда щура з високою руховою активністю із цирозом печінки. Дифузний кардісклероз, поля деструкції кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити наступні висновки:

На експериментальному матеріалі розкриті закономірності морфологічних змін серця щурів з високою і низькою руховою активністю при патології печінки, викликаній етанолом.

1. Ураження печінки етанолом супроводжується змінами міокарда на всіх рівнях його структурної організації і ступінь їх проявів прямо залежить від тяжкості ураження печінки – найменш суттєві зміни виявлені при моделюванні етанолового гепатиту, максимальні – при цирозі печінки та від рухової активності тварин – у щурів з низькою руховою активністю всіх дослідних груп прояви структурних порушень були менше виражені порівняно із високою рухливими тваринами.

2. При етаноловому ураженні печінки в міокарді щурів виникає комплекс неспецифічних якісних та кількісних змін, які проявляються наростаючими дисциркуляторними явищами в гемомікроциркуляторному руслі (гіперемія, стаз, сладж-феномен) у поєднанні із гіпертранссудацією та прогресуючим набряком строми, склеротичні зміни строми, дистрофічні і дегенеративно-деструктивні зміни кардіоміоцитів, що в кінцевому результаті визначає наростаюче зниження контрактильної спроможності серця.

Результати даного розділу висвітлено в наукових працях [278, 280, 286, 287, 288].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Зловживання алкоголем є важливою медичною і соціально-економічною проблемою [288]. Вживання алкоголю є унікальним фактором ризику для здоров'я населення, оскільки впливає на ризики виникнення приблизно 230 захворювань та травм [290]. Шкода здоров'ю та соціальна шкода від вживання алкоголю виникає через три основні взаємопов'язані механізми: 1) токсична дія алкоголю на різні органи та тканини в організмі споживача (що призводить до захворювань печінки, серця або раку), 2) розвиток алкогольної залежності, з психічними розладами, депресією, психозами і 3) через сп'яніння – психоактивний вплив алкоголю протягом певного часу після вживання алкоголю [291]. Алкоголь значно впливає на здоров'я жінок і дітей [292, 293, 294], але й у молодих чоловіків відмічено 25 % летальність від наслідків алкоголізму [194].

Найвищий рівень споживання чистого алкоголю (14-25 л) зафіксовано в Молдові, Литві, Латвії, Словаччині, Угорщині, Російській Федерації, Україні, Румунії, Ірландії, Чехії, США. Найбільше зловживають ним чоловіки (понад 40 г чистого етанолу у день у перерахунку) у Чехії (59,4 %) і Російській Федерації (53,2%) [295]. Відмічено стабілізацію і навіть зниження розвитку АХП, хоча й зросли випадки важчих форм хвороби, особливо фіброзу печінки [6, 7]. Крім того, при аналізі результатів не береться до уваги вплив на організм неміцних алкогольних напоїв, та тих напоїв, що містять вуглеводи, зокрема глюкозу та фруктозу [296].

Розвиток АХП не обмежується тільки одною печінкою, але при зловживанні алкоголем пошкоджуються інші органи і системи, зокрема, серцево-судинна система, шлунково-кишковий тракт, нирки, легені, імунна система. У зв'язку з цим доцільним є вивчення коморбідної патології. Серцево-судинна система є другою за частотою ураження після печінки, а

також займає провідне місце серед причин захворюваності та смертності у світі, тому доцільно розглянути дане поєднання патології.

У доступній літературі не міститься даних про розвиток коморбідної патології, зумовленої алкоголем, у осіб з різними особливостями поведінки, рухової активності, емоційності, стресостійкості, а є тільки дані про зміни, що виникають під впливом алкоголю [297], та зміни поведінки при його впливі. Зокрема, відомо, що алкоголь впливає на дофамінергічну систему [206, 210], а від кількості його споживання залежить і рухова активність.

У зв'язку з цим вирішено встановити в експерименті особливості пошкодження серця при патології печінки (коморбідна патологія) алкогольного генезу в особин з різною руховою активністю.

Методом дискримінантного аналізу (додаток В.1) встановлено, що зміни, зумовлені етанолом, в організмі та серці, зокрема, достовірно залежать від рухової активності щурів ($p=0,011$), від вихідного тонуусу симпатичного відділу автономної нервової системи, а саме M_0 ($p=0,001$) і AM_0 ($p=0,001$).

У дослід взято дві різних за віком групи тварин (4–4,5 місяців і 6–7 місяців). Доцільність вибору була зумовлена тим, що у молоді частіше виникає гостра інтоксикація алкоголем (вікова відповідність віку щурів, взятих нами в експеримент, віку людини становить 17–18 років), а у дорослих осіб – хронічна (еквівалент віку людини – 22–25 років) [298].

У молодих ВРА тварин контрольної групи менше ДК у сироватці крові і серці, менше ШО, але більша каталазна активність. Оскільки каталаза приймає участь в утилізації етанолу, то можна думати про кращу готовність до інактивації етанолу у ВРА тварин [65, 66, 67]. У контрольних НРА тварин, не дивлячись на вищі значення ДК у крові, переважають ШО, антиоксидантна СОД і ПАК активність, що очевидно зумовлює знешкодження продуктів ПОЛ за різними механізмами залежно від рухової активності.

Глюкоза спричинила підвищення ДК, ТК у тварин у сироватці і серці, що можливо зумовлено покращенням енергетичних процесів, або

пошкодженням печінки (морфологічно у тварин виявлено початкові ознаки розвитку стеатозу), що спричинює або є наслідком активації ПОЛ. Причому, у серці НРА тварин ДК було менше, ніж у ВРА. У той же час ТБК-активні продукти у сироватці крові зменшувалися, що дає підставу все таки думати про збільшення метаболічних процесів. Правда збільшилися кінцеві продукти ПОЛ – ШО, що може свідчити про інтенсивне знешкодження проміжних продуктів ПОЛ. У серці зросли і ТБК-активні продукти, і ШО та співвідношення між ними, що може вказувати на те, що глюкоза, яка не є основним продуктом живлення для серця, спричинює інтенсифікацію ПОЛ.

Глюкоза не впливала на окисну модифікацію протеїнів у сироватці крові ВРА щурів, але спричинила зменшення ОМП₄₃₀ у НРА. У серці ВРА тварин ОМП зросли, а у НРА відмічено збільшення ОМП₄₃₀, але зменшення ОМП₃₇₀. Очевидно, що у ВРА розвивається оксидативний стрес, а у НРА відмічено адаптивну реакцію, направлену на збереження нуклеотидів [299]. Враховуючи інтенсифікацію ПОЛ, ми відмітили підвищення СОД і каталазної активності як у сироватці, так і у гомогенаті серця (не змінилася СОД у крові НРА щурів). Зросли ПАК і ЦП. Причому різниці між показниками тварин з різною руховою активністю у значеннях антиоксидантів не виявлено, що вказує на добрі компенсаторні властивості в обох групах щурів.

При дослідженні продуктів ПОЛ при ЕГ встановлено активацію ПОЛ, зокрема збільшення ДК, ТК. У сироватці було більше накопичення ДК у НРА тварин. ТК накопичувалося менше у сироватці тварин, порівняно з групою, що пила глюкозу. Правда, якщо у групі, що пила глюкозу, знешкодження ДК було таким як у контролі, то у групі з ЕГ відмічено достовірно менше перетворення ДК у вторинні продукти ПОЛ, що вказує на посилення оксидативного стресу. У серці НРА, порівняно з ВРА тваринами, накопичення ТК було більше, хоча співвідношення ДК / ТК не відрізнялися, що вказувало на їх однакову інтенсивність перетворення. ТБК-активні продукти сироватки крові різко зростали, збільшилися ШО, але

співвідношення між ними свідчило про погіршення знешкодження продуктів ПОЛ. Різниці між значеннями даних показників між ВРА і НРА тваринами не знайдено. У серці ТБК-активні продукти та ШО також різко зросли, співвідношення між ними не вказувало про зменшення знешкодження продуктів ПОЛ, порівняно з контрольною групою. Причому картина у НРА була достовірно кращою, порівняно з ВРА тваринами. Змінювалася окисна модифікація протеїнів. Так, у ВРА щурів обидва досліджувані ОМП збільшилися у сироватці крові та ОМП₃₇₀ у серці. У НРА тварин у сироватці крові та серці зросли ОМП₃₇₀, але зменшилися ОМП₄₃₀. Даний факт також вказує на менше пошкодження організму та міокарда НРА щурів. Відмічено збільшення СОД і каталазної активності у сироватці крові та гомогенаті серця, що вказує на компенсаторну відповідь при зростанні продуктів ПОЛ, яка направлена на їх знешкодження. Зросли ПАК і ЦП, причому більше у НРА, порівняно з ВРА. Очевидно ПАК є додатковим джерелом меншої вихідної каталазної активності у НРА тварин, яка допомагає утилізації етанолу і наслідків дії його метаболітів на організм.

У літературі є дані, що 8 %, а не 16 % глюкоза підвищує споживання ароматичних речовин у щурів. Хоча саму глюкозу миші і щурі пили охочіше, ніж воду [300, 301]. До речовин, що мають аромат, можна віднести і етанол. Тому очевидно у групах тварин, що мали вільний доступ до пиття глюкози, як єдиного джерела рідини, кількість її споживання була вищою, що й спричинило виявлені зміни.

При аналізі АСТ, АЛТ, ЛФ нами не відмічено різниці між показниками контрольних щурів. Споживання глюкози спричинило у ВРА і НРА тварин тільки зменшення АСТ, що може вказувати на пригнічення процесів трансамінування та утворення внутрішньоклітинних субстратів для реакції енергозбереження. Можливо глюкоза, як додаткове джерело енергії, сприяє цьому. ЕГ супроводжувався зменшенням АЛТ (більше у НРА) і АСТ (більше у ВРА), що поєднувалося із зниженням загального вмісту білка (більше у ВРА). Зменшення загального білка якраз і може пояснити зниження ензимів

у результаті затrudнення синтезу альбумінів, що може стати причиною порушення реологічних властивостей крові, гемодинамічних показників, мікроциркуляції, що ми бачимо при морфологічному дослідженні органів. Останні вказують на важчу картину у ВРА як у печінці, так і у серці, біохімічні ж дані свідчать про більше пошкодження у ВРА тварин серця та протеїнсинтезуючої функції печінки. ЛФ, як маркер пошкодження печінки, зростала при ЕГ у всіх тварин, а при питті глюкози тільки у ВРА, що могло свідчити про біохімічні порушення, а морфологічна картина вказувала на початок розвитку стеатозу у них. У всіх щурів при ЕГ збільшувалася концентрація глюкози крові, що можливо пов'язано із підвищенням глікогенолізу [302].

Одним із синдромів, який завжди супроводжує пошкодження печінки є ендогенна інтоксикація, наявність якої можна визначити за вмістом МСМ [303, 304]. МСМ є біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного протеїнового метаболізму. Вони поділяються на дві великі групи – речовини середньої молекулярної маси та олігопептиди. Перша група є небілковими похідними різної природи, що накопичуються в організмі. Друга група, олігопептиди, є речовинами пептидної природи, які виконують регуляторні і нерегуляторні функції. Рівень МСМ залежить від метаболізму організму і є прогностичним критерієм порушення обмінних процесів. Особливістю МСМ є їх висока біологічна активність. Накопичення їх є не тільки маркером ендогенної інтоксикації, посилює перебіг патологічного процесу, набуваючи ролі вторинних токсинів, що впливають на життєдіяльність усіх систем і органів [252, 254].

З отриманих даних випливає, що висока рухова активність пов'язана з більшим утворенням токсичних сполук (підвищений вміст МСМ₂₃₈ і МСМ₂₅₄), що може бути зв'язано з більшою руховою активністю і більшим апоптозом клітин, або з пониженою детоксикаційною функцією організму, зокрема печінки і нирок. У той же час у НРА тварин більший вміст МСМ₂₆₀, що вказує на більший вклад нуклеотидів. Оскільки морфологічно не

виявлено пошкоджень, а ОМП більше у контролі у НРА, то можливо у них інтенсивніший обмін нуклеїнових кислот. Вищі значення КоР у НРА, порівняно з ВРА, якраз і вказують на краще знешкодження токсичних речовин, які утворюються в процесі метаболізму. Споживання глюкози призвело до зростання всіх значень МСМ. Можливо, що глюкоза чинить інтоксикаційний вплив на підшлункову залозу і печінку, оскільки вона не є звичним продуктом харчування для тварин. І, очевидно, вживали глюкозу тварини досить інтенсивно [300, 301, 305].

При ЕГ відмічено значне зростання всіх МСМ, порівняно з контролем, і з групою, яка пила глюкозу, що вказує на достовірність моделі власне ЕГ, а не впливу саме глюкози, значне пошкодження в організмі всіх тварин. Причому МСМ₂₃₈ і КоА виявилось в цей час більше у НРА тварин, а МСМ₂₈₀ і КоР – у ВРА. Такі зміни вказують на більше руйнування протеїнів у ВРА, можливе й ураження нирок, у НРА тварин руйнуються протеїни також, але з меншою молекулярною масою, що може свідчити про менше ураження організму етанолом у НРА. Морфологічні зміни у печінці та серці тварин у наших дослідах підтверджують дане припущення.

Не зважаючи на різницю в руховій активності, і очікування більших показників АМо, а менших Мо і ΔX у ВРА, ми не виявили різниці між значеннями двох груп тварин. Припускаємо, що оскільки нервово-м'язова передача здійснюється за рахунок ацетилхоліну, то у ВРА його синтезується більше, а відповідно менше виділення катехоламінів вказує про збалансованість у АНС. Глюкоза призвела до зростання виділення адреналіну наднирковими залозами і ЧСС у всіх тварин, хоча у НРА став достовірно більший ΔX , а у ВРА – ІН і ВПР, що вказує тільки у останніх на зростання тонузу симпатичного відділу АНС. Такі результати свідчать про роль глюкози як додаткового джерела енергії, особливо для ВРА тварин, оскільки у НРА тварин переважає тонус парасимпатичного відділу АНС, що ми й очікували побачити в контролі. Такі результати вказують на прогнозовану нами різницю у контрольній групі щурів з високою і низькою руховою

активністю. При ЕГ тільки у ВРА щурів зменшилася M_0 , збільшилися ΔX і ЧСС. Результати підтверджуються даними літератури, що при хронічному впливі алкоголю в організмі розвивається стрес-реакція, з виділенням відповідних гормонів [306]. У НРА відмічено збільшення ΔX і зменшення ВПР, що може вказувати на компенсаторне значення змін, направлених на енергозбереження, зниження метаболізму, тобто толерантну модель адаптації до токсичного впливу алкоголю [307]. Також у НРА тварин, порівняно з ВРА, виявилось більшим значення M_0 і меншою ЧСС, що вказує на зменшення виділення наднирковими залозами адреналіну, що має компенсаторний вплив.

Вживання глюкози у ВРА сприяло посиленню кровообігу за рахунок позитивного інотропного ефекту. У НРА, навпаки, призвело до зменшення кровообігу, кровонаповнення органів, розвитку позитивного хронотропного і негативного інотропного ефекту, зростання тону артерій.

Морфологічно у тварин при ЕГ виявилися порушення в артеріолах, з розвитком складжів, пошкодження ендотелію. Аналіз показників центральної гемодинаміки підтвердив виявлені зміни, результати вказували на залучення в патологічний процес ендотелію судин. Також порушення у роботі нирок, легень, а не тільки печінки і серця, що підтверджувалося накопиченням МСМ. У ВРА і НРА щурів порівняно з контролем, при ЕГ збільшився ДКІ, що також характеризує порушення функції ендотелію артеріол, розвиток його дисфункції, зростання периферичного опору судин, а в результаті – артеріального тиску.

Оскільки гепатит є хворобою запального характеру, то очікувалося збільшення цитокінів. Результати аналізу не підтвердили цього у ВРА, а у НРА збільшилися ІЛ-1 β і ІЛ-10. Такі результати підтверджуються даними літератури. Запалення та порушення регенерації гепатоцитів сприяють печінковій недостатності при алкогольному гепатиті. ІЛ-1 є ключовим запальним цитокіном у патобіології гепатиту, викликаючи нейтрофілію, лихоманку, накопичення токсичних продуктів, хоча роль ІЛ-1 у регенерації

печінки у фазі відновлення алкогольного ураження печінки невідома [308, 309]. Можливо ІЛ-1 зростають на початку розвитку гепатиту, а далі відбувається їх нормалізація, що спостерігається у ВРА, в яких відмічено більші морфологічні зміни. У НРА тварин одночасно збільшилася когцентрація ІЛ-10, який чинить захисний вплив, запобігаючи надмірній деструкції гепатоцитів і кардіоміоцитів, що підтверджується зменшенням ФНП- α .

Ремоделювання серця показало, що у ВРА тварин більших змін зазнає правий шлуночок, а у НРА – міжшлуночкова перегородка. Звичайно, нами очікувалося зафіксувати дилатацію лівого шлуночка в обох групах щурів. У літературі є дані про стоншення міжшлуночкової перегородки [194], а також порушення її морфологічних параметрів в систолу і діастолу [310], що очевидно збільшувало у наших дослідах площу її ендокардіальної поверхні у НРА. Щодо правого шлуночка у ВРА, то є літературні дані ЕКГ-дослідження [311], які вказують, що при його дилатації знижується вольтаж зубців QRS у стандартних відведеннях, максимальна амплітуда зубця S_{V_3} і повільне наростання $R_{V_1-V_3}$. При цьому існує сильний прямий кореляційний зв'язок між розмірами правого шлуночка та глибиною $S_{V_1-V_2}$, амплітудою зубця R_{V_1} . У наших дослідженнях на ЕКГ змін вольтажу зубців QRS не відмічено, оскільки ми не проводили реєстрацію ЕКГ у грудних відведеннях, що потребує подальшого дослідження. Проведений дискримінантний аналіз також не виявив такої залежності, а достовірна залежність спостерігалася тільки з амплітудою зубців Р і Т, що вказувало на зміни скоротливої функції як передсердь, так і шлуночків. Зменшення скоротливої функції при впливі етанолу отримали й інші автори [164, 165, 166].

При аналізі показників у щурів IV-VIII груп виявили наступне.

У дорослих НРА щурів, порівняно з ВРА, у контролі також відмічено у сироватці крові та серці більші значення ДК, ТК, але менше співвідношення між ними, що вказувало на швидше знешкодження продуктів ПОЛ. ТБК-активні продукти були більшими, а ШО меншими у сироватці крові та

гомогенаті серця НРА, порівняно з ВРА, що вказувало на менше їх знешкодження у НРА. ОМП виявилось менше у сироватці крові НРА щурів, але в гомогенаті серця ВРА тварин. Оскільки пошкодження міокарда в тварин контрольної групи не виявлено, то можливо це зумовлено потужними обмінними процесами, антиоксидантною системою. І дійсно, у НРА щурів у сироватці крові виявилася вищою супероксиддисмутаза, каталазна активність, ПАК, у гомогенаті серця – супероксиддисмутаза активність. У ВРА був вищим тільки вміст церулоплазміну. Як видно з результатів, у дорослих НРА щурів оксидативні механізми протікають на вищому рівні, порівняно з ВРА.

Споживання глюкози спричинило розвиток неалкогольного стеатогепатозу у щурів, що підтверджено морфологічно. Воно характеризувалося збільшенням у сироватці крові ДК, ТК, у більшій мірі у ВРА щурів. Правда перетворення первинних продуктів ПОЛ у проміжні було інтенсивніше, порівняно з контролем. У гомогенаті серця ВРА тварин активувалися процеси ПОЛ, а у НРА щурів ДК, ТК зменшувалися. ТБК-активні продукти і ШО у крові та серці ВРА тварин збільшилися, але їх перетворення до кінцевих продуктів ПОЛ сповільнилося. У НРА щурів ТБК-активні продукти зменшилися, а ШО зросли, як у сироватці крові, так і в гомогенаті серця, що свідчить про інтенсифікацію процесу перетворення до кінцевих продуктів. Можливо низька рухова активність щурів генетично детермінована, оскільки як у молодих, так і в дорослих тварин, глюкоза, як додаткове джерело енергії, викликає однакові зміни. Очевидно такі результати пояснюють зміни при неалкогольному стеатогепатозі у людей, де в основі патології лежить розвиток оксидативного стресу [312]. Вживання глюкози викликало у ВРА щурів зменшення ОМП у сироватці крові, але зростання їх у гомогенаті серця. У НРА щурів картина була протилежною. Результати вказують на розвиток карбонільного стресу у серці ВРА щурів, і в організмі, скоріше за все печінці, НРА тварин. У ВРА споживання глюкози супроводжувалося збільшенням у сироватці крові та гомогенаті серця

супероксиддисмутазної, каталазної активності, ПАК, але зменшенням ЦП у крові. У НА щурів, навпаки, супроводжувалося зменшенням у сироватці крові супероксиддисмутазної, каталазної активності, ПАК, збільшенням ЦП, а у гомогенаті серця – зменшення СОД активності. Тобто, неалкогольний стеатогепатоз супроводжувався у ВРА інтенсифікацією ПОЛ, а у НРА такої картини не відмічено, що підтверджено морфологічними дослідженнями, про більше пошкодження печінки і серця ВРА щурів.

ЕГз у ВРА тварин супроводжувався зменшенням у крові ДК, але зростанням ТК, і зменшенням співвідношення між ними, що вказувало на швидке перетворення первинних продуктів ПОЛ у вторинні. У гомогенаті серця ДК не змінювалися, але зростали ТК, і зменшився показник ДК / ТК, що вказувало на швидке перетворення первинних продуктів ПОЛ у вторинні. ТБК-активні продукти у крові та серці ВРА тварин збільшилися, а ШО не змінилися, їх перетворення до кінцевих продуктів ПОЛ різко сповільнилося, що є однією з ланок патогенезу розвитку гепатозу при хронічному вживанні етанолу. Відмічено зростання ОМП₃₇₀ у сироватці крові, але збільшення всіх ОМП у гомогенаті серця ВРА щурів, що вказує на розвиток карбонільного стресу. При ЕГз у ВРА тварин зросли у сироватці крові та гомогенаті серця супероксиддисмутазна, каталазна активності, у крові – ЦП і ПАК. Зростання каталазної активності та ПАК відбулося в найбільшій мірі, що якраз і вказує на інтенсивний процес перетворення етанолу [36, 35, 87, 88].

У НРА при ЕГз достовірно знижувалися у сироватці крові ДК, ТК і співвідношення між ними. У гомогенаті серця ДК і ДК / ТК знизилися, а ТК не змінилися, що вказувало зменшення перетворення первинних продуктів ПОЛ у вторинні, хоча й достовірно оцінити позитивний і негативний вплив на серце можна тільки морфологічно. Дійсно дані морфологічного аналізу свідчили про протекторний ефект. ТБК-активні продукти та ШО у НРА тварин при ЕГз збільшилися, але їх перетворення до кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові не змінилося, а у гомогенаті серця зросло, що підтверджується меншим пошкодженням як печінки, так і міокарда щурів

при морфологічному дослідженні. Відмічено зростання ОМП₃₇₀ у сироватці крові, але збільшення всіх ОМП у гомогенаті серця НРА щурів, що вказує на розвиток карбонільного стресу. При ЕГз у НРА щурів у сироватці крові зросла каталазна активність (у меншій мірі, порівняно з ВРА), ЦП, ПАК, у сироватці крові супероксиддисмутаза, каталазна активності. Результати вказують на активний антиоксидантний захист від продуктів ПОЛ.

При ЕФ, порівняно з контролем, у сироватці крові і гомогенаті серця ВРА і НРА тварин зросли ДК, ТК, зменшився показник ДК / ТК. Не дивлячись на розвиток оксидативного стресу, антиоксидантна система справлялася з їх утилізацією. ТБК-активні продукти і ШО у ВРА і НРА тварин збільшилися, але їх перетворення до кінцевих продуктів ПОЛ у ВРА зменшилося у сироватці крові та гомогенаті серця, а у НРА – зросло у крові та не змінилося, порівняно з контролем, у гомогенаті серця. Такі дані вказують на більше пошкодження в організмі ВРА щурів, розвиток у них незворотних змін, що підтверджено морфологічно. Оскільки у світі зросла кількість випадків людей, які мають важчі ступені розвитку фіброзу печінки [6, 7], то можливо це якраз і пов'язано з тим, що у в організмі мало антиоксидантів. При ЕФ у ВРА щурів у сироватці крові збільшилися ОМП₄₃₀, а у НРА усі досліджувані ОМП, у серці зростання вмісту ОМП відмічено в усіх тварин, правда вираженіші зміни були у ВРА. При ЕФ у ВРА тварин зросли у сироватці крові та гомогенаті серця супероксиддисмутаза, каталазна активності, у крові – ЦП і ПАК, що вказує на інтенсивний антиоксидантний захист, який, на жаль, не запобігає від пошкодження, враховуючи те, що антиоксиданти необхідні для біохімічного перетворення алкоголю. При ЕФ у НРА тварин зросли у сироватці крові та гомогенаті серця супероксиддисмутаза (більше, порівняно з ВРА), каталазна активності (менше, порівняно з ВРА), у крові – ЦП (менше, порівняно з ВРА) і ПАК, що вказує на інтенсивний антиоксидантний захист, який, на жаль, не запобігає від пошкодження. Очевидно, що механізми антиоксидантного захисту відрізняються у тварин з різною руховою активністю. Коли у ВРА на перший

план виступає каталазна активність, направлена на знешкодження продуктів метаболізму етанолу, то у НРА – супероксиддисмутазна активність, яка каталізує перетворення супероксиду в молекулярний кисень і пероксид гідрогену, тобто діє безпосередньо на етапі знешкодження процесів ПОЛ.

При ЕЦ, порівняно з контролем, у сироватці крові та гомогенаті серця ВРА і НРА тварин зросли ДК, ТК, зменшився показник ДК / ТК. Причому зміни були більшими, порівняно з показниками при ЕФ. ТБК-активні продукти і ШО у ВРА і НРА щурів зросли в більшій мірі, як при ЕФ, але їх перетворення до кінцевих продуктів ПОЛ у крові ВРА щурів не змінилося, у серці зменшилося, а у НРА тварин зросло і в крові, і в серці. Такі результати підтверджуються морфологічними змінами, і вказують на менший розвиток оксидативного стресу в НРА тварин. При ЕЦ у ВРА щурів у сироватці крові зменшилися ОМП₃₇₀, збільшилися ОМП₄₃₀, а у НРА – усі досліджувані ОМП, правда вираженіші зміни зафіксовано у ВРА, у серці зростання вмісту ОМП відмічено в усіх тварин незалежно від рухової активності. При ЕЦ і у ВРА і у НРА щурів у сироватці крові та гомогенаті серця збільшилися супероксиддисмутазна, каталазна активності, ЦП і ПАК, що має виражений захисний вплив при модельованій патології.

При всіх змодельованих нами патологіях відмічено розвиток оксидативного стресу, що підтверджується даними літератури [313]. Також ці вчені отримали в експериментах накопичення супероксидних аніонів, оксиду нітрогену та здатних реагувати з тіобарбітуровою кислотою речовин, розвиток запалення. Порушення ендотелію, спричиненого активацією ПОЛ, але й NO, в більшій мірі у ВРА щурів, отримали і ми, що підтверджено морфологічно. Також і в наших дослідах збільшилася значно концентрація ТБК-активних продуктів як і серці, так і у крові. Запалення не підтверджено біохімічно, за допомогою визначення інтерлейкінів, але наслідки його і, власне розвиток запалення у печінці та серці, підтверджено морфологічно, зокрема, відмічено набряк, лейкоцитарну інфільтрацію, деструктивні зміни судин, з виникненням геморагій, які супроводжувалися реактивною

запальною реакцією. Дискримінантний аналіз показав пряму залежність токсичного впливу етанолу від вмісту ТБК-активних продуктів у серці, але не у сироватці крові, тварин наших експериментальних груп.

Нами відмічено більшу каталазну активність у ВРА щурів при моделюванні ЕГ, ЕГз, ЕФ і ЕЦ. З одного боку вона сприяє перетворенню алкоголю у ацетальдегід, а з другого боку, у літературі є також дані, що посилена активність каталази, яка сприяє кардіопротекції при гіпертонії (компенсаторно) та у присутності естрогену, стає шкідливою внаслідок каталазного каталізу метаболізму алкоголю до ацетальдегід, що й спостерігається при патології, викликаній етанолом у наших дослідах. Також ці автори довели, що естрогенові рецептори-альфа ($ER\alpha$) мають вищу каталазну активність, що сприяє генерації більшої кількості ацетальдегід з похідним етанолу в серці жінок. Останнє підтверджується здатністю каталази блокування $ER\alpha$ або послаблювати окислювальний стрес та дисфункцію міокарда, викликаний алкоголем [39]. Очевидно, що пошкодження серця якраз і зумовлено значною активацією каталази у ВРА, порівняно з НРА, у яких в більшій мірі підвищилася супероксиддисмутазна активність.

Відмічено зміни біохімічних показників. При вживанні протягом 67 днів глюкози відмічено збільшення АЛТ у НРА щурів, хоча результати не відрізнялися від показників ВРА тварин. У ВРА щурів збільшилася АСТ, і вона перевищувала значення у НРА особин; також зменшилася ЛФ. У обох групах щурів збільшилася концентрація глюкози крові, зменшився вміст загального білка, причому пригнічення синтезу останнього було достовірно більшим у ВРА тварин. Аналогічно гіперглікемію натще відмічено Sanchez-García A. [313, 314], а інші автори [313, 315] спостерігали зростання АЛТ і АСТ, розвиток фіброзу та цирозу печінки.

При ЕГз у ВРА тварин зменшилася АЛТ, зросла ЛФ, а у НРА тварин збільшилися і АЛТ і ЛФ. У обох групах щурів збільшилася концентрація глюкози крові, зменшився вміст загального білка, причому пригнічення синтезу останнього було достовірно однаковим у відсотковому відношенні, а

у кількісному було меншим у НРА тварин. При ЕФ у ВРА тварин залишалася меншою контролю АЛТ, і знизилася ЛФ, у НРА щурів усі показники не відрізнялися від контрольних. У ВРА щурів збільшилася концентрація глюкози крові, зменшився вміст загального білка. У НРА тварин концентрація глюкози падала нижче контрольних значень, але була в межах норми, а загальний білок не відрізнявся від контролю, і перевищував показники ВРА щурів. При ЕЦ у ВРА тварин залишалися меншими контролю АЛТ і ЛФ, зросла АСТ, а у НРА – знизилася АЛТ, збільшилася АСТ. У ВРА тварин зросла концентрація глюкози крові, зменшився вміст загального білка, а у НРА особин відмічено тільки зменшений вміст білка. Такі результати вказують на порушення функції печінки і підтверджуються даними літератури [302, 313]. Зменшення ензимів можна пояснити зменшенням протеїнсинтезуючої функції печінки.

При дослідженні ступеня ендогенної інтоксикації встановлено, що при вживанні глюкози протягом 67 днів у ВРА тварин зменшувалися МСМ₂₃₈ і МСМ₂₅₄, але зросли МСМ₂₆₀ і МСМ₂₈₀. У НРА тварин збільшилися МСМ₂₃₈ і МСМ₂₅₄, але зменшилися МСМ₂₆₀. Такі дані можна трактувати так, що руйнування гепатоцитів та інтоксикація організму у ВРА тварин зменшується, а у НРА тварин, навпаки, зросло руйнування гепатоцитів, накопичення токсичних речовин. Можна думати, що в зв'язку з підвищеним метаболізмом у ВРА щурів пошкодження печінки розвинулося значно раніше, ніж у НРА тварин, у ВРА вже відмічено деструкцію гепатоцитів, що підтверджується морфологічно, а збільшення МСМ₂₆₀ вказує на руйнування неуклеїнових кислот, у той час як у НРА відмічено деструкцію низькомолекулярних протеїнів.

При ЕГз спостерігалася збільшення всіх досліджуваних МСМ у двох групах щурів, але зміни були більше виражені у ВРА тварин. Зменшення досліджуваних коефіцієнтів у ВРА щурів вказувало на значну інтоксикацію. У НРА коефіцієнти зростали. При ЕФ і ЕЦ у ВРА і НРА тварин також відмічено аналогічну картину. І знов бачимо результати, які підтверджують

дані ПОЛ, біохімічних змін: припинення руйнування клітин у ВРА, і продовження патологічного процесу у НРА. У ВРА тварин продовжують накопичуватися токсичні продукти. Коефіцієнти вказують на те, що ендогенна інтоксикація при дії етанолу більша у НРА. Зміни МСМ вказують на погіршення процесу при ЕЦ.

Відомо, що фракція МСМ₂₈₀ складається з нетоксичних ароматичних амінокислот, а МСМ₂₅₄ містять токсичні речовин, збільшення нуклеарної фракції МСМ₂₃₈ пов'язано з апоптозом [252, 254]. Накопичення токсичних речовин таке: у ВРА – ЕГз>ЕФ=ЕЦ, у НРА – ЕГз>ЕФ>ЕЦ, що вказує про зменшення деструкції гепатоцитів з прогресуванням патологічного процесу. Правда протеїнсинтезуюча функція печінки при цьому знижена, що може вказувати і на менший синтез протеїнів, і на заміну зруйнованих гепатоцитів і кардіоміоцитів сполучною тканиною. Оскільки відмічено накопичення МСМ₂₈₀, то можна думати про розвиток поліорганного ураження, яке прогресувало більше у ВРА при ЕГз і ЕФ, що підтверджено морфологічно.

При дослідженні регуляторних механізмів встановлено, що при вживанні глюкози протягом 67 днів підвищується виділення катехоламінів у ВРА щурів, із зменшенням Мо, і зростанням АМо. У НРА зменшувалося виділення адреналіну наднирковими залозами. При ЕГз у тварин збільшилася Мо, зменшилася ЧСС, у ВРА особин знизилася АМо. Отримані дані можуть вказувати на розвиток толерантної моделі адаптації до хвороби [307] при наростанні інтоксикації, яка підтвердилася накопиченням МСМ. Очевидно, що таке пояснення раціональне, оскільки у тварин були виражені морфологічні зміни печінки і міокарда, які вказували на розвиток дистрофії, дефрагментацію м'язових волокон у серці. При ЕФ і ЕЦ у ВРА щурів зменшилася Мо, зросла ЧСС, а у НРА тварин при ЕФ – знизилася величина варіаційного розмаху. Очевидно, що такі зміни можуть спричинити електричну нестабільність міокарда, враховуючи дистрофічно-некротичні явища, проліферативну активність фібробластів, розподілу колагенових волокон, що може спричинити появу аритмій [39].

При дослідженні центральної гемодинаміки встановлено порушення ендотеліальної функції та зростання периферичного опору судин у НРА щурів при ЕГз і ЕФ. При ЕГз зменшується ХОК у тварин, що при незмінних УО, ЧСС у ВРА щурів, може вказувати на різкий спазм судин, зменшення фракції викиду в результаті послаблення скоротливої функції серця. Ендотеліальна дисфункція підтверджена нами і морфологічно, оскільки видно руйнування ендотелію. Зростання периферичного опору судин і, відповідно розвиток артеріальної гіпертензії у людей, що зловживають алкоголем, описано в літературі [39]. Ослаблення скоротливої функції серця, що відмічено у ВРА, вказує на розвиток алкогольної кардіоміопатії, і також підтверджується у людей [20].

При впливі етанолу в міокарді щурів виникає комплекс неспецифічних якісних та кількісних змін, з розвитком дисциркуляторних явищ в гемомікроциркуляторному руслі, зокрема, гіперемії, стазу, сладж-феномену, підвищенням процесу трансудації, прогресуванні набряку та склеротичних змін строми, дистрофічних і дегенеративно-деструктивних змін кардіоміоцитів, що в кінцевому результаті призводить до наростаючого зниження скоротливої функції серця. Також порушення ендотеліальної дисфункції могло бути одним із шляхів підвищення тромбоутворення, спричиненого оксидативним стресом, запаленням [150, 151].

У літературі є дані, що АХП і неалкогольна жирова хвороба печінки характеризуються значним накопиченням ліпідів у печінці, що супроводжується запаленням, фіброзом, цирозом та гепатоцелюлярною карциномою у значної частини підгруп пацієнтів. На декількох стадіях цих захворювань вирішальне значення мають медіатори імунної системи, цитокіни, запальні процеси. При АХП хронічний вплив етанолу сенсibiliзує клітини Купфера до активації ліпополісахаридами через Toll-подібні рецептори, наприклад, Toll-подібний рецептор 4. Ця сенсibiliзація посилює продукцію різних прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 та ФНП-альфа, тим самим сприяючи дисфункції гепатоцитів, некрозу та апоптозу та генерації

протеїнів позаклітинного матриксу, що призводить до фіброзу / цирозу. Показано, що нейтралізація ІЛ-1 антагоністом рецептора ІЛ-1 запобігає пошкодженню печінки на мишачих моделях АХП. Цитокіни типу ІЛ-1 можуть регулювати стеатоз печінки; домен пірину сімейства NLR, що містить 3 запальні речовини, бере участь у метаболічній дисрегуляції [309].

У наших дослідах у тварин відмічено зменшення імунної відповіді, але, не дивлячись на це, у ВРА тварин при ЕГз, ЕФ і ЕЦ спостерігалось переважання дистрофічних процесів, із збільшенням співвідношення ФНП- α / ІЛ-1 β , що підтверджувалося морфологічно.

У тварин при розвитку ЕГз, ЕФ і ЕЦ відбувається ремоделювання печінки і серця. Причому у ВРА тварин змін зазнає печінка, серце, а у НРА – тільки при ЕФ страждає печінка. Серце зазнає ремоделювання в більшій мірі у ВРА щурів. Так у ВРА зменшується маса серця, площа поверхні міжшлуночкової перегородки при ЕГз і ЕЦ, площа ендотеліальної поверхні правого і лівого шлуночків при ЕГз, ЕФ, ЕЦ, що можливо пов'язано із зменшенням маси серця. У НРА зазнавали змін тільки площі шлуночків. Можливо, деструкція кардіоміоцитів, фіброзоутворення, заміщення клітин сполучною тканиною, що відмічено на морфологічних зрізах, впливало на зменшення поверхонь.

Отже, з'ясовано патогенетичні механізми пошкодження серця щурів з високою і низькою руховою активністю при патології печінки (гепатиті, гепатозі, фіброзі та цирозі), викликаній етанолом.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягало у з'ясуванні патогенетичних особливостей розвитку етанолового ушкодження печінки і серця у щурів з високою і низькою руховою активністю.

1. У тварин з різною руховою активністю на стадії розвитку етанолового гепатиту пошкодження досліджуваних органів відбувається за оксидативним механізмом, про що свідчить збільшення вмісту дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів з високою руховою активністю у 2,3 раза ($p < 0,001$) та у тварин з низькою руховою активністю – у 2,6 раза ($p < 0,001$), у гомогенаті серця у щурів з високою руховою активністю у 1,9 раза ($p < 0,001$), у тварин з низькою руховою активністю – у 2,1 раза ($p < 0,001$); підвищення вмісту триєнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, основ Шиффа. Зростає вміст окисномодифікованих протеїнів (при $\lambda = 430$ більше з високою руховою активністю, а при $\lambda = 370$ – з низькою руховою активністю). Розвиток запалення відмічено тільки у щурів з низькою руховою активністю: підвищується вміст інтерлейкінів 1 β , 10 при зменшенні фактора некрозу пухлин- α . Компенсаторно зростає активність антиоксидантної системи.

2. На стадії розвитку етанолового гепатозу у серці і крові щурів зростання вмісту окисномодифікованих протеїнів $\lambda = 370$, переважає над збільшенням вмісту продуктів пероксидації ліпідів, збільшуються антиоксиданти. У всіх тварин наростає вміст молекул середньої маси, зокрема, у тварин з високою руховою активністю при $\lambda = 238$ зростає на 77,1% ($p < 0,001$), при $\lambda = 254$ – у 2,3 раза ($p < 0,001$), при $\lambda = 260$ – у 8,9 раза ($p < 0,001$), при $\lambda = 280$ – у 3,9 раза ($p < 0,001$); у щурів з низькою руховою активністю при $\lambda = 238$ – у 4,1 раза ($p < 0,001$), при $\lambda = 254$ – у 3,2 раза ($p < 0,001$), при $\lambda = 260$ – у 3,2 раза ($p < 0,001$), при $\lambda = 280$ – у 3,7 раза ($p < 0,001$). У тварин з низькою руховою активністю зменшується вміст у крові інтерлейкінів 4, 10, фактора некрозу

пухлин- α , у щурів з високою руховою активністю – інтерлейкінів 1β , 4, 10. У всіх тварин значно зростає вміст у крові глюкози. У тварин з високою руховою активністю зменшується детоксикаційна здатність організму.

3. На стадії етанолового фіброзу та цирозу печінки у щурів розвивається оксидативний стрес, зростає утворення окисномодифікованих протеїнів, активність антиоксидантів. У всіх тварин збільшуються вміст у сироватці крові глюкози, молекул середньої маси, активність лужної фосфатази, зменшується вміст загального протеїну. Накопичення токсичних продуктів у крові зростає відповідно до тяжкості розвитку патологічного процесу, що свідчить про поліорганність ураження та не залежить від рухової активності тварин. При цьому в щурів з низькою руховою активністю зменшується вміст інтерлейкінів 4, 10, фактора некрозу пухлин- α , з високою руховою активністю – інтерлейкінів 1β , 4, 10.

4. При пошкодженні печінки етанолом у тварин з різною руховою активністю зазнає змін центральна гемодинаміка. При етаноловому гепатиті зменшується кровонаповнення артеріального русла, розвивається ендотеліальна дисфункція, зростає периферичний опір судин. При етаноловому гепатозі в усіх тварин зменшується хвилинний об'єм крові, у тварин з низькою руховою активністю знижується периферичний опір судин. Тільки у тварин з низькою руховою активністю при фіброзі зменшується периферичний опір судин, венозний відтік, при цирозі зростає інтенсивність пульсового кровонаповнення за рахунок викиду крові з лівого шлуночка.

5. При пошкодженні печінки змінюється автономна регуляція серцевого ритму. Етаноловий гепатит супроводжується підвищенням тону парасимпатичної регуляції серця в усіх тварин та зростанням тону симпатичної регуляції серцевої діяльності гуморальними каналами у щурів з високою руховою активністю. Етаноловий гепатоз супроводжується зменшенням симпатичної регуляції серцевим ритмом гуморальними каналами (за показником моди) в усіх щурів і нервовими каналами (за показником амплітуди моди) у щурів з високою руховою активністю. Разом з

тим етаноловий фіброз і цироз печінки супроводжується підвищенням тону симпатичної регуляції серця у щурів з високою руховою активністю за рахунок підвищеного виділення адреналіну наднирковими залозами та зменшенням парасимпатичної регуляції при фіброзі у тварин з низькою руховою активністю.

6. Токсичне ураження етанолом міокарда викликає ремоделювання його структурних елементів по різному. Зокрема, при етаноловому гепатиті у щурів з високою руховою активністю більше пошкоджується правий шлуночок, а з низькою руховою активністю – міжшлуночкова перегородка. При розвитку гепатозу, фіброзу і цирозу відбувається ремоделювання структурних елементів печінки і серця, причому у тварин з високою руховою активністю ремоделювання виражено в більшій мірі.

7. Ураження печінки етанолом супроводжується змінами в міокарді на всіх рівнях його структурної організації і ступінь їх проявів прямо залежить від тяжкості ураження печінки (найменші зміни виявлені при моделюванні етанолового гепатиту, максимальні – при цирозі печінки) та від рухової активності тварин (у щурів з низькою руховою активністю всіх дослідних груп прояви структурних порушень менш виражені порівняно із високою руховою активністю). При етаноловому ураженні в міокарді щурів виникає комплекс неспецифічних якісних та кількісних змін, які проявляються наростаючими дисциркуляторними явищами в гемомікроциркуляторному руслі (гіперемія, стаз, сладж-феномен) у поєднанні із підвищеною трансудацією, прогресуючим набряком та склеротичними змінами строми, дистрофічними і дегенеративно-деструктивними змінами кардіоміоцитів, що в кінцевому результаті призводить до наростаючого зниження скоротливої функції серця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1 Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): A multicentre, open-label, randomised controlled trial / J. D. Lee et al. *Lancet*. 2018. Vol. 391, № 10118. P. 309–318. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32812-X

2 Alcohol associated liver disease 2020: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) / G. Addolorato et al. *Dig. Live Dis*. 2020. Vol. 52, № 4. P. 374–391. Doi: 10.1016/j.dld.2019.12.0081

3 Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. H. Forouzanfar et al. *Lancet*. 2015. Vol. 386, № 10010. P. 2287–2323. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2

4 Shield K. D., Parry C., Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res*. 2013. Vol. 35, № 2. P. 155–173.

5 Скрипник І. М., Маслова Г. С. Алкогольна хвороба печінки: шляхи підвищення детоксикаційної функції печінки. *Сімейна медицина*. 2015. № 6 (62). С. 7–15.

6 Prevalence of Alcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 2001-2016 / T. Wong et al. *JAMA*. 2019. Vol. 321, № 17. P. 1723–1725. Doi: 10.1001/jama.2019.2276

7 Alcoholic Liver Disease Epidemiology in the United States: A Retrospective Analysis of 3 US Databases / Dang K. et al. *Am. J. Gastroenterol*. 2020. Vol. 115, № 1. P. 96–104.

8 Correction: Behavioural cue reactivity to alcohol-related and non-alcohol-related stimuli among individuals with alcohol use disorder: An fMRI study with a visual task / S. Fukushima et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, № 11. P. e0242531. Doi: 10.1371/journal.pone.0242531

9 Drobos D. J., Carter A. C., Goldman M. S. Alcohol Expectancies and Reactivity to Alcohol-Related and Affective Cues. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 17, № 1. C. 1–9. Doi: 10.1037/a0014482

10 Sex differences in stress-related alcohol use / M. R. Peltier et al. *Neurobiol. Stress.* 2019. Vol. 10. P. 100149. Doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100149

11 Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health / Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (HHS Publication No. PEP19-5068, NSDUH Series H-54). Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2019. URL: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsq-reports/NSDUHNationalFindingsReport2018/NSDUHNationalFindingsReport2018.pdf>

12 Lovallo W. R. Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: Implications for health behaviors. *Int. J. Psychophysiol.* 2013. Vol. 90, № 1. P. 8–16. Doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.006

13 Delker E., Brown Q., Hasin D. S. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res.* 2016. Vol. 38, № 1. P. 7–15.

14 Parackal S., Smith C., Skidmore P. Diet quality, nutrient intakes and biochemical status of New Zealand women of childbearing age according to alcohol consumption patterns. *Public Health Nutr.* 2020. Vol. 23, Issue 16. P. 2952–2962. Doi: 10.1017/S1368980019003781

15 Differential association of drinking motives with alcohol use on weekdays and weekends / J. Studer et al. *Psychol. Addict. Behav.* 2014. Vol. 28, № 3. P. 651–658. Doi: 10.1037/a0035668

16 Exploration of alcohol consumption behaviours and health-related influencing factors of young adults in the UK / S. N. Bhatti, L. M. Fan, A. Collins, J. M. Li. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17, № 17. P. 6282. Doi: 10.3390/ijerph17176282

17 Rumea T., Islam S. M. D. Environmental effects of COVID-19 pandemic and potential strategies of sustainability. *Heliyon*. 2020. Vol. 6, № 9. P. e04965. Doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04965

18 Cardiac manifestations in alcoholic liver disease / S. Milić et al. *Postgrad. Med. J.* 2016. Vol. 92, № 1086. P. 235–239. Doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133755.

19 Ismaiel A., Dumitraşcu D. L. Cardiovascular Riskin in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis – Literature Review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019. № 6. P. 202. doi:10.3389/fmed.2019.00202

20 Дорогой А. П. Алкогольна кардіоміопатія і алкогольна хвороба печінки: проблеми та наслідки вживання алкоголю. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 1. С. 22–30.

21 Klatsky A. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J. Intern. Med.* 2015. Vol. 278, № 3. P. 238–250. Doi: 10.1111/joim.12390

22 Поражение сердца при циррозе печени у больных, злоупотребляющих алкоголем / В. А. Романова, А. С. Гончаров, Н. Н. Терехина, В. С. Моисеев. *Терапевтический архив*. 2016. № 8. С. 99–104. Doi: 10.17116/terarkh201688899-104

23 Chayanupatkul M., Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol. Int.* 2014. Vol. 8, № 3. P. 308–315. Doi: 10.1007/s12072-014-9531-y

24 Oxidative stress in alcohol-related liver disease / H. K. Tan, E. Yates, K. Lilly, A. D. Dhanda. *World J. Hepatol.* 2020. Vol. 12, № 7. P. 332–349. Doi: 10.4254/wjh.v12.i7.332

25 Piano M. R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res.* 2017. Vol. 38, № 2. P. 219–241.

26 Minzer S., Losno R. A., Casas R. The effect of alcohol on cardiovascular risk factors: is there new information? *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 4. P. 912. doi: 10.3390/nu12040912

Randomized controlled intervention of the effects of alcohol on blood pressure in premenopausal women / T. A. Mori, V. Burke, L. J. Beilin, I. B. Puddey. *Hypertension*. 2015. Vol. 66, № 3. P. 517–523. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05773

27 Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, № 5. P. 1572–1585. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.002

28 Younossi Z., Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, № 8. P. 1778–1785. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.005

29 Liangpunsakul S., Haber P., McCaughan G. W. Alcoholic liver disease in Asia, Europe, and North America. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, № 8. P. 1786–1797. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.002

30 Павлов А. И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре. *Гастроэнтерология*. 2013. Т. 41, № 4. С. 30–37.

31 Intake of beer, wine and spirit and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis / M. Gronback et al. *Biol. Res*. 2004. Vol. 37, № 2. P. 195–200. Doi: 10.4067/s0716-97602004000200004

32 Cortez-Pinto H. Increasing burden of alcoholic liver disease in Europe. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. *EASL The international liver congress, April 18-19, 2012, Barcelona, Spain*. 2012. P. 11–16.

33 Махов В. М. Диагностика и лечение алкоголь-зависимой патологии органов пищеварения. Москва, 2005. 24 с.

34 Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations / H. R. Kranzler et al. *Nat. Commun*. 2019. Vol. 10, № 1. P. 2275. Doi: 10.1038/s41467-019-09480-8

35 A cohort study of the effect of alcohol consumption and obesity on serum liver enzyme levels / Z. Shen et al. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 22, № 7. P. 820–825. Doi: 10.1097/MEG.0b013e3283328b86

36 Short- or long-term high-fat diet feeding plus acute ethanol binge synergistically induce acute liver injury in mice: An important role for CXCL1 / B. Chang et al. *Hepatology.* 2015. Vol. 62, № 4. P. 1070–1085. Doi: 10.1002/hep.27921

37 Hwang S., Ren T., Gao B. Obesity and binge alcohol intake are deadly combination to induce steatohepatitis: A model of high-fat diet and binge ethanol intake. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020. Vol. 26, № 4. P. 586–594. Doi: 10.3350/cmh.2020.0100

38 Гендерспецифические аспекты алкоголь обусловленных соматических заболеваний / В. Г. Москвичев, Б. Д. Цыганков, Р. Ю. Волохова, А. Л. Верткин. *Трудный пациент.* 2006. Т. 4, № 9. С. 57–62.

39 El-Mas M. M., Abdel-Rahman A. A. Role of alcohol oxidative metabolism in its cardiovascular and autonomic effects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. № 1193. P. 1–33. doi: 10.1007/978-981-13-6260-6_1

40 Thompson W., Lande R. G. Alcoholism. *Medscape* : website. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/285913-overview>

41 Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы / В. Т. Ивашкин и др. Москва : Медпресс-информ, 2016. 176 с.

42 Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя : учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи / Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2017. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017>.

43 Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB₁ receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol / D. K. Kim et al. *Gut.* 2013. Vol. 62, № 7. P. 1044–1054. doi: <http://10.1136/gutjnl-2012-303347>

44 Кибитов А. О., Анохина И. П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. *Вопросы наркологии*. 2017. № 2-3. С. 42–85.

45 Изучение всасывательной функции кишечника на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации / Л. М. Яковлева, С. В. Леженина, Ж. В. Маслова, С. В. Куприянов. *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93. № 3. С. 499–502.

46 Alcoholic liver disease : High risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma? / K. Joshi, A. Kohli, R. Manch, R. Gish. *Clin. Liver Dis*. 2016. Vol. 20. № 3. P. 563–580. Doi: 10.1016/j.cld.2016.02.012

47 Chan L. N., Anderson G. D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin. Pharmacokinet*. 2014. Vol. 53, № 12. P. 1115–1136. Doi: 10.1007/s40262-014-0190-x

48. Лекарственно–индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А. В. Ковтун и др. *Лечащий врач. Гастроэнтерология*. 2011. № 2. С. 2–7.

49 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018. Vol. 392, № 10152. P. 1015–1035. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.

50 Richardson C. T., Singal A. K. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Clinical Epidemiology of Chronic Liver Diseases* / ed. by Wong R., Gish R. Springer International Publishing 2019. P. 75–98.

51 Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы / И. В. Маев, Д. Т. Абдурахманов, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева. *Терапевтический архив*. 2014. № 4. С. 108–116.

52 Lieber C. S. Metabolism of alcohol. *Clin. Liver Dis*. 2005. Vol. 9, № 1. P. 1–35. doi: 10.1016/j.cld.2004.10.005.

53 Афанасьев В. В., Рубитель Л. Т., Афанасьев А. В. Острая интоксикация этиловым алкоголем : оперативное руководство. Санкт Петербург : Интермедика, 2002. 96 с.

54 Токсикология спиртов : учебное пособие / Н. Ф. Маркизова, А. Н. Гребенюк, Ю. Ю. Ивницкий. Санкт Петербург : Военно-медицинская академия, 2001. 116 с.

55 Спирты / Н. Ф. Маркизова, А. Н. Гребенюк, В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко. Санкт Петербург : Фолиант, 2004. 112 с.

56 Ethanol (Alcohol) Metabolism: Acute and chronic Toxicities. *The medical biochemistry page* : website. URL: <https://themedicalbiochemistrypage.org/ethanol-metabolism.php>. Last modified: Dec.13, 2018.

57 Биохимия : учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Е. С. Северина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 768 с.

58 Полиморфизм гена алкогольдегидрогеназы ADH1B в восточнославянских и ираноязычных популяциях / С. А. Боринская и др. *Генетика*. 2005. Т. 41, № 11. С. 1563–1566.

59 Distribution of alcohol dehydrogenase ADH1B*47His allele in Eurasia / S. Borinskaya et al. *Am. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 84, № 1. P. 89–92. Doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.007

60 Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9, № 6. P. 570–581. Doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.007.

61 Дев'яткін О. Є. Фармакокінетика етанолу в світлі інтересів судової медицини. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 4, Т. 1 (124). P. 15–20.

62 Визначення активності ферментів в біологічних середовищах. Одиниці активності ферментів. Ензимопатії. Медична ензимологія : методичний посібник з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів / К. В. Александрова та ін. Запоріжжя : Запорізький державний медичний університет. 2015. 45 с.

63 Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014. № 2. С. 16–18.

64 Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis / D. E. Jonas et al. *JAMA*. 2014. Vol. 311, № 18. P. 1989–1900. Doi:10.1001/jama.2014.3628.

65 Влияние активаторов и ингибиторов каталазы на показатели фармакокинетики этанола и активность ферментов метаболизма этанола и ацетальдегида печени и мозга крыс / Л. Р. Бардина, П. С. Пронько, В. И. Сатановская, Е. В. Алиева. *Биомедицинская химия*. 2010. Т. 56, Вып. 4. С. 499–505. Doi: 10.18097/pbmc20105604499

66 CYP2E1 and catalase influence ethanol sensitivity in the central nervous system / V. Vasiliou et al. *Pharmacogenet. Genomics*. 2006. Vol. 16, № 1. P. 51–58. Doi: 10.1097/01.fpc.0000182777.95555.56

67 Duygu Dee Harrison-Findik, Sizhao Lu The Effect of alcohol and hydrogen peroxide on liver hepcidin gene expression in mice lacking antioxidant enzymes, glutathione peroxidase-1 or catalase. *Biomolecules*. 2015. Vol.5, № 2. P. 793–807.

68 Abrahao K. P., Salinas A. G., Lovinger D.d M. Alcohol and the brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017. Vol. 96, № 6. P. 1223–1238.

69 Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update / L. Hipólito, M. J. Sánchez, A. Polache, L. Granero. *Curr. Drug Metab.* 2007. Vol. 8, № 7. P. 716–727. Doi: 10.2174/138920007782109797

70 Ethanol induces hydroxytyrosol formation in humans / C. Pérez-Mañá et al. *Pharmacol. Res.* 2015. Vol. 95–96. P. 27–33. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.02.008

71 Jelski W., Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2008. Vol. 3, № 95. P. 1–5. Doi: 10.1016/j.cca.2008.05.001

72 Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of oxidative stress-mediated pkc/jnk/sp1 pathway / M. Jin, A. Ande, A. Kumar, S. Kumar. *Cell Death. Dis.* 2013. Vol. 4, № 3. P. e554. Doi: 10.1038/cddis.2013.78

73 Alcoholic Liver Disease / C. Frakes Vozzo, N. Welch, C. Romero-Marrero, K. D. Fairbanks. *Cleveland Clinic* : website. URL: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/disease-management/hepatology/alcoholic-liver-disease/>

74 The Effects of Ethanol on the Morphological and Biochemical Properties of Individual Human Red Blood Cells / S. Y. Lee et al. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 12. P. e0145327.

75 Comparison of haematological parameters between alcoholics and non-alcoholics / Elanchezhian, T. Yoganandh, S. Mayilsamy, S. Radhakrishnan. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2017. Vol. 5, № 11. P. 5041–5047. Doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174967

76 Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults. New evidence for an old test / V. Alende-Castro et al. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, № 34. P. e16816. Doi: 10.1097/MD.00000000000016816

77 The assessment of alcohol effects on red blood cell indices in rats / S. Mutlag et al. *Drug Invention Today*. 2018. Vol. 10, special issue 3. P. 3153–3158.

78 Maenhout T. M., De Buyzere M. L., Delanghe J. R. Non-oxidative ethanol metabolites as a measure of alcohol intake. *Clin. Chim. Acta*. 2013. Vol. 415. P. 322–329. Doi: 10.1016/j.cca.2012.11.014

79 Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol. Res. Health*. 2006. Vol. 29, № 4. P. 245–254.

80 Chandini, Mathai P. J. Haematological Parameters in Patients with Alcohol Dependence Syndrome. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2017. Vol. 16. P. 11–16. Doi: 10.9790/0853-1605011116

81 Figueredo V. M., Gupta S. Alcohol and lipids. *OA Alcohol*. 2014. Vol. 2, № 1. P. 3–8. URL: www.oapublishinglondon.com/article/1223.

82 Das S. K., Vasudevan D. M. Monitoring oxidative stress in patients with non-alcoholic and alcoholic liver diseases. *Indian. J. Clin. Biochem*. 2005. Vol. 20, № 2. P. 24–28. Doi: 10.1007/BF02867396

83 Wu D., Cederbaum A. I. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol. Res. Health*. 2003. Vol. 27, № 4. P. 277–284.

84 Roles of reactive oxygen species in the spermatogenesis regulation / G. Guerriero, S. Trocchia, F. K. Abdel-Gawad, G. Ciarcia. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014. Vol. 5. P. 56. Doi: 10.3389/fendo.2014.00056

85 Rosenblum E., Gavalier J. S., Van Thiel D. H. Lipid peroxidation: a mechanism for ethanol-associated testicular injury in rats. *Endocrinology*. 1985. Vol. 116, № 1. P. 311–318.

86 Шаяхметова Г. М. Етанол-індукована перебудова метаболізму: наслідки для репродуктивної функції. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 6 (56). С. 3–14.

87 Effects of quercetin and fish n-3 fatty acids on testicular injury induced by ethanol in rats / R. Uygur et al. *Andrologia*. 2014. Vol. 46, № 4. P. 356–369. Doi: 10.1111/and.12085

88 Protective effect of ascorbic acid against ethanol-induced reproductive toxicity in male guinea pigs / R. Harikrishnan, et al. *Br. J. Nutr*. 2013. Vol. 110, № 4. P. 689–698. Doi: 10.1017/S0007114512005739

89 Cederbaum A. I. CYP2E1 – biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury. *Mt. Sinai. J. Med*. 2006. Vol. 73, № 4. P. 657–672.

90. Profound effects of burn and ethanol on proinflammatory cytokines of the reproductive axis in the male mouse / N. V. Emanuele et al. *J. Burn. Care Res*. 2008. Vol. 29, № 3. P. 531–540. Doi: 10.1097/BCR.0b013e3181711273

91 Vitamin E prevents ethanol-induced inflammatory, hormonal, and cytotoxic changes in reproductive tissues / Q. Zhu et al. *Endocrine*. 2007. Vol. 32,

№ 1. P. 59–68. Doi: 10.1007/s12020-007-9010-5

92 Lieber C. S. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu. Rev. Nutr.* 2000. Vol. 20. P. 395–430. Doi: 10.1146/annurev.nutr.20.1.395

93 Baraona E., Lieber C. S. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J. Lipid Res.* 1979. Vol. 20, № 3. P. 289–315.

94 Radhakrishnakartha H. A., Appu P., Madambath I. Reversal of alcohol induced testicular hyperlipidemia by supplementation of ascorbic acid and its comparison with abstention in male guinea pigs. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 24. P. 1–8. Doi: 10.1515/jbcpp-2012-0056

95 Alcohol-induced oxidative stress and reduction in oxidation by ascorbate/L-cys/ L-met in the testis, ovary, kidney, and lung of rat / R. Amanvermez et al. *Adv. Ther.* 2005. Vol. 22, № 6. P. 548–558. Doi: 10.1007/BF02849949

96 Srikanth V., Balasubramanian K., Govindarajulu P. Effects of ethanol treatment on Leydig cellular NADPH-generating enzymes and lipid profiles. *Endocr. J.* 1995. Vol. 42, № 5. P. 705–712. Doi: 10.1507/endocrj.42.705

97 Deng X., Deitrich R. A. Ethanol Metabolism and Effects: Nitric Oxide and its Interaction. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 2, № 2. P. 145–153. Doi: 10.2174/157488407780598135

98 Free radical biology and medicine: it's a gas, man! / W. A. Pryor et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 291, № 3. P. R491–R511. Doi: 10.1152/ajpregu.00614.2005

99 Association between alcohol consumption and metabolic syndrome in a community-based cohort of korean adults / S. K. Kim, S. H. Hong, J. H. Chung, K. B. Cho. *Med. Sci. Monit.* 2017. Vol. 23. P. 2104–2110. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.35

100 Louvet A., Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12, № 4. P. 231–242. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.35

101 Mukherjee S. Alcohol metabolism and generation of free radicals: A deep insight. *OA Alcohol*. 2014. Vol. 2, № 1. P. 10–15.

102 Mukherjee S. Alcoholism – a deep insight to its role in various diseases: A critical review. *OA Alcohol*. 2013. Vol. 1, № 2. P. 11–17. Doi:10.13172/2053-0285-1-2-774

103 Костюкевич О. И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2016. Т. 24, № 3. С. 177–182.

104 Рикало Н. А., Романенко І. В. Патоморфологічні зміни печінки та біохімічні зміни сироватки крові при гострому алкогольному гепатиті в умовах експерименту. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 2(71). С. 156–160.

105 Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза / Л. И. Буторова и др. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2016. № 34. С. 12–21.

106 Setshedi M., Wands J. R., Monte S. M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2010. Vol. 3, № 3. P. 178–185. Doi: 10.4161/oxim.3.3.12288

107 Ethanol at low concentrations protects glomerular podocytes through alcohol dehydrogenase and 20-HETE / E. T. McCarthy et al. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015. P. 88–98. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.10.006

108 Вміст амінокислот у сироватці крові щурів при хронічній алкогольній інтоксикації / В. В. Конопельнюк, В. В. Войтенко, О. М. Савчук, Л. І. Остапченко. *Лабораторна діагностика*. 2013. № 1. С. 44–47.

109 Трансферин як потенційний маркер для діагностування хронічної алкогольної інтоксикації / Н. Г. Ракша, В. В., Конопельнюк, О. М. Савчук, Л. І. Остапченко. *Біологічні Студії*. 2014. Т. 8, 3–4. С. 79–86.

110 Степанець І., Моргаєнко О., Остапченко Л. Білковий склад сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. *Вісник Львівського Університету. Серія біологічна*. 2013. Вип. 61. С. 30–36.

111 Haynuk M., Sheremeta L. The apple pectin influence upon the liver histological structure and the activity of lipid peroxidation in experimental acute alcohol intoxication. *The Pharma Innovation Journal*. 2019. Vol. 8, № 2. P. 590–593.

112 Alcoholic liver disease: Utility of animal models / A. Lamas-Paz et al. *World J. Gastroenterol*. 2018. Vol. 24, № 45. P. 5063–5075. Doi: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5063>.

113 Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Тихохід Л. В. Ефективність застосування маломінералізованої хлоридної натрієвої води у корекції структурно-функціональних змін печінки щурів з алкогольним гепатозом *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2019. № 1. С. 30–34.

114 Кліщ І. М., Нестерук С. О. Вплив хронічної етанолової інтоксикації на репродуктивну систему. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3 (5). С. 161–166. Doi 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11527

115 Інтегрована діагностична ідентифікація алкогольної залежності у загальносоматичній практиці / І. К. Сосін, І. М. Сквиря, О. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуєв. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2014. № 1. P. 95–99.

116 Щербина О. М., Бедзай А. О., Михалічко Б. М. Ідентифікація небезпек, пов'язаних з отруєнням людського організму алкоголем та його сурогатами методами хроматографії. *Вісник ЛДУ БЖД*. 2012. № 6. С. 168–175.

117 Gaviria C. M. M., Correa Arango G., Navas N. M. C. Alcohol, Cirrhosis, and Genetic Predisposition. *Rev. Col. Gastroenterol*. 2016. Vol. 31, № 1. P. 27–35.

118 Alcoholic hepatitis: Translational approaches to develop targeted therapies / P. Mandrekar, R. Bataller, H. Tsukamoto, B. Gao. *Hepatology*. 2016. Vol. 64, № 4. P. 1343–1355. Doi: 10.1002/hep.28530

119 Murine models of acute alcoholic hepatitis and their relevance to human disease / R. J. Wilkin, P. F. Lalor, R. Parker, P. N. Newsome. *Am. J. Pathol.* 2016. Vol. 186, № 4. P. 748–760. Doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.003

120 Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: Role of signal transducer and activator of transcription 3 / S. H. Ki et al. *Hepatology.* 2010. Vol. 52, № 4. P. 1291–300. Doi: 10.1002/hep.23837

121 Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) / A. Bertola, S. Mathews, S. H. Ki, H. Wang, B. Gao. *Nat. Protoc.* 2013. Vol. 8, № 3. P. 627–637. Doi: 10.1038/nprot.2013.032

122 Fat-specific protein 27/CIDEA promotes development of alcoholic steatohepatitis in mice and humans / M. J. Xu et al. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, № 4. P. 1030–1041.e6. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.009

123 A Rat Drinking in the Dark Model for Studying Ethanol and Sucrose Consumption J. Y. Holgate, M. Shariff, E. W. Mu, S. Bartlett. *Front. Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 29. Doi: 10.3389/fnbeh.2017.00029

124 Oxidation of ethanol in the rat brain and effects associated with chronic ethanol exposure / J. Wang et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. Vol. 110, № 35. P. 14444–14449. Doi: 10.1073/pnas.1306011110

125 Tang J., Youngentob S. L., Glendinning J. I. Postnatal Exposure to Ethanol Increases Its Oral Acceptability to Adolescent Rats. *Chemical. Senses.* 2018. Vol. 43, № 8. P. 655–664. Doi: 10.1093/chemse/bjy056

126 Avegno E. M., Gilpin N. W. Inducing Alcohol Dependence in Rats Using Chronic Intermittent Exposure to Alcohol Vapor. *Bio-protocol.* 2019. Vol. 9, № 9. P. e3222. Doi: 10.21769/BioProtoc.3222.

127 Abrahao Karina P, Pava Matthew J, Lovinger David M Dose-dependent alcohol effects on electroencephalogram: sedation/anesthesia is qualitatively distinct from sleep. *Neuropharmacology.* 2020. № 164. P. 107913. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107913

128 Impact of Low Dose Prenatal Ethanol Exposure on Glucose Homeostasis in Sprague-Dawley Rats Aged up to Eight Months / M. E. Probyn et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, № 3. P. e59718. Doi: 10.1371/journal.pone.0059718

129 Chronic Ethanol Exposure during Adolescence in Rats Induces Motor Impairments and Cerebral Cortex Damage Associated with Oxidative Stress / F. B. Teixeira et al. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, № 6. P. e101074. Doi: 10.1371/journal.pone.0101074

130 Alcohol: Taking a population perspective / W. Gilmore et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 13, № 7. P. 426–434. Doi: 10.1038/nrgastro.2016.70

131 Серцево-судинні ускладнення при вживанні надмірних доз алкоголю / Ю. А. Кияк та ін. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2015. № 3. С. 72–76.

132 Alcohol and ideal cardiovascular health: The multi_Ethnic study of atherosclerosis / O. Ogunmoroti et al. *Clin. Cardiol.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 151–158. Doi: 10.1002/clc.23125

133 R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. URL: <https://www.R-project.org/>.

134 Klatsky A. L., Tran H. N. Alcohol and stroke: the splitters win again. *BMC Med.* 2016. Vol. 14. P. 193. doi: 10.1186/s12916-016-0750-z

135 Piano M. R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol. Res.* 2017. Vol. 38, № 2. P. 219–241.

136 Marchi K. C., Muniz J. J., Tirapelli C. R. Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6, № 5. P. 283–294. Doi: 10.4330/wjc.v6.i5.283

137 Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007. Vol. 115, № 10. P. 1285–1295. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859

138 Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis / R. T. Ras, M. T. Streppel, R. Draijer, P. L. Zock. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168, № 1. P. 344–351. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047

139 Dose-dependent activation of antiapoptotic and proapoptotic pathways by ethanol treatment in human vascular endothelial cells: Differential involvement of adenosine / J. Liu, Z. Tian, B. Gao, G. Kunos. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, № 23. P. 20927–20933. Doi: 10.1074/jbc.M110712200

140 Chronic ethanol ingestion increases aortic endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the rat / D. J. Kleinhenz et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008. Vol. 32, № 1. P. 148–154. Doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00550.x

141 Ethanol consumption increases blood pressure and alters the responsiveness of the mesenteric vasculature in rats / C. R. Tirapelli et al. *J. Pharm. Pharmacol.* 2008. Vol. 60, № 3. P. 331–341. Doi: 10.1211/jpp.60.3.0008

142 Vascular oxidative stress: A key factor in the development of hypertension associated with ethanol consumption / C. S. Ceron, K. C. Marchi, J. J. Muniz, C. R. Tirapelli. *Curr. Hypertens. Rev.* 2014. Vol. 10, № 4. P. 213–222. Doi: 10.2174/157340211004150319122736

143 Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis / P. E. Ronksley et al. *BMJ.* 2011. Vol. 42. P. d671. Doi: 10.1136/bmj.d671

144 Alcohol intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies / C. Zhang et al. *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 174, № 3. P. 669–677. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.225

145 Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Heart Fail.* 2015. Vol. 17, № 4. P. 367–373. Doi: 10.1002/ejhf.228

146 Alcohol consumption and risk of incident heart failure in older men: A prospective cohort study / S. G. Wannamethee et al. *Open Heart.* 2015. Vol. 2, № 1. P. e000266. Doi: 10.1136/openhrt-2015-000266

147 Regular wine consumption in chronic heart failure: Impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers / F. Cosmi et al. *Circ. Heart Fail.* 2015. Vol. 8, № 3. P. 428–437. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002091

148 Causal role of alcohol consumption in an improved lipid profile: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. N. Vu et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, № 2. P. 3e0148765. Doi: 10.1371/journal.pone.0148765

149 Mukamal K. J. Understanding the mechanisms that link alcohol and lower risk of coronary heart disease. *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58, № 4. P. 664–666. Doi: 10.1373/clinchem.2011.181628

150 Randomized controlled intervention of the effects of alcohol on blood pressure in premenopausal women / T. A. Mori, V. Burke, L. J. Beilin, I. B. Puddey. *Hypertension.* 2015. Vol. 66, № 3. P. 517–523. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05773

151 Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin. Immunopathol.* 2012. Vol. 34, № 1. P. 43–62. Doi: 10.1007/s00281-011-0290-8

152 Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 47. P. 17756–17772. Doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756

153 Piano M. R., Phillips S. A. Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiologic insights. *Cardiovascular Toxicology.* 2014. Vol. 14, № 4. P. 291–308. Doi: 10.1007/s12012-014-9252-4.

154 Ethanol acutely and reversibly suppresses excitation-contraction coupling in cardiac myocytes / R. S. Danziger et al. *Circ. Res.* 1991. Vol. 68, № 6. P. 1660–1668. Doi: 10.1161/01.res.68.6.1660

155 Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study / S. C. Larsson, S. Burgess, A. M. Mason, K. Michaëlsson. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020. Vol. 13, № 3. P. e002814. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002814

156 Relationship between alcohol consumption and cardiac structure and function in the elderly: The Atherosclerosis Risk In Communities Study / A. Gonçalves et al. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2015. Vol. 8, № 6. P. e002846. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002846

157 Administration on Aging. Aging Statistics. Washington, DC: Administration for Community Living, U.S. Department of Health and Human Services, 2014. URL: http://www.aoa.acl.gov/Aging_Statistics/index.aspx. Accessed July 26, 2016.

158 Barry K. L., Blow F. C. Drinking over the lifespan: Focus on older adults. *Alcohol Res*. 2016. Vol. 38, № 1. P. 115–120.

159 Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Ультраструктурні зміни скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3 (69). С. 225–230. Doi: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-225-230

160 Марченко Д. Г., Філімонова Л. А., Станішевська Н. В. Вплив етанолу на кількісні параметри шлуночкових кардіоміоцитів щурів на ранніх етапах постнатального розвитку у нормі та після дії алкоголю. *Молодий вчений*. 2018. № 4 (2). С. 400–403.

161 Chiva-Blanch G., Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*. 2019. Vol. 12, № 1. P. 108. Doi: 10.3390/nu12010108.

162 Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer / S. Arranz et al. *Nutrients*. 2012. Vol. 4, № 7. P. 759–781. Doi: 10.3390/nu4070759.

163 Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy / G. Guzzo-Merello et al. *Int. J. Cardiol*. 2015. Vol. 199. P. 99–105. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.029

164 Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics / M. Kupari, P. Koskinen, A. Suokas, M. Ventilä. *Am. J. Cardiol*. 1990. Vol. 66, № 20. P. 1473–1477. Doi: 10.1016/0002-9149(90)90537-b

165 Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking / A. M. Lazarevic et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35, № 6. P. 1599–1606. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)00565-9

166 Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure / E. C. Mathews et al. *Am. J. Cardiol.* 1981. Vol. 47, № 3. P. 570–578. Doi: 10.1016/0002-9149(81)90540-3.

167 Askanas A., Udoshi M., Sadjadi S. A. The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. *Am. Heart J.* 1980. Vol. 99, № 1. P. 9–16. Doi: 10.1016/0002-8703(80)90309-9

168 Cardiovascular status in asymptomatic alcoholics, with reference to the level of ethanol consumption / M. Kino et al. *Br. Heart J.* 1981. Vol. 46, № 5. P. 545–551. Doi: 10.1136/hrt.46.5.545.

169 Kupari M., Koskinen P., Suokas A. Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 67, № 4. P. 274–279. Doi: 10.1016/0002-9149(91)90559-4

170 Albakri A. Alcoholic cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management methods. *Clin. Med. Invest.* 2018. Vol. 3, № 3. P. 1–14. Doi: 10.15761/CMI.1000165

171 Effect of prolonged alcohol administration on calcium transport in heart muscle of the dog / R. J. Bing et al. *Circulation Research.* 2017. Vol. 35, № 1. P. 33–38. Doi: 10.1161/01.res.35.1.33

172 Acute reversible left ventricular dysfunction secondary to alcohol / S. Mahmoud, L. M. Beauchesne, D. R. Davis, C. Glover. *Can. J. Cardiol.* 2007. Vol. 23. № 6. P. 475–477. Doi: 10.1016/s0828-282x(07)70787-0

173 Up-regulation and functional effect of cardiac β_3 -adrenoreceptors in alcoholic monkeys / H. J. Cheng et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010. Vol. 34. № 7. P. 1171–1181. Doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01194.x.

174 Simet S. M., Pavlik J. A., Sisson J. H. Dietary antioxidants prevent alcohol-induced ciliary dysfunction. *Alcohol*. 2013. Vol. 47, № 8. doi: 10.1016/j.alcohol.2013.09.004

175 Angiotensin II plays a critical role in alcohol-induced cardiac nitrative damage, cell death, remodeling, and cardiomyopathy in a protein kinase C/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent manner / Y. Tan et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59, № 16. P. 1477–1486. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.034

176 Serum levels of CC-chemokine ligand 18 in the patients with pneumoconiosis / F. Jiang et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2012. Vol. 30, № 9. P. 678–680.

177 Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy / J. Fernández-Solà et al. *Hum. Pathol.* 2006. Vol. 37, № 8. P. 1100–1110. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.03.022

178 Increased myostatin activity and decreased myocyte proliferation in chronic alcoholic cardiomyopathy / J. Fernández-Solà et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011. Vol. 35, № 7. P. 1220–1229. Doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01456.x

179 Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: From mechanisms to therapeutics / E. Marzetti et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 305, № 4. P. H459–476. Doi: 10.1152/ajpheart.00936.2012

180 Chronic ethanol consumption increases cardiomyocyte fatty acid uptake and decreases ventricular contractile function in C57BL/6J mice / C. Hu et al. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. Vol. 59. P. 30–40. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.02.005

181 Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: A potential contribution by mitochondrial topoisomerases / D. Laurent et al. *Alcohol Alcohol.* 2014. Vol. 49, № 4. P. 381–389. Doi: 10.1093/alcalc/agu029

182 Impact of chronic alcohol ingestion on cardiac muscle protein expression / R. L. Fogle et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010. Vol. 34, № 7. P. 1226–1234. Doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01200.x

183 Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart / C. H. Lang, R. A. Frost, A. D. Summer, T. C. Vary. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37, № 10. P. 2180–2195. Doi: 10.1016/j.biocel.2005.04.013

184 Peroxiredoxin 5 (PRX5) is correlated inversely to systemic markers of inflammation in acute stroke / A. Kunze et al. *Stroke.* 2014. Vol. 45, № 2. P. 608–610. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003813

185 Donohue T. M. Jr. Autophagy and ethanol-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, № 10. P. 1178–1185. Doi: 10.3748/wjg.15.1178

186 Facilitated ethanol metabolism promotes cardiomyocyte contractile dysfunction through autophagy in murine hearts / R. Guo, N. Hu, M. R. Kandadi, J. Ren. *Autophagy.* 2012. Vol. 8, № 4. P. 593–608. Doi: 10.4161/auto.18997

187 Моисеев В. С., Шелепин А. А. Алкоголь и болезни сердца : руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.

188 Heavy long-term ethanol consumption induces an α - to β myosin heavy chain isoforms transition in rat / J. Meehan, M. R. Piano, R. J. Solaro, J. M. Kennedy. *Basic Res. Cardiol.* 1999. Vol. 94, № 6. P. 481–488. Doi: 10.1007/s003950050164

189 Law B. A., Carver W. E. Activation of cardiac fibroblasts by ethanol is blocked by TGF- β inhibition. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013. Vol. 37, № 8. P. 1286–1294. Doi: 10.1111/acer.12111

190 Inhibition of CYP2E1 attenuates chronic alcohol intake-induced myocardial contractile dysfunction and apoptosis / R. H. Zhang et al. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1832, № 1. P. 128–141. Doi: 10.1016/j.bbadis.2012.08.014

191 Chen D. B., Wang L., Wang P. H. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci.* 2000. Vol. 67, № 14. P. 1683–1693. Doi: 10.1016/s0024-3205(00)00759-1

192 Day E., Rudd J. H. F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction.* 2019. Vol. 114, № 9. P. 1670–1678. Doi: 10.1111/add.14703.

193 Iacovoni A., De Maria R., Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2010. Vol. 11, № 12. P. 884–892. Doi: 10.2459/JCM.0b013e32833833a3

194 Юсупова А. О. Алкогольная кардиомиопатия: основные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014. Т. 10, № 6. С. 6651–658.

195 Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis / J. Altamirano et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 65–71. e3. Doi: 10.1016/j.cgh.2011.09.011

196 Impaired renal tubular function in chronic alcoholics / M. Labib et al. *J. R. Soc. Med.* 1989. Vol. 82, № 3. P. 139–141. Doi: 10.1177/014107688908200307

197 Shankar A., Klein R., Klein B. E. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 164, № 3. P. 263–271. Doi: 10.1093/aje/kwj173

198 Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study / S. L. White et al. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2009. Vol. 24, № 8. P. 2464–2472. Doi: 10.1093/ndt/gfp114

199 Latchoumycandane C., Nagy L. E., McIntyre T. M. Myeloperoxidase Formation of PAF Receptor Ligands Induces PAF Receptor-dependent Kidney Injury During Ethanol Consumption. *Free Radic. Biol Med.* 2015. Vol. 86. P. 179–190. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.020

200 Diphenyleneiodonium sulfate, an NADPH oxidase inhibitor, prevents early alcohol-induced liver injury in the rat / H. Kono et al. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001. Vol. 280, № 5. P. G1005–1012. Doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G1005

201 Alcohol and Lung Injury and Immunity / S. M. Yeligar et al. *Alcohol*. 2016. Vol. 55. P. 51–59. Doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005

202 Hui M. A., Gang Z. H. U. The dopamine system and alcohol dependence. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014. Vol. 26, № 2. P. 61–68. Doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.002

203 Yim H. J., Gonzales R. A. Ethanol-induced increases in dopamine extracellular concentration in rat nucleus accumbens are accounted for by increased release and not uptake inhibition. *Alcohol*. 2000. Vol. 22, № 2. P. 107–115. Doi: 10.1097/01.ALC.0000075825.14331.65.

204 Cowen M. S., Lawrence A. J. The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1999. Vol. 23, № 7. P. 1171–1212. Doi: 10.1016/S0278-5846(99)00060-3.

205 Implications for glycine receptors and astrocytes in ethanol-induced elevation of dopamine levels in the nucleus accumbens / L. Adermark et al. *Addict. Biol.* 2011. Vol. 16, № 1. P. 43–54. Doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00206.x.

206 Association between neurotensin receptor 1 gene polymorphisms and alcohol dependence in a male han chinese population / H. Ma et al. *J. Mol. Neurosci.* 2013. Vol. 51, № 2. P. 408–415. Doi: 10.1007/s12031-013-0041-5.

207 Effect of bromocriptine on acute ethanol tolerance in UChB rats / L. Tampier, C. Prado, M. E. Quintanilla, J. Mardones. *Addict. Biol.* 1999. Vol. 4, № 3. P. 317–321. Doi: 10.1080/13556219971524.

208 Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele / B. R. Lawford et al. *Nat. Med.* 1995. Vol. 1, № 4. P. 337–341. Doi: 10.1038/nm0495-337.

209 Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics / G. K. Shaw et al. *Br. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 165, № 4. P. 515–523. Doi: 10.1192/bjp.165.4.515.

210 The efficacy of the dopamine D2/D3 antagonist tiapride in maintaining abstinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 299 alcohol-

dependent patients / S. Bender et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 10, № 5. P. 653–660. Doi: 10.1017/S1461145706007164.

211 Yahn S. L., Watterson L. R., Olive M. F. Safety and efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Subst. Abuse.* 2013. Vol. 6. P. 1–12. Doi: 10.4137/SART.S9345.

212 Шаповалова К. Б., Горбачевская А. И., Сульская Н. Б. Структурная организация и нейрохимические механизмы участия прилежащего ядра во взаимодействии лимбической и моторной систем и в регуляции двигательного поведения. *Журн. высш. нерв. деят.* 1992. Т. 42, вып. 2. С. 226–276.

213 Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А. В. Мельников, М. А. Куликов, М. Р. Новикова, Е. В. Шарова. *Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова.* 2004. Т. 54, № 5. С. 712–717.

214 Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения : пер. с англ. Москва : Высшая школа, 1991. 399 с

215 Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля. *Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова.* 1981. Т. 31, № 2. С. 301–307.

216 Влияние карбахолина и глицилпролина (GLY-PRO) на секреторную функцию желудка в зависимости от реактивности ЦНС у крыс / Т. А. Томова, Т. А. Самошина, Е. Ю. Просекина, М. В. Светлик. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015. Т. 78, № 3. С. 13–16.

217 Пошивалов В. П. Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах. Москва, 1978. 43 с.

218 Калуев А. В. Груминг и стресс. Москва : Авикс, 2002. 161 с.

219 Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления / А. А. Гостюхина и др. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016. Т. 15, № 3. С. 16–23.

220 Соотношение между уровнем поведенческой активности, концентрацией циркулирующего кортикостерона у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / О. В. Кузина и др. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. 2014. Т. 14, № 4. С. 54–58.

221 Умрюхин П. Е., Григорчук О. С. Кортикостерон крови и ликвора у крыс с различным поведением в открытом поле при стрессорной нагрузке. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. Т. 11, № 3. С. 372–374.

222 Гелиева Е. А., Дерюга С. А., Фролова Г. А. Динамика поведения лабораторных крыс в нормальных (контрольных) условиях в тесте «открытое поле». *Вісник студентського наукового товариства ДонНУ імені Василя Стуса*. 2013. Вип. 5, Т. 1. С. 269–274.

223 Факторный анализ поведенческих моделей у экспериментальных животных с различной стресс-реактивностью / А. А. Пермяков, Е. В. Елисеева, А. Д. Юдицкий, Л. С. Исакова. *Вестник Удмуртского университета*. 2013. Вып. 3. С. 83–90.

224 Захаров И. К., Гербек Ю. Э., Трапезов О. В. Эволюция, сжатая во времени соизмеримо с человеческим веком. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2012. Т. 16, № 2. С. 321–338.

225 Walsh R. N., Cummin R. The open-field test: a critical review. *Psychological Bulletin*. 1976. Vol. 83, № 3. P. 482–504.

226 Судаков К. В., Умрюхин П. Е. Системные основы эмоционального стресса. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.

227 Коплик Е. В., Салиева Р. М., Горбунова А. В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу. *Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова*. 1995. Т. 45, № 4. С. 775–781.

228 Омельченко О. Є. Аналіз змін мікроциркуляції слизової та підслизової оболонки шлунка та їх зв'язок з ульцерогенезом за умов гострого

стресу у щурів з різними типами реагування. Вісник проблем біології і медицини. 2013. Вип. 3, Том 1(102). С. 126–130.

229 Бессалова Е. Ю. Половые и сезонные отличия поведения крыс в «открытом поле». *Світ медицини та біології*. 2011. № 4. С. 12–16.

230 Attenuation of Cocaine-Induced Conditioned Place Preference and Motor Activity via Cannabinoid CB2 Receptor Agonism and CB1 Receptor Antagonism in Rats / F. Delis et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 20, № 3. P. 269–278. Doi: 10.1093/ijnp/ryw102

231 Салига Ю. Т. Поведінка щурів, інтоксикованих хлорпірифосом, у тесті «Відкрите поле» *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 4. С. 332–335.

232 Four factors underlying mouse behavior in an open field / S. Tanaka et al. *Behav. Brain Res.* 2012. Vol. 233, № 1. P. 55–61. Doi: 10.1016/j.bbr.2012.04.045

233 Шеверьова В. М. Вплив хронічного емоційного стресу на поведінку в тесті "відкритого поля" в щурів із різним рівнем рухової активності. *Фізіологічний журнал*. 2011. Т. 57, № 1. С. 94–105.

234 Рикало Н. А., Романенко І. В. Сучасні погляди на патогенез гострого алкогольного гепатиту і можливості його лікування. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 2. С. 641–645.

235 Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання гострого етанолового гепатиту у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135341 Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). № u 201900740 ; заявл. 24.01.2019 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.

236 Алкогольне ураження печінки: морфологічні та біохімічні особливості (експериментальне дослідження) / Ю. М. Степанов та ін. *Гастроентерологія*. 2015. № 3 (57). С. 66–72.

237 Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання хронічного етанолового гепатозу у високоемоційних та низькоемоційних

щурів-самців : пат. 135342 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). № u 201900741 ; заявл. 24.01.2019 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.

238 Ковалев Г. А., Петренко А. Ю. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс. *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*. Сер.: Медицина. 2004. Вип. 8, № 617. С. 14–18.

239 Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання етанолового фіброзу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135949 Україна, МПК G09 В 23/28 (2006.01). u 201901667 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

240 Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання етанолового цирозу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135948 Україна, МПК: G09B 23/28 (2006.01). u 201901665 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

241 Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983. № 3. С. 33–35.

242 Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989. № 7. С. 8–10.

243 Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

244 Арчаков А. И., Михосоев И. М. Модификация белков активным кислородом и их распад. *Биохимия*. 1998. Т. 54, № 2. С. 179–186.

245 Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156–158.

246 Справочник биохимика : пер. с англ. / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. Москва : Мир, 1991. 544 с.

247 Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в

окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

248 Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

249 Клінічна та лабораторна діагностика. Нормативні директивні правові документи. Київ : МВЦ “Медінформ”, 2003. 856 с.

250 Биохимические методы исследования в клинике : справочник / С. Г. Аптекарь и др.; под ред. А. А. Покровского. Москва : Медицина, 1969. С. 450–452.

251 Попов Т., Нейковська Л. Метод определения пероксидазной активности крови. *Гигиена и санитария*. 1971. № 10. С. 89–93.

252 Бондаренко В. В., Нетюхайло Л. Г., Аветіков Д. С. Молекули середньої маси в тканинах слинних залоз при експериментальній опіковій хворобі. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, Ч. 1 (59). С. 49–50.

253 Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу / Т. В. Коваль та ін. *Біологічні системи*. 2015. Т. 7, Вип. 2. С. 143–148.

254 Макаренко Т. М., Радченко О. М. Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення. *Практикуючий лікар*. 2017. Т. 6, № 2. С. 49–53.

255 АСТ GOT (ACAT) IFCC mod. liqui-UV : инструкция к набору колориметрического определения аспартат-аминотрансферазы (АСТ; КФ 2.6.1.1)

256 АЛТ GPT (ALAT) IFCC mod. liqui-UV : инструкция к набору колориметрического определения аланин-аминотрансферазы (АЛТ; КФ 2.6.1.2).

257 Щелочная фосфатаза (ALKALINE PHOSPHATASE licuicolor) : инструкция к колориметрическому тесту

(Ортофосфатмоноэфирфосфогидролаза). (Оптимум активности в щелочной области pH) (ЕС 3.1.3.1).

258 Общий белок (TOTAL PROTEIN Icuicolor) : инструкция к набору для колориметрического фотометрического определения общего белка биуретовым методом.

259 Глюкоза (GLUCOSE Icuicolor GOD-PAP method) : инструкция к набору для колориметрического определения глюкозы глюкозоксидазным методом.

260 Залецький М. П. Рівень інтерлейкіну 1 β та TNF- α в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 3. С. 63–65.

261 Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский и др. *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. С. 65–87.

262 Колесников И. С., Лыткин М. И., Тищенко М. И. Интегральная реография тела как метод оценки состояния системы кровообращения при хирургических заболеваниях. *Вестник хирургии*. 1981. № 1. С. 9–12.

263 Пилипчук В. В. Реовазографічні показники серед осіб із різним рівнем фізичної активності. *Вісник Волинського державного університету. Серія «Медицина»*. 2008. Вип. 9. С. 75–76.

264 Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. Москва : Медицина, 1982. 304 с.

265 Сорочинников А. Г., Доросевич А. Е. Гистологическая и микроскопическая техника. Смоленск : САУ, 2000. 480 с.

266 Вихерт А. М., Митрофанов М. П. Морфологические методы изучения эпидемиологии атеросклероза различных артериальных областей и патологии сердца. *Архив патологии*. 1984. № 5. С. 76–80.

267 Орлов А. И. Математика случая. Вероятность и статистика – основные факты : учебное пособие. Москва : МЗ-Пресс, 2004. 110 с.

268 Денефіль О. В., Костюк О. А., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантного статусу в крові та серці високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Art of medicine*. 2020. № 1 (13). С. 81–87.

269 Костюк О. А. Моделювання гострого алкогольного гепатиту у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 23 квітня 2018 р. : матеріали конгресу. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 261–262.

270 Костюк О. А., Денефіль О. В. Динаміка показників окисної модифікації білків при гострому етаноловому гепатиті у щурів з різною емоційною стійкістю. *Довкілля і здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 квітня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 29–30.

271 Костюк О. А., Денефіль О. В., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантної системи при алкогольному гепатиті у щурів з різною емоційністю. *Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 17-18 жовтня 2019 р. Ів.- Франківськ, 2019. С. 39–40.

272 Костюк О. А., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантного статусу в крові та гомогенаті серця у високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Інновації в медицині та фармації* : тези доп. 89-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю., 26-28 березня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 146.

273 Костюк О. А., Денефіль О. В. Динаміка показників вмісту про- та протизапальних цитокінів при розвитку етанолового гепатиту у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумкова LXII наук.-практ. конф. присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2019. С. 87.

274 Вплив алкоголю на ураження печінки у щурів / О. А. Костюк, К. Є. Юріїв, Р. С. Усинський, О. О. Кулянда. *Психфізіологічні та вісцеральні*

функції в нормі і патології : тези доп. VIII Міжнар. наук. конф., 17-20 жовтня 2017 р. Київ, 2017. С. 60.

275 Денефіль О. В., Костюк О. А. Вплив етанолу на вміст цитокінів у щурів-самців з різною емоційною реактивністю. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII національний конгрес патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської школи патофізіологів, 13-15 травня 2020 р. Одеса, 2020. С. 70–72.*

276 Костюк О. А. Динаміка показників окисної модифікації білків при розвитку етанолового гепатиту та гепатозу у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 233–234.*

277 Костюк О. А. Особливості змін молекул середньої маси при етаноловому гепатиті і гепатозі у щурів з різною емоційністю. *Інновації в медицині* : тези доп. 88-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 28-30 березня 2019 р. Ів.-Франківськ, 2019. С. 93.

278 Костюк О. А., Денефіль О. В., Пелих В. Є. Порушення регуляторних механізмів серцевої діяльності при етаноловому пошкодженні печінки у щурів з різною емоційністю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2020. № 4. С. 36–46.*

279 Костюк О. А., Денефіль О. В. Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового пошкодження печінки у щурів з різною емоційністю. *Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020. № 4. С. 42–48.*

280 Kostiuk O. A., Denefil O. V. Mechanisms of ethanol liver damage in rats with different emotionality. *Journal of Education, Health and Sport. 2021. Vol. 11, № 1. P. 117–130.*

281 Денефіль О. В., Костюк О. А. Вплив етанолу на зміни показників окисної модифікації білків у серці та крові щурів з різною емоційністю. *Фізіологічний журнал. 2019. Т. 65, № 3. С. 166–167.* (Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнар. участю,

присв. 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка, 27-30 травня 2019 р.).

282 The rates of middle molecules on the background of liver disorders, caused by ethanol, in rats with different emotional sensitivity / O. A. Kostiuk, O. V. Denefil, O. M. Krekhovska-Lepiavko, B. A. Lokay. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. № 3 (38). С. 80. (VII Науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення», 8-9 жовтня 2019 р., Тернопіль, Україна : матеріали симпозіуму).

283 Костюк О. А. Вплив етанолу на ферментну активність тварин з різною емоційною стійкістю. *Актуальні проблеми довкілля та здоров'я людини в умовах екологічних і соціальних змін у Європі та в Україні : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 115-й річниці з дня народження І.І Яременка, 24-26 травня 2018р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 41–42.*

284 Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль біохімічних порушень у розвитку етанолового фіброзу і цирозу печінки у високо- та низькоемоційних щурів. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 4. С. 63–70.

285 Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль оксидативного стресу у механізмах розвитку етанолового та неалкогольного стеатогепатозу у щурів з різною емоційністю. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. присв. ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. Галицькі читання II, 29-30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 57–58.*

286 Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Зміни біохімічних показників у крові високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 3. С. 125–132.

287 Костюк О. А. Морфологічні особливості пошкодження серця низькоемоційних щурів при етаноловому ураженні печінки. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та*

патології : збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю та секції «Фундаментальні аспекти медицини» XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, 20-21 вересня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 70–71.

288 Костюк О. А. Зміни розмірів серця у щурів-самців з різною емоційністю при розвитку етанолового пошкодження організму. *Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини* : матеріали Всеукр. конф. з міжнар. участю, 9-11 квітня 2020 р. : у 3-х ч. Тернопіль, 2020. Ч. I. Медико-біологічні аспекти здоров'я людини в умовах екологічних і антропогенних змін. С. 99–100.

289 Global status report on alcohol and health 2018 / World Health Organization. 2018. 472 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>.

290 The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease – an update / J. Rehm et al. *Addiction*. 2017. Vol. 112, № 6. P. 968–1001.

291 Room R., Babor T., Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet*. 2005. Vol. 365, № 9458. P. 519–530. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)17870-2

292 Alcohol use predicts sexual decision making: a systematic review and meta-analysis of the experimental literature / L. Scott-Sheldon et al. *AIDS Behav.* 2016. Vol. 20, Suppl 1(0 1). P. 19–39. Doi: 10.1007/s10461-015-1108-9

293 Prenatal alcohol consumption and infant and child behavior: evidence from the growing up in New Zealand cohort / A. Schoeps et al. *Early Hum. Dev.* 2018. Vol. 123. P. 22–29. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.06.011

294 Is preconception substance use associated with unplanned or poorly timed pregnancy? / L. Lundsberg et al. *J. Addict. Med.* 2018. Vol. 12, № 4. P. 321–328. Doi: 10.1097/ADM.0000000000000409

295 Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries / S. Popova, J. Rehm, J. Patra, W. Zatonski. *Alcohol Alcohol.* 2007. Vol. 42, № 5. P. 465–473. Doi: 10.1093/alcalc/agl124

296 Beer and wine consumption and risk of knee or hip osteoarthritis: a case control study / S. G Muthuriet al. *Arthritis Res Ther.* 2015. Vol. 17, 1. P. 23. Doi: 10.1186/s13075-015-0534-4

297 Analysis of the alcohol drinking behavior and influencing factors among emerging adults and young adults: a cross-sectional study in Wuhan, China / W. Lu et al. *BMC Public Health.* 2019. Vol. 19, № 1. P. 458. Doi: 10.1186/s12889-019-6831-0

298 Гуськова Т. А. Концепция развития лекарственной токсикологии. *Хим. фарм. ж.* 2001. Т. 35, № 10. С. 3–8.

299 Давыдов В. В, Божков А. И. Карбонильний стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал НАМН України.* 2014. Т. 20, № 1. С. 25–34.

300 Ackroff K., Sclafani A. Rapid post-oral stimulation of intake and flavor conditioning in rats by glucose but not a non-metabolizable glucose analog. *Physiol. Behav.* 2014. Vol. 133. P. 92–98. Doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.042

301 Zukerman S., Ackroff K., Sclafani A. Post-oral appetite stimulation by sugars and nonmetabolizable sugar analogs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013. Vol. 305. R840–R853. Doi: 10.1152/ajpregu.00297.2013

302 Vallöf D., Kalafateli A. L., Jerlhag E. Long-term treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces ethanol intake in male and female rats. *Transl Psychiatry.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 238. Doi: 10.1038/s41398-020-00923-1

303 Fiedorova A. A., Borzenko B. H. Indicators of endogenous intoxication and detoxification system of erythrocytes in acute burn injury. *The issue of Experimental and Clinical Medicine.* 2010. Т. 14, № 2. P. 343–347.

304 Показники молекул середньої маси як критерій об'єктивної оцінки якості життя хворих на гостру мієлоїдну лейкемію / М. Ю. Аношина, Н. В. Горяїнова, В. О. Кубарова, О. В. Басова. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2015. № 3(2). С. 223–230.

305 Kreisler A. D., Mattock M., Zorrilla E. P. The duration of intermittent access to preferred sucrose-rich food affects binge-like intake, fat accumulation, and fasting glucose in male rats. *Appetite*. 2018. Vol. 130. P. 59–69. Doi: 10.1016/j.appet.2018.07.025

306 Becker H. C. Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol Res*. 2012. Vol. 34, № 4. P. 448–458.

307 Лебедь Л. М., Бочаров С. Н. Выбор стратегии адаптации как механизм оптимизации лечебного процесса. *Сибирский медицинский журнал*. 2009. № 6. С. 18–20.

308 Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice / A. Iracheta-Vellve et al. *Liver Int*. 2017. Vol. 37, № 7. P. 968–973. Doi: 10.1111/liv.13430.

309 Tilg H., Moschen A. R., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016. Vol.64, № 3. P. 955–965. Doi: 10.1002/hep.28456

310 Коновалов С. В. Клініко-морфологічні зміни при алкогольній кардіоміопатії (ретроспективний аналіз). *Вісник морфології*. 2013. Т. 19, № 1. С. 155–160.

311 Кияк Ю. Г., Юзич І. А. Електрокардіографічна діагностика дилатаційних кардіоміопатій. *Ліки України*. 2012. № 8 (164). С. 50–53.

312 Патогістологічні та гістохімічні особливості змін тканини печінки при неалкогольному стеатогепатиті залежно від наявності ішемічної хвороби серця / О. С. Хухліна та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 24, № 1. С. 167–173.

313 Spirulina Liquid Extract Protects against Fibrosis Related to Non-Alcoholic Steatohepatitis and Increases Ursodeoxycholic Acid / M. Coué et al. *Nutrients*. 2019 Jan; 11(1): 194. doi: 10.3390/nu11010194

314 Sanchez-Garcia A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.

315 Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., Li Y.M., Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Зміни біохімічних показників у крові високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 3. С 125–132.
2. Костюк О. А., Денефіль О. В., Пелих В. Є. Порушення регуляторних механізмів серцевої діяльності при етаноловому пошкодженні печінки у щурів з різною емоційністю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. № 4. С. 36–46.
3. Костюк О. А., Денефіль О. В. Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового пошкодження печінки у щурів з різною емоційністю. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 4. С. 42–48.
4. Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль біохімічних порушень у розвитку етанолового фіброзу і цирозу печінки у високо- та низькоемоційних щурів. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 4. С. 63–70.
5. Денефіль О. В., Костюк О. А., Костюк А. А. Зміни показників про- та антиоксидантного статусу в крові та серці високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Art of medicine*. 2020. № 1 (13). С. 81–87.
6. Kostiuk O. A., Denefil O. V. Mechanisms of ethanol liver damage in rats with different emotionality. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 117–130.
7. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання гострого етанолового гепатиту у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135341 Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). № u 201900740 ; заявл. 24.01.2019 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.
8. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання хронічного етанолового гепатозу у високоемоційних та низькоемоційних

щурів-самців : пат. 135342 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). и 201900741 ; заявл. 24.01.2019 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.

9. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання етанолового фіброзу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135949 Україна, МПК G09 B 23/28 (2006.01). и 201901667 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

10. Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. Спосіб моделювання етанолового цирозу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців : пат. 135948 Україна, МПК: G09B 23/28 (2006.01). и 201901665 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

11. Вплив алкоголю на ураження печінки у щурів / О. А. Костюк, К. Є. Юрїїв, Р. С. Усинський, О. О. Кулянда. *Психфізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології* : тези доп. VIII Міжнар. наук. конф., 17-20 жовтня 2017 р. Київ, 2017. С. 60.

12. Костюк О. А. Моделювання гострого алкогольного гепатиту у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 23 квітня 2018 р. : матеріали конгресу. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 261–262.

13. Костюк О. А., Денефіль О. В. Динаміка показників окисної модифікації білків при гострому етаноловому гепатиті у щурів з різною емоційною стійкістю. *Довкілля і здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 квітня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 29–30.

14. Костюк О. А. Вплив етанолу на ферментну активність тварин з різною емоційною стійкістю. *Актуальні проблеми довкілля та здоров'я людини в умовах екологічних і соціальних змін у Європі та в Україні* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 115-й річниці з дня народження І.І Яременка, 24-26 травня 2018р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 41–42.

15. Костюк О. А. Динаміка показників окисної модифікації білків при

розвитку етанолового гепатиту та гепатозу у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 233–234.

16. Костюк О. А. Морфологічні особливості пошкодження серця низькоемоційних щурів при етаноловому ураженні печінки. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології* : збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю та секції «Фундаментальні аспекти медицини» XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, 20-21 вересня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 70–71.

17. Костюк О. А. Особливості змін молекул середньої маси при етаноловому гепатиті і гепатозі у щурів з різною емоційністю. *Інновації в медицині* : тези доп. 88-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 28-30 березня 2019 р. Ів.-Франківськ, 2019. С. 93.

18. Денефіль О. В., Костюк О. А. Вплив етанолу на зміни показників окисної модифікації білків у серці та крові щурів з різною емоційністю. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3. С. 166–167. (Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнар. участю, присв. 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка, 27-30 травня 2019 р.).

19. Костюк О. А., Денефіль О. В. Динаміка показників вмісту про- та протизапальних цитокінів при розвитку етанолового гепатиту у щурів-самців з різною емоційною стійкістю. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумкова LXII наук.-практ. конф. присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2019. С. 87.

20. The rates of middle molecules on the background of liver disorders, caused by ethanol, in rats with different emotional sensitivity / O. A. Kostiuk, O. V. Denefil, O. M. Krekhovska-Lepiavko, B. A. Lokay. *Туберкульоз, легеневі*

хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019. № 3 (38). С. 80. (VII Науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення», 8-9 жовтня 2019 р., Тернопіль, Україна : матеріали симпозіуму).

21. Костюк О. А., Денефіль О. В., Костюк А. А. Зміни показників прота антиоксидантної системи при алкогольному гепатиті у щурів з різною емоційністю. *Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 17-18 жовтня 2019 р. Ів.- Франківськ, 2019. С. 39–40.

22. Костюк О. А., Костюк А. А. Зміни показників прота антиоксидантного статусу в крові та гомогенаті серця у високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Інновації в медицині та фармації* : тези доп. 89-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю., 26-28 березня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 146.

23. Костюк О. А. Зміни розмірів серця у щурів-самців з різною емоційністю при розвитку етанолового пошкодження організму. *Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини* : матеріали Всеукр. конф. з міжнар. участю, 9-11 квітня 2020 р. : у 3-х ч. Тернопіль, 2020. Ч. I. Медико-біологічні аспекти здоров'я людини в умовах екологічних і антропогенних змін. С. 99–100.

24. Денефіль О. В., Костюк О. А. Вплив етанолу на вміст цитокінів у щурів-самців з різною емоційною реактивністю. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII національний конгрес патофізіологів України*, присв. 120-річчю Одеської школи патофізіологів, 13-15 травня 2020 р. Одеса, 2020. С. 70–72.

25. Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль оксидативного стресу у механізмах розвитку етанолового та неалкогольного стеатогепатозу у щурів з різною емоційністю. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф., Галицькі читання II, 29-30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 57–58.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

- VIII Міжнародна наукова конференція «Психологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (м. Київ, 17–20 жовтня 2017 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- XXII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 23–25 квітня 2018 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, 27-28 квітня 2018 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми довкілля та здоров'я людини в умовах екологічних і соціальних змін у Європі та в Україні» (м. Тернопіль, 24–26 травня 2018р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології» та секції «Фундаментальні аспекти медицини» XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Тернопіль, 20–21 вересня 2018 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- 88 науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 28–30 березня 2019 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;
- XX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвячений 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (м. Київ, 27–30 травня 2019 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;

– підсумкова LXII науково-практична конференція, присвячена 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 13 червня 2019 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;

– VII Науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 8–9 жовтня 2019 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;

– науково-практична конференція з міжнародною участю «Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології» (Івано-Франківськ, 17–18 жовтня 2019 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;

– 89 науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ 26–28 березня 2020 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;

– Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (м. Тернопіль, 9–11 квітня 2020 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*;

– VIII національний конгрес патофізіологів України. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (м. Одеса, 13–15 травня 2020 р.) *(форма участі – публікація)*;

– XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29–30 жовтня 2020 р.) *(форма участі – публікація і усна доповідь)*.

ДОДАТОК В

Таблиця В.1 – Дискримінантний аналіз отриманих показників

N=192	Discriminant Function Analysis Summary Step 32, N of vars in model: 32; Grouping: NewVar (2 grps) Wilks` Lambda: 67432 approx. F (32,159)=2,3998 p<,0002				
	Wilks` Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,159)	p-value	Toler.
Mo	0,724	0,932	11,65	0,001	0,544
AMo	0,726	0,929	12,23	0,001	0,682
Тривалість зубця Р	0,676	,0939	12,23	0,001	0,682
Комплекс QRS	0,686	0,983	2,71	0,102	0,707
ДК/ТК сир	0,676	0,998	0,30	0,587	0,048
Глюкоза	0,687	0,982	2,88	0,092	0,216
МСМ ₂₃₈	0,675	0,998	0,24	0,624	0,081
Рухова активність	0,702	0,960	6,55	0,011	0,515
Сегмент ST	0,691	0,976	3,89	0,050	0,439
РДІ	0,691	0,976	3,99	0,048	0,524
Опір в дрібних судинах, Ом	0,683	0,988	1,98	0,161	0,097
ІІ-1β	0,691	0,975	4,04	0,046	0,535
ІІ-4	0,682	0,988	1,92	0,168	0,454
Амплітуда зубця Р	0,693	0,974	4,29	0,040	0,539
Амплітуда зубця Т	0,693	0,973	4,49	0,036	0,309
Амплітуда зубця R	0,684	0,986	2,34	0,128	0,484
Опір в крупних судинах, Ом	0,681	0,991	1,47	0,227	0,301
ФНП-альфа	0,676	0,997	0,43	0,514	0,688
ТБК-ап, гом	0,697	0,967	5,37	0,022	0,020
МСМ ₂₆₀	0,719	0,937	10,64	0,001	0,076
ДК, гом	0,684	0,987	2,17	0,143	0,019
ТК сир	0,691	0,976	3,93	0,049	0,004
ТК гом	0,684	0,986	2,21	0,139	0,018
СОД, сир	0,677	0,996	0,59	0,444	0,072
ЦП	0,681	0,991	1,52	0,219	0,065
МСМ ₂₅₄	0,686	0,983	2,76	0,099	0,059
ТБК-ап, сир	0,681	0,990	1,62	0,205	0,047
Площа лівого шлуночка	0,680	0,992	1,31	0,254	0,589
ВР sm	0,680	0,991	1,38	0,241	0,152
ОМП ₄₃₀ сир	0,680	0,992	1,29	0,258	0,146
ШО гом	0,680	0,992	1,31	0,254	0,086
ДК сир	0,679	0,994	1,01	0,317	0,008

ДОДАТОК Г.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського



професор А.Г. Шульгай
2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Зміни про- і антиоксидантів у крові та серці високо- і низькоемоційних щурів з етаноловим пошкодженням печінки.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, аспірант Костюк Ольга Андріївна.
3. **Джерело інформації:** Костюк О. А., Денефіль О. В. Роль біохімічних порушень у розвитку етанолових фіброзу і цирозу печінки у високо- та низько емоційних щурів. *Медицина та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, 4(86). С. 56–62.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з тем «Реактивність організму», «Пошкодження клітини», «Патофізіологія печінки», в наукову роботу з моделювання етанолового гепатиту, гепатозу, фіброзу та цирозу печінки.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Костюк О. А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми пошкодження організму при патології печінки залежно від реактивності організму.
7. **Термін впровадження:** вересень 2020 – грудень 2020 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 5 від «22» грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
доктор медичних наук, професор

О. В. Денефіль

ДОДАТОК Г.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д.мед., професор Вакалюк І.П.

2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Зміни автономної регуляції серцевої діяльності та центральної гемодинаміки у високо- і низькоемоційних щурів з етаноловим пошкодженням печінки.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Костюк Ольга Андріївна.
3. **Джерело інформації:** Костюк О. А., Денефіль О. В., Пелих В. Є. Порушення регуляторних механізмів серцевої діяльності при етаноловому пошкодженні печінки у щурів з різною емоційністю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. 4(92). С. 36–46.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з тем «Реактивність організму», «Патологія автономної нервової системи», «Патофізіологія печінки», «Патофізіологія гемодинаміки», в наукову роботу з моделювання гепатозу, фіброзу та цирозу печінки.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Костюк О. А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми регуляції серцевої діяльності при патології печінки залежно від реактивності організму.
7. **Термін впровадження:** грудень 2020 – лютий 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол №8 від «13» січня 2021 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Івано-Франківського національного медичного
 університету
 доктор медичних наук, професор

 Л. М. Заяць

ДОДАТОК Г.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького

[Signature]
член-кор. НАМН України,
професор М.Р.Гжегоцький

[Signature] 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Зміни ступеня ендогенної інтоксикації у високо- і низькоемоційних щурів з етаноловим пошкодженням печінки.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, аспірант Костюк Ольга Андріївна.
3. **Джерело інформації:** Костюк О. А., Денефіль О. В. Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового ушкодження печінки в щурів із різною емоційністю. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. 4(6). С. 42–48.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з тем «Реактивність організму», «Патофізіологія печінки», в наукову роботу з моделювання етанолового гепатиту, гепатозу, фіброзу та цирозу печінки.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Костюк О. А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми пошкодження організму при патології печінки залежно від реактивності організму.
7. **Термін впровадження:** січень 2020 – грудень 2020 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 8 від 24 листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
доктор медичних наук, професор

М. С. Регеда

ДОДАТОК Г.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Української медичної стоматологічної академії
професор

«26» січня 2021 р. Дворник В.М.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. **Назва пропозиції для впровадження:** Зміни автономної регуляції серцевої діяльності та центральної гемодинаміки у високо- і низькоемоційних щурів з етаноловим пошкодженням печінки.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Костюк Ольга Андріївна.
3. **Джерело інформації:** Костюк О. А., Денефіль О. В., Пелих В. Є. Порушення регуляторних механізмів серцевої діяльності при етаноловому пошкодженні печінки у щурів з різною емоційністю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. 4(92). С. 36–46.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з тем «Реактивність організму», «Патологія автономної нервової системи», «Патофізіологія печінки», «Патофізіологія гемодинаміки», в наукову роботу з моделювання гепатозу, фіброзу та цирозу печінки.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Костюк О. А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми регуляції серцевої діяльності при патології печінки залежно від реактивності організму.
7. **Термін впровадження:** вересень 2020 – грудень 2020 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 2 від 25 січня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології
Української медичної стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор

В.О. Костенко

ДОДАТОК Г.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Харківської медичної
академії післядипломної освіти МОЗ
України
доктор медичних наук,
професор Сердюк О.П.

„21” січня 2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Зміни автономної регуляції серцевої діяльності та центральної гемодинаміки у щурів з різною реактивністю при етаноловому пошкодженні печінки.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Костюк Ольга Андріївна.
3. **Джерело інформації:** Костюк О. А., Денефіль О. В., Пелих В. Є. Порушення регуляторних механізмів серцевої діяльності при етаноловому пошкодженні печінки у щурів з різною емоційністю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. 4(92). С. 36–46.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з тем «Реактивність організму», «Патологія автономної нервової системи», «Патофізіологія печінки», «Патофізіологія гемодинаміки», в наукову роботу з моделювання етанолом гепатиту, гепатозу, фіброзу та цирозу печінки.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Костюк О. А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про механізми регуляції серцевої діяльності при патології печінки залежно від реактивності організму.
7. **Термін впровадження:** вересень 2020 – січень 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри клінічної патофізіології,
топографічної анатомії та оперативної хірургії
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
доктор медичних наук, професор

І. Ю. Багмут