

УДК 577.125:57.044:546.732  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11527

І. М. Кліщ, С. О. Нестерук

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

## ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ЕТАНОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ

### Вплив хронічної етанолової інтоксикації на репродуктивну систему

І. М. Кліщ, С. О. Нестерук

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

**Резюме.** Алкоголізм є однією із найсерйозніших медичних і соціально значущих проблем. Масштаби та темпи поширення його такі, що ставлять під загрозу фізичне й моральне здоров'я. Важливою проблемою є вплив надмірного споживання етанолу на репродуктивну систему. В ряді досліджень акцентується увага на тому, що алкоголь є одним із головних чинників чоловічого і жіночого безпліддя.

**Мета дослідження** – проаналізувати сучасну вітчизняну та зарубіжну літератури щодо впливу хронічної етанолової інтоксикації на органи репродуктивної системи.

**Матеріали і методи.** Матеріалом для роботи були дані літератури із проблеми хронічної дії етанолу на організм для з'ясування сучасних тенденцій і поглядів на причинні фактори розвитку патології репродуктивної системи.

**Результати.** Проведений аналіз літератури дозволяє говорити про те, що хронічна алкогольна інтоксикація негативно впливає практично на всі органи і системи людини та експериментальних тварин. Володіючи потужною мембранотропною дією, етанол і його метаболіти призводять до різкого підвищення проникності мікроциркуляторного русла, виражених порушень білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, ендокринологічних та імунологічних порушень. При системному характері ураження, унаслідок 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.

**Висновки.** За останні роки суттєво розширились знання про патологічний вплив хронічної алкогольної інтоксикації на органи і системи організму. Ряд дослідників повідомляє, що алкоголь є одним із головних чинників чоловічого і жіночого безпліддя. Проте відсутнє комплексне морфологічне і патофізіологічне обґрунтування змін органів чоловічої і жіночої репродуктивної системи, що потребує подальшого детального вивчення.

**Ключові слова:** етанол; біологічні мембрани; ензими; ангіопатія.

### The effect of chronic ethanol intoxication on the reproductive system

I. M. Klishch, S. O. Nesteruk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: nesterukso@tdmu.edu.ua

**Summary.** Alcoholism is one of the most serious medical and social significant problems. The scale and rate of spread of alcoholism threaten physical and mental health. An important problem is the effect of excessive ethanol consumption on the reproductive system. A number of studies emphasize that alcohol is one of the main factors in male and female infertility.

**The aim of the study** – to analyze the current domestic and foreign literature on the effects of chronic ethanol intoxication on the reproductive system.

**Materials and Methods.** The material for the work was the data from literature about the problem of chronic effects of ethanol on the body to clarify current trends and views on the causal factors in the development of pathology of the reproductive system.

**Results.** The analysis of the literature suggests that chronic alcohol intoxication adversely affects almost all organs and systems of humans and experimental animals. Possessing a powerful membrane-tropic effect, ethanol and its metabolites lead to a sharp increase in the permeability of the microcirculatory tract, severe disorders of protein, lipid, carbohydrate metabolism, endocrinological and immunological changes. With the systemic nature of the lesion, due to chronic ethanol intoxication at a certain stage dominated pathology of one of the target organs, although a combination of injuries is possible, and their severity does not always correlate with the stage of chronic alcoholism.

**Conclusions.** In recent years, knowledge about the pathological effects of chronic alcohol intoxication on the organs and systems of the body has significantly expanded. A number of researchers report that alcohol is a major factor in male and female infertility. However, there is no complex morphological and pathophysiological substantiation of changes in male and female organs of reproductive system, which requires further detailed study.

**Key words:** ethanol; biological membranes; enzymes; angiopathy.

©І. М. Кліщ, С. О. Нестерук, 2020

ISSN 2706-6282(print)  
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

3(5), 2020

**ВСТУП**

Одним із важливих завдань у медицині була і залишається проблема боротьби із зловживанням спиртними напоями. Алкоголізм став об'єктом вивчення різних галузей медицини. В останні роки відмічається активізація наукових досліджень, що характеризуються комплексним підходом до вирішення проблеми алкогольного ураження органів і систем, їх діагностики та вибору методу лікування [5, 8, 22, 30, 34].

При хронічній алкогольній інтоксикації розвивається множинна органна патологія з обов'язковим розвитком мікроангіопатії, алкогольної енцефалопатії, гепатопатії, що призводить до ураження життєво важливих органів. Особливою проблемою є вплив надмірного споживання етанолу на репродуктивну систему. В ряді досліджень зарубіжних вчених акцентується увага на те, що алкоголь є одним із головних чинників чоловічого і жіночого безпліддя [23, 26, 31, 35].

**Метою дослідження** було проаналізувати сучасну вітчизняну та зарубіжну літератури щодо впливу хронічної етанолової інтоксикації на органи репродуктивної системи.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Матеріалом для роботи були дані літератури із проблеми хронічної дії етанолу на організм для з'ясування сучасних тенденцій і поглядів на причинні фактори розвитку патології репродуктивної системи.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ**

Алкоголізм отримав широке розповсюдження як в нашій країні, так і в усьому світі, та є одним з найпоширеніших захворювань людства, що часто призводить до інвалідизації та смертності. Не має сумніву, що зловживання алкоголем супроводжується розвитком множинної органної патології. Значення і ступінь структурно-функціональних порушень органів і систем при цій патології неоднакові й визначаються видом і ступенем інтоксикації [3, 9, 29, 35].

Алкоголь є тканинним токсином, що негативно впливає на органи і системи людини та експериментальних тварин. При хронічній алкогольній інтоксикації виникає полісистемна патологія, особливістю якої є те, що ураження одного органа через ряд механізмів підсилює патологічні зміни в інших [2, 15, 27].

Ураження алкоголем і його метаболітами мікроциркуляторного русла та гістогематичного бар'єра, значний мембранотоксичний ефект, визначає можливість взаємодії етанолу і його метаболітів із клітинами органів, проте чутливість до нього різних органів і тканин неоднакова. Дані, які базуються на

імунологічних та біохімічних методах дослідження впливу алкогольної інтоксикації на організм людини й експериментальних тварин, є суперечливими [1, 17, 33].

Короткотривала стимуляція деяких факторів імунітету на ранніх етапах алкоголізації при прогресуванні захворювання змінюється пригніченням Т-лімфоцитарних реакцій, призводить до відносного збільшення кількості В-лімфоцитів, порушення кооперації Т- і В-систем імунітету, а також утворення імуноглобулінів [4, 16].

Своєрідність етанолу як альтеруючого фактора полягає в тому, що він є природним метаболітом, що міститься в усіх тканинах і сироватці крові. Його наявність в усіх тканинах людини і тварин в малих концентраціях не привертала уваги дослідників до того часу, поки не було доведено, що тварини з меншим вмістом етанолу в сироватці крові проявляють виражену схильність до вживання етанолу в умовах вільного вибору між алкоголем і водою. На сьогодні вже не викликає сумніву той факт, що серед різних тварин виділяються групи з негативним і позитивним відношенням до етанолу. Вважається, що це явище тісно пов'язане зі ступенем стійкості до етанолу, швидкістю формування залежності від етанолу й особливостями прояву абстиненції. Біологічна основа хронічної дії етанолу на організм людини і тварини є в основному ідентичною і може бути основою моделювання на тваринах [7, 28].

Тривале вживання етанолу експериментальними тваринами призводить до функціональних і морфологічних змін органів і систем. Так, значні зміни відбуваються в структурі й функціонуванні нервової, серцево-судинної, ендокринної, імунної систем; порушується функція печінки, наявні значні порушення білкового, ліпідного та вуглеводного обмінів [11, 24, 32].

Хронічна дія етанолу супроводжується помітною структурною і функціональною перебудовою біологічних мембран, що мають універсальний характер стосовно різноманітних клітинних і субклітинних утворень.

Окиснення етанолу і продуктів його метаболізму, особливо ацетальдегіду, призводить до виразного порушення білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів, порушуються обмінні процеси біогенних амінів, викликані порушеннями синаптичної передачі [25, 32].

Викликаючи гальмування альдегіддегідрогенази за конкурентним типом, ацетальдегід сприяє збільшенню кількості біогенних альдегідів, а також, маючи високу реакційну здатність, він вступає у контакт із катехоламінами і серотоніном з утворенням тетрагідроізохололінів і карболінів.

Тривале вживання етанолу супроводжується пришвидшенням його метаболізму в клітинах печінки. В результаті підвищується споживання кис-

ню гепатоцитами, однак печінковий кровотік не змінюється. Виникає аноксія, некрози, розростання сполучної тканини.

Інгібування активності НАДН-дегідрогенази, викликане збільшенням вмісту етанолу й ацетальдегіду, супроводжується суттєвим порушенням окисно-відновних процесів зі зменшенням утворення енергії і, за рахунок цього, активацією більшості клітинних функцій. Поряд з цим, зменшується використання кисню для окиснення цілого ряду субстратів у мітохондріях, а наявність надлишкового кисню стає причиною активації процесів ліпідної пероксидації [13, 21, 32].

Етанол відноситься до речовин із широким спектром дії на організм. Він порушує тканинний і клітинний метаболізм, викликає електролітні й мікроциркуляторні порушення, пригнічує систему імунітету, має токсичну та стресорну дію.

В основі політропної негативної дії етанолу лежить його мембранотоксичний ефект. На користь цього свідчить той факт, що мембранотоксичний ефект етанолу має універсальний характер для клітинних і субклітинних структур гепатоцитів, кардіоміоцитів, нейронів, еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів і інших клітин [11, 14, 27, 35].

Ступінь мембранотропного ефекту в різноманітних структурах зумовлений збільшенням пероксидазного окиснення ліпідів, яке веде до порушення білково-ліпідних взаємовідношень, що докорінно змінює структуру, фізіологічні властивості й функціонування мембран. Одночасно з фізичними змінами мембран змінюється активність ензимів, руйнуються білки, пригнічується окисне фосфорилування, порушується синтез білків.

До загальних морфологічних ознак дії етанолу відносять патологію цитоскелета клітинних елементів як мезенхімального, так і епітеліального походження, яка представлена акумуляцією проміжних філаментів і утворенням алкогольного гіаліну в печінці, а також жировою дистрофією паренхіматозних органів, мікроангіопатіями [3, 23, 34].

Відомо, що цитоскелет складається з 3 основних елементів: мікрофіламентів, мікротрубочок і проміжних філаментів, які відрізняються величиною діаметра і біохімічним складом. При алкогольній інтоксикації виявлена акумуляція мікрофіламентів не тільки в ендотеліоцитах, але й в альвеолярних макрофагах і подоцитах гломерулярного фільтру нирок. Накопичення проміжних філаментів у гепатоцитах призводить до утворення алкогольного гіаліну. При алкогольній мікроангіопатії передусім уражається цитоскелет. Мембранотоксичний механізм визначається прямою дією метаболітів етанолу на мікросудини. Слідом за uszkodженням цитоскелета ендотеліальних клітин йде плазморагія, фібриноїдний некроз стінки мікросудин, що завершується склерозом і гіаліно-

зом. Механізм фібропластичної трансформації при хронічній етаноловій інтоксикації складний. Його пов'язують із колагеностимулюючою дією етанолу, опосередкованою стимуляцією колагену та загибеллю клітин, зумовленою uszkodженням мембран клітин і накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів, а також викидом лімфокінінів і монокінінів у відповідь на сенсibiliзацію лімфоцитів антигеном алкогольного гіаліну. Мікроангіопатія, що розвивається при хронічній алкогольній інтоксикації, приводить до гіпоксії, яка, у свою чергу, веде до активації синтезу колагену фібробластиами [6, 12, 23, 27, 35].

Ряд дослідників вказує, що етанол має виражений вплив на ендокринні органи. Порушується секреція рилізінг-фактора, виникають зміни гормонопродуруючих клітин гіпофіза, уражаються біосимпатичні системи клітин периферичних ендокринних залоз. Під дією етанолу спочатку підвищується, а потім суттєво знижується вироблення катехоламінів. Алкоголь володіє тропністю відносно нейросекреторних клітин і здійснює вплив на кору надниркових залоз із подальшою атрофією клітин, зниженням їх маси за рахунок зменшення об'єму кори. Вважають, що гіпертрофія мозкового шару відображає його тривалу стимуляцію етанолом. Це призводить до її виснаження і недостатності функції у хворих із хронічною алкогольною інтоксикацією. Дія етанолу на секрецію кортикостероїдів може проявитись кушингоподібним синдромом [3, 17, 29, 30].

У результаті дії етанолу на щитоподібну залозу порушується процес синтезу міроксину, розвивається гіпотиреоз.

За даними багатьох досліджень, одними з перших у патологічний процес при дії етанолу втягуються система кровообігу і кровотворення. Уже на ранніх стадіях алкоголізму відмічаються порушення мікроциркуляції, периваскулярні зміни у вигляді вогнищ мікротромбозів і геморагій. У міру прогресування алкогольної інтоксикації виникає сладж-феномен, зменшення швидкості кровообігу призводить до розвитку тяжкої гіпоксії, ураження внутрішніх органів [19, 24, 30].

Алкогольна інтоксикація часто ускладнюється крововиливами в мозок, у шкірні покриви, капілярними кровотечами зі слизових оболонок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, призводячи до розвитку геморагій, а також тромбоемболічних явищ.

Хронічна алкоголізація призводить до порушень зсідання крові у вигляді підсилення антитромбінової активності, підвищення стійкості до антигепаринових субстанцій [10, 12, 20].

При хронічній алкогольній інтоксикації спостерігається також порушення статевої функції, знижується лібідо, з'являється імпотенція і безпліддя.

Це пояснюється безпосереднім впливом етанолу на яєчка, гіпоталамус, гіпофіз. При тривалому вживанні етанолу розвивається гіпогонадізм, ознаки гінекомастії, атрофічні процеси в тестикулярній тканині з подальшим порушенням сперматогенезу.

Незважаючи на велику кількість клінічних й імунологічних досліджень хронічної етанолової інтоксикації, морфологічні роботи поодинокі й не розкривають увесь спектр змін у чоловічій і жіночій репродуктивних системах [4, 6, 18, 33].

Результати аналізу літератури, який приведено вище, дозволяє говорити про те, що хронічна алкогольна інтоксикація негативно впливає практично на усі органи і системи людини та експериментальних тварин. Володіючи потужною мембранотропною дією, етанол і його метаболіти призводять до різкого підвищення проникності мікроциркуляторного русла, виражених порушень білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, 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, причо-

му їх тяжкість не завжди корелює зі стадією хронічного алкоголізму.

Разом з тим, виявивши в літературі морфологічне обґрунтування різних форм алкогольної хвороби, ми зіткнулись із фактом відсутності комплексного морфологічного обґрунтування змін органів репродуктивної системи при хронічній етаноловій інтоксикації. Поодинокі роботи, присвячені репродуктивній функції при хронічній етаноловій інтоксикації, не можуть скласти повної уяви про морфологічні та патофізіологічні процеси, що відбуваються в органах репродуктивної системи в умовах хронічної алкогольної інтоксикації.

### ВИСНОВКИ

За останні роки суттєво розширились знання про патологічний вплив хронічної алкогольної інтоксикації на органи і системи організму. Ряд дослідників повідомляє, що алкоголь є одним із головних чинників чоловічого і жіночого безпліддя. Проте відсутнє комплексне морфологічне і патофізіологічне обґрунтування змін органів чоловічої і жіночої репродуктивної системи, що потребує подальшого детального вивчення.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афанасьев В. В. Алкогольный абстинентный синдром / В. В. Афанасьев. – СПб. : «Интермедика», 2002. – 346 с.

2. Бонитенко Е. Ю. Современные направления фармакотерапии острой алкогольной интоксикации / Е. Ю. Бонитенко, С. А. Куценко // Токсикологический вестник. – 2004. – № 4. – С. 2–10.

3. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Ю. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко [и др.]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. – 224 с.

4. Бородкина Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков, В. В. Ковтун // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 75–79.

5. Высокогорский В. Е. Характеристика обмена глутатиона при алкогольном абстинентном синдроме / В. Е. Высокогорский, Е. С. Ефременко, И. Е. Грицаев // Наркология. – 2006. – № 8. – С. 59–61.

6. Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Л. И. Малыгина, С. Ш. Рогова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 27. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 67–69.

7. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) / В. Б. Долго-Сабуров, А. Н. Петров, Д. С. Лисицкий, В. А. Беляев // Биомедицинский журнал «Medline.ru». – 2011. – Т. 12. – С. 1423–1436.

8. Лелевич С. В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома /

С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – С. 29–33.

9. Маевская М. В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М. В. Маевская, М. А. Морозова, В. Т. Ивашкин // Российский 125 журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21. – С. 4–10.

10. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени / И. Г. Никитин, И. Е. Байкова, В. М. Волынкина [и др.] // РЖГГК. – 2009. – № 1. – С. 53–58.

11. Николаенко В. Н. Количественная характеристика потребления этанола при развитии разных типов течения алкогольной болезни / В. Н. Николаенко // Наркология. – 2002. – № 12. – С. 8–10.

12. Остапенко Ю. Н. Отравления алкоголем и суррогатами. Диагностика и неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе / Ю. Н. Остапенко, Е. В. Елькис // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82 (№1). – С. 18–24.

13. Оксидативный статус, содержание цитрата и активность аконитатгидратазы в тканях крыс при хронической алкогольной интоксикации / Т. Н. Попова, А. В. Семенихина, О. А. Сафонова [и др.] // Наркология. – 2008. – № 5. – С. 34–37.

14. Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, В. Р. Агаронов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 2. – С. 70–79.

15. Биохимия и алкоголизм (II): биохимические показатели при тяжелом алкогольном синдроме / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, Р. Р. Ахметов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 3. – С. 69–78.

16. Состояние холинэргической системы и активность холинэстеразы как биохимический маркер поражения печени при острой интоксикации алкоголем / А. В. Саватеев, К. Н. Комяк, В. В. Афанасьев [и др.] // 1-й Съезд токсикологов России : тез. докл. – М., 1998. – С. 204.
17. Савельев Д. В. Сравнительная характеристика синдрома отмены у больных алкоголизмом в г. Москве в 1965, 1985, 2005 гг. / Д. В. Савельев, Е. М. Новиков, А. Н. Булатников // Вопросы наркологии. – 2007. – № 3. – С. 33–43.
18. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных алкогольным стеатогепатитом / Л. П. Фамзова, Н. А. Власова, Т. И. Веревкина, Э. Г. Габдрахимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 73–75.
19. Heilig M. A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence / M. Heilig, G. F. Koob // Trends Neurosci. – 2007. – No. 30. – P. 399–406.
20. Chu K. Dependence-induced increases in ethanol self-administration in mice are blocked by the CRF1 receptor antagonist antalarmin and by CRF1 receptor knockout / K. Chu, G. F. Koob // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2007. – No. 86. – P. 813–821.
21. Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure / L. E. O'Dell, A. J. Roberts, R. T. Smith, G. F. Koob // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2004. – No. 28. – P. 1676–1682.
22. Roberts A. J. Excessive ethanol drinking following a history of dependence: animal model of allostasis / A. J. Roberts, C. J. Heyser, M. Cole // Neuropsychopharmacology. – 2000. – No. 22. – P. 581–594.
23. Chu K. Dependence-induced increases in ethanol self-administration in mice are blocked by the CRF1 receptor antagonist antalarmin and by CRF1 receptor knockout / K. Chu, G. F. Koob, M. Cole // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2007. – Vol. 86. – P. 813–821.
24. Ciccocioppo R. Reinstatement of ethanol-seeking behavior by drug cues following single versus multiple ethanol intoxication in the rat: effects of naltrexone / R. Ciccocioppo, D. Lin // Psychopharmacology (Berl). – 2003. – No. 160. – P. 208–215.
25. Liu X. Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking: exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotropin-releasing factor and opioid mechanisms / X. Liu, F. Weiss // J. Neurosci. – 2002. – No. 15. – P. 7856–7861.
26. Becker H. C. Increased ethanol drinking after repeated chronic ethanol exposure and withdrawal experience in C57BL/6 mice / H. C. Becker, M. F. Lopez // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2004. – no. 28. – P. 1829–1838.
27. Finn D. A. Increased drinking during withdrawal from intermittent ethanol exposure is blocked by the CRF receptor antagonist D-Phe-CRF(12-41) / D. A. Finn, C. Snelling // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2007. – No. 31. – P. 939–949.
28. Rimondini R. A temporal threshold for induction of persistent alcohol preference: behavioral evidence in a rat model of intermittent intoxication / R. Rimondini, W. Sommer // J. Stud. Alcohol. – 2003. – No. 64. – P. 445–449.
29. Tabakoff B. Animal models in alcohol research / B. Tabakoff, P. L. Hoffman // Alcohol. Res. Health. – 2000. – No. 24. – P. 77–84.
30. Comparison of alcohol-preferring and nonpreferring selectively bred rat lines. II. Operant self-administration in a continuous-access situation / F. J. Files, H. H. Samson, C. E. Denning, S. Marvin // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1998. – No. 22. – P. 2147–2158.
31. Olive M. F. Pharmacotherapies for alcoholism: the old and the new / M. F. Olive // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2010. – No. 9. – P. 2–4.
32. Le A. Neurobiology of relapse to alcohol in rats / A. Le, Y. Shaham // Pharmacol. Ther. – 2002. – No. 94. – P. 137–156.
33. Characterization of the ethanol-deprivation effect in substrains of C57BL/6 mice / R. T. Khisti, J. Wolstenholme, K. L. Shelton, M. F. Miles // Alcohol. – 2006. – No. 40. – P. 119–126.
34. Rodd Z. A. Effects of concurrent access to multiple ethanol concentrations and repeated deprivations on alcohol intake of high-alcohol-drinking (HAD) rats / Z. A. Rodd, R. L. Bell, K. A. Kuc // Addict. Biol. – 2009. – No. 14. – P. 152–164.
35. See R. E. Neural substrates of conditioned-cued relapse to drug-seeking behavior / R. E. See // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2002. – No. 71. – P. 517–529.

## REFERENCES

1. Afanasev VV. Alcohol withdrawal syndrome. [Алкогольный абстинентный синдром] Saint-Petersburg: Intermedica; 2002. Russian.
2. Bonitenko EU, Kucenko SA. [Modern directions of pharmacotherapy of acute alcohol intoxication]. Toksykologicheskyy vestnyk. 2004;4: 2-10. Russian.
3. Bonitenko UU, Livanov GA, Bonitenko EU. Acute poisoning with ethanol and its surrogates. [Острые отравления этанолом и его суррогатами] Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2005. Russian.
4. Borodkina LE, Tyurenkov IN, Kovtun VV. [Chronic alcoholism and the GABAergic system]. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2002;3: 75-9. Russian.
5. Vysokogorskiy VE, Efremenko ES, Gricev IE. [Characteristics of glutathione metabolism in alcohol withdrawal syndrome]. Narkologiya. 2006;8: 59-61. Russian.
6. Geyvandova NI, Yagoda AV, Malyhina LI, Rogova SS. [Serum phospholipids and mechanisms of damage in alcoholic liver disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006;1: 67-9. Russian.
7. Dolgo-Saburov VB, Petrov AN, Lisickiy DS, Belyayev VA. [Central neurochemical effects of acute and chronic exposure to ethanol. Mechanisms of Tolerance and Addiction (Literature Review)]. Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru. 2011;12: 1423-36. Russian.
8. Lelevich SV, Doroshenko EM. [The state of neurotransmitter systems in some parts of the rat brain in the dynamics of alcoholic post-intoxication syndrome]. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2011;2: 29-3. Russian.
9. Mayevskaya MV, Morozova MA, Ivashkin VT. [Algorithm for the management of patients with alcoholic

- liver disease]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011;3: 4-10. Russian.
10. Nikitin IG, Baykova IE, Volynkina VM. [Experience of using glycyrrhizic acid in the treatment of patients with alcoholic liver disease]. *RZhGGK*. 2009;1: 53-8. Russian.
11. Nikolayenko VN. [Quantitative characteristics of ethanol consumption in the development of different types of alcoholic disease]. *Narkologiya*. 2002;12: 8-10. Russian.
12. Ostapenko UN, Elkis EV. [Poisoning with alcohol and surrogates. Diagnostics and emergency medical care at the prehospital stage]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;1: 18-24. Russian.
13. Popova TN, Semeniagina AV, Safonova OA. [Oxidative status, citrate content and aconitate hydratase activity in the tissues of rats with chronic alcohol intoxication]. *Narkologiya*. 2008;5: 34-7.127. Russian.
14. Roslyy IM, Abramov SV, Agaronov VR. [Biochemistry and alcoholism (1): metabolic processes in alcoholism]. *Voprosy narkologii*. 2004;2: 70-9. Russian.
15. Roslyy IM, Abramov SV, Ahmetov RR. [Biochemistry and alcoholism (II): biochemical parameters in severe alcoholic syndrome]. *Voprosy narkologii*. 2004;3: 69-78. Russian.
16. Savateev AV, Komyak KN, Afanasev VV. [The state of the cholinergic system and cholinesterase activity as a biochemical marker of liver damage in acute alcohol intoxication]. 1-y syezd toksikologov Rossii. *Tes. Dokl.* 1998;204. Russian.
17. Savelev DV, Novikov EM, Bulatnikov AN. [Comparative characteristics of the withdrawal syndrome in patients with alcoholism in Moscow in 1965, 1985, 2005]. *Voprosy narkologii*. 2007;3: 33-43. Russian.
18. Famzova LP, Vlasova NA, Verevkin TI, Gabrahimova EG. [The state of the system of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with alcoholic steatohepatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2006;1: 73-5. Russian.
19. Heilig M, Koob GF. A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. *Trends Neurosci*. 2007;30: 399-406.
20. Chu K, Koob GF. Dependence-induced increases in ethanol self-administration in mice are blocked by the CRF1 receptor antagonist antalarmin and by CRF1 receptor knockout. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86: 813-21.
21. O'Dell LE, Roberts AJ, Smith RT, Koob GF. Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28: 1676-82.
22. Roberts AJ, Heyser CJ, Cole M. Excessive ethanol drinking following a history of dependence: animal model of allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22: 581-94.
23. Chu K, Koob GF, Cole M. Dependence-induced increases in ethanol self-administration in mice are blocked by the CRF1 receptor antagonist antalarmin and by CRF1 receptor knockout. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86: 813-21.
23. Ciccocioppo R, Lin D. Reinstatement of ethanol-seeking behavior by drug cues following single versus multiple ethanol intoxication in the rat: effects of naltrexone. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;160: 208-15.
24. Liu X, Weiss F. Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking: exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotropin-releasing factor and opioid mechanisms. *J Neurosci*. 2002;15: 7856-61.
25. Becker HC, Lopez MF. Increased ethanol drinking after repeated chronic ethanol exposure and withdrawal experience in C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28: 1829-38.
26. Finn DA, Snelling C. et al. Increased drinking during withdrawal from intermittent ethanol exposure is blocked by the CRF receptor antagonist D-Phe-CRF(12-41). *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31: 939-49.
27. Rimondini R, Sommer W. A temporal threshold for induction of persistent alcohol preference: behavioral evidence in a rat model of intermittent intoxication. *J Stud Alcohol*. 2003;64: 445-9.
28. Tabakoff B, Hoffman PL. Animal models in alcohol research. *Alcohol Res Health*. 2000;24: 77-84.
29. Files FJ, Samson HH, Denning CE, Marvin S. Comparison of alcohol-preferring and nonpreferring selectively bred rat lines. II. Operant self-administration in a continuous-access situation. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22: 2147-58.
30. Olive MF. Pharmacotherapies for alcoholism: the old and the new. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9: 2-4.
31. Le A, Shaham Y. Neurobiology of relapse to alcohol in rats. *Pharmacol Ther*. 2002;94: 137-56.
32. Khisti RT, Wolstenholme J, Shelton KL, Miles MF. Characterization of the ethanol-deprivation effect in substrains of C57BL/6 mice. *Alcohol*. 2006;40: 119-26.
33. Rodd ZA, Bell RL, Kuc KA. Effects of concurrent access to multiple ethanol concentrations and repeated deprivations on alcohol intake of high-alcohol-drinking (HAD) rats. *Addict Biol*. 2009;14: 152-64.
34. See RE. Neural substrates of conditioned-cued relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71: 517-29.

Отримано 01.09.20