

О.А. Черкас
Д.Г. Марченко

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Надійшла: 14.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.15-22>

УДК 611.018.63:547.262:616.127-091.8

ЕТАНОЛ-ЗАЛЕЖНА ІНДУКЦІЯ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН МІОКАРДА

Cherkas O.A.  ✉, Marchenko D.G.  ✉ Ethanol-dependent induction of ultrastructural changes in the myocardium.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Since its inception, alcohol has been used throughout society, for rituals, worship, and because of its therapeutic, antibacterial, and analgesic properties. In moderation, alcohol consumption is generally considered clinically beneficial. On the other hand, it was recognized that excessive alcohol consumption by both men and women, especially during pregnancy or breastfeeding, has many negative consequences. Alcohol is a teratogenic factor, the prenatal effect of which can adversely affect the fetus, and with chronic use can lead to many diseases of the cardiovascular system. Global trends in increasing alcohol consumption by women of childbearing age are linked to economic development, changing gender roles, increasing access to alcohol, societal pressures, and social acceptance of alcohol use. As the rate of alcohol-related heart abnormalities is higher than previously thought, it is becoming increasingly important to understand the mechanisms behind them. **Objective:** to investigate the qualitative changes of heart tissue and the mechanisms of their occurrence, which are due to the prenatal and postnatal effects of ethanol, as well as to establish the relationship between alcohol consumption during pregnancy and the occurrence of FASD in the offspring, by means of a bibliographic analysis of the literature. **Methods.** Bibliographic analysis is based on published foreign articles, books, teaching aids, monographs, abstracts of dissertations. The search period of coverage is from 2012 to 2022, but the review includes some data from earlier publications, since these literary sources have significant scientific value. **Results.** Analysis of literary sources made it possible to form a clear idea of the macro-, micro- and ultrastructural changes in the myocardium, which are observed in offspring born to alcoholized mothers. It was investigated that the prenatal effect of ethanol induces significant changes in the relative weight of the heart, wall thickness of the left ventricle and the size of cardiomyocytes. Chronic ethanol use induces myocytolysis, apoptosis and necrosis of cardiac cells with renewal mechanisms leading to hypertrophy and interstitial fibrosis. The constant influence of alcohol leads to dysfunction of sarcomeres and changes in the composition of cell membranes, receptors, ion channels, intracellular transitional Ca²⁺ processes and structural proteins. Heart remodeling is a compensatory mechanism for the above disorders in response to various aggressive factors. **Conclusion.** The alarmingly increasing incidence and prevalence of fetal alcohol syndrome is a public health problem that requires strategic and timely action for both pregnant women and women of reproductive age who consume alcohol and their offspring who may be at risk. Prevention initiatives to reduce alcohol consumption before and during pregnancy should be undertaken worldwide.

Key words: myocardium, alcohol, ethanol, cardiomyocyte, apoptosis, fibrosis, fetal alcohol syndrome, alcoholic cardiomyopathy.

Citation:

Cherkas OA, Marchenko DG. [Ethanol-dependent induction of ultrastructural changes in the myocardium]. *Morphologia*. 2022;16(3):15-22. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.15-22>

 Cherkas O.A. 0000-0001-5422-0189

 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613

✉ helga.cherkas@gmail.com, dasha19862305@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Вживання алкоголю збільшується загрозливими темпами серед жінок у всьому світі, особливо серед жінок дітородного віку (15–49 років) та вагітних [1-4]. Споживання алкоголю зросло за показниками поширеності тих, хто вживає

алкоголь, за обсягом і частотою вживання алкоголю серед тих, хто п'є, а також за зниженням віку початку вживання алкоголю [3-5]. Хоча глобальна оцінка вживання алкоголю вагітними жінками під час пандемії ще не проведена, є певні докази того, що пандемія COVID-19 була

пов'язана зі збільшенням споживання алкоголю жінками дітородного віку в деяких країнах [6-8]. Більш високий, ніж зазвичай, рівень вживання алкоголю в поєднанні з незапланованою вагітністю створює ризик для багатьох вагітностей підвищеного ризику впливу алкоголю, а отже, багатьох немовлят – ризику заподіяння шкоди [9]. Зміни щодо вживання психоактивних речовин під час пандемії можуть бути опосередковані станом психічного здоров'я; наприклад, психологічний дистрес вагітних жінок у Сполучених Штатах передбачав кількість речовин, які вони вживали [10], тоді як канадське дослідження не виявило такої асоціації [11].

На основі даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) від 2018, глобальне споживання алкоголю на душу населення серед жінок дітородного віку становило 2,3 л. Країни з високим рівнем доходу повідомили про найбільший показник (4,5 л), за ними йдуть країни з рівнем доходу вище середнього (2,7 л), нижчим середнім рівнем доходу (1,5 л) і з низьким рівнем доходу (1,2 л). (20) Крім того, п'ять країн з найвищою поширеністю вживання алкоголю серед вагітних жінок були в Європейському регіоні: Ірландія (60,4%), Білорусь (46,6%), Данія (45,8%), Велика Британія (41,3%) та Росія (36,5%). Лише серед цих п'яти країн щорічно реєструється 902 180 пологів з внутрішньоутробним вживанням алкоголю в анамнезі, 69 395 з яких мають FASD [12].

Мета і методи дослідження: дослідити якісні зміни серцевої тканини та механізми їх виникнення, які зумовлені пренатальною, постнатальною дією етанолу, а також провести зв'язок між вживанням алкоголю під час вагітності та виникненням фетального алкогольного синдрому у потомства, шляхом бібліографічного аналізу літератури.

Результати та їх обговорення

Алкоголь є тератогеном, який легко може проникати через плаценту, що призводить до пошкодження плода, що розвивається. Дослідження, як на лабораторних тваринах, так і клінічні, продемонстрували, що етанол дифундує через плаценту і швидко розподіляється, накопичуючись в навколоплідних водах. Негативний ефект посилюється при заковтуванні плодом амніотичної рідини, яка містить виведені нирками плода ксенобіотики. Алкоголь має пролонговану дію через накопичення в амніотичних водах. Це призводить до зниження концентрації метаболічних ферментів та елімінації, що веде до пошкодження плода [13].

Виявлення ряду несприятливих наслідків пренатального впливу алкоголю все ще залишається актуальною сферою серед науковців. Вплив алкоголю на плід є встановленим фактором ризику ряду несприятливих наслідків, включаючи мертвонародженість [14], спонтанні аборт

ти [15], передчасні пологи [16,17,18], затримку внутрішньоутробного розвитку [19], низьку масу тіла при народженні [20] та FASD [21].

FASD зазвичай виявляється у дітей, народжених жінками, які страждають від хронічного алкоголізму. Однак зв'язок «хронічного алкоголіка» із захворюваністю на FASD була нечітко визначена. Припускають, що високі рівні етанолу, навіть тимчасові, на критичній стадії ембріонального розвитку можуть бути більш шкідливими, ніж вся тривалість інтоксикації матері [22].

В даний час відомо, що алкоголь є тератогенним для всіх систем органів плода, що розвивається [23], зокрема для нервової системи. Деякі з механізмів порушення включають підвищений окислювальний стрес для центральної нервової системи, порушення ангиогенезу та нейрогенезу, що виникає під час внутрішньоутробного розвитку мозку, посилення загибелі клітин у різних структурах мозку, а також порушення ендокринної системи, експресії генів та синтезу простагландинів. Пренатальний вплив алкоголю порушує амінокислотний гомеостаз і викликає збудливу нейротоксичність, підвищуючи рівень таурину як нейропротекторну відповідь [24, 25]. Зменшення загального об'єму мозку у осіб, які зазнали впливу, що можна спостерігати при народженні та пізніше в житті. Зокрема, може бути знижений вміст сірої та білої речовини в головному мозку і мозочку, а також в структурах мозку, включаючи мигдалину, гіпокамп, таламус і бліду оболонку [26].

Під час пренатального розвитку плода алкоголь впливає на декілька метаболічних шляхів, частково через зміну активності ДНК-метилтрансфераз (Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3a і Dnmt3b), які формують глобальну епігенетику розвитку плода [27]. В результаті, експресія ключових генів дерегулюється, наприклад, інсуліноподібні фактори росту 1 і 2 [28], гліальний фібрилярний кислий білок в астроцитах і серин/треонін протеїнкіназа GSK3 β [29]. Крім того, метаболізм етанолу підвищує вироблення активних форм кисню, які зменшують здатність ендогенних антиоксидантних механізмів, що сприяє окисному стресу та нейрозапальним процесам. Збільшення активних форм кисню змінює білкові структури та мітохондріальне дихання, що призводить до клітинного апоптозу [30, 31]. Попередні дослідження показали, що аутофагія також може бути частиною кардіотоксичності етанолу. Відомо, що протеїнкіназа, активована аденозинмонофосфатом, одна з центральних датчиків клітинної енергії та регуляторів глікози та ліпідів метаболізму, але також може викликати аутофагію [32].

Вплив алкоголю під час ембріонального розвитку може пошкодити клітини нервового гребня, попередників вегетативної нервової системи. Відомо, що порушення серцевої іннервації приз-

водять до серцевих захворювань, аритмій і є причетними до синдрому раптової дитячої смерті. Діти, які піддалися впливу алкоголю внутрішньоутробно, мають аномальні реакції на частоту серцевих скорочень на тестування з нахилом столу, що свідчить про дисфункцію вегетативного контролю серця. Це було підтверджено в експерименті Steven Conlon. Перепелині яйця інкубували при 38°C у зволоженому інкубаторі. У яйця вводили об'єм етанолу, еквівалентний одному заповню на початку першого триместру, що призводить до фенотипів розладу алкогольного спектру плода. Було продемонстровано, що пренатальний вплив алкоголю спричинив розщеплення головного нерва у ембріонів, який іннервує серце, навіть у тих, у кого структурно нормальне серце. Зміни структурної іннервації можуть мати значні клінічні ефекти, включаючи зміни серцевої функції, розвиток аритмій та зміни вегетативної реакції [33].

Зміни, викликані вживанням великої кількості алкоголю, також вивчалися з точки зору гістології. Еммануель Рубін проаналізував біопсії м'язів у осіб, які раніше не пили, і протягом одного місяця перебували на збалансованій дієті з великим споживанням алкоголю [34]. Хоча за допомогою звичайної мікроскопії не було виявлено суттєвих змін, під час використання електронної мікроскопії науковець виявив внутрішньоклітинне набухання, накопичення глікогену та ліпідів, а також зміни в структурі саркоплазматичного ретикулула та мітохондрій. При гістологічному дослідженні виявлено фіброз різного ступеня, плямисті ділянки ендокардіального фіброеластозу, інтрамуральні згустки крові та вогнищеві скупчення набряклих клітин як в епікарді, так і в ендокарді. Крім того, були значні варіації розміру міофібрил, і вони показали відносне зменшення кількості смугастості, на додаток до набряку, вакуолізації та гіалінізації. Клітинні ядра були більшими за норму, морфологічно їх важко визначити, і вони іноді виявляли гіперпигментацію. Автори підкреслили наявність великого внутрішньоклітинного накопичення нейтральних ліпідів, головним чином у вигляді дрібних цитоплазматичних крапель [34-35].

У подальших дослідженнях з використанням електронної мікроскопії дослідники виявили гістологічні ознаки, які можна було б накласти на ті, що були виявлені в серцях, які перенесли гіпоксію або ішемію. Як і саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії були набрякли або був присутній набряк, зі змінами гребеня та внутрішньомітохондріальними включеннями, що вказують на дегенеративні процеси. Більше того, міофібрили демонстрували прогресивно спотворену структуру, в результаті чого утворилася однорідна маса [36].

Алкогольна кардіоміопатія (АКМП) є найбільш розповсюдженою формою пошкодження

серця, викликаного етанолом. Дана патологія викликає прогресуюче зниження скоротливої функції міокарда і дилатацію камер серця, що призводить до серцевої недостатності (СН) та аритмії. АКМП є наслідком надмірного вживання алкоголю протягом тривалого періоду часу і часто супроводжується порушенням скоротливої здатності та функціональних показників роботи серця, таких як артеріальний тиск, серцевий викид та інші. Етанол спричинює апоптоз і некроз кардіоміоцитів (КМЦ), при цьому механізми відновлення серцевої тканини включають у себе гіпертрофію та інтерстиційний фіброз. Хронічна дія алкоголю направлена на порушення функції саркомера та зміни у складі клітинних мембран, рецепторів, іонних каналів, внутрішньоклітинних перехідних Ca²⁺ процесів і структурних білків [37,38].

Ремоделювання серця є компенсаторним механізмом вищенаведених порушень у відповідь на різні агресивні чинники. КМЦ відносно стійкі до токсичної дії етанолу завдяки даному механізму, що здатний мінімізувати або відновлювати пошкодження клітин, спричинене етанолом [37,38]. Структурно гіпертрофія міоцитів спостерігається на ранніх стадіях. Поступово розвивається міоцитоліз, порушуючи скоротливу систему саркомерів. У шлуночках спостерігається гіпертрофія стінок і компенсаторне розширення. Серцевий викид прогресивно знижується в залежності від загальної дози випитого алкоголю за весь період життя [39].

Макроскопічні зміни характеризуються розширенням усіх порожнин серця при нерівномірній гіпертрофії міокарда. Дилатація прогресує на фоні посилення СН. Візуально присутнє масивне субепікардіальне скупчення жирової тканини. Дана жирова дистрофія може надавати міокарду жовтуватий відтінок. Важливим є те, що вінцеві артерії зазвичай є інтактними або з помірним атеросклеротичним ураженням. Після апоптозу або некрозу міоцитів серце намагається відновити пошкоджені тканини, але регенеративна здатність серця стає низькою внаслідок агресивного пошкодження етанолом і розвиває неефективні механізми відновлення, такі як прогресуючий фіброз та компенсаторну гіпертрофію волокон і ядер решти міоцитів [37-39].

Фактично, сам етанол зменшує здатність до регенерації міоцитів і посилює фіброгенний процес. Субендокардіальний та інтерстиціальний фіброз прогресуюче з'являються в зазвичай на запущених стадіях [40,41]. Більше 30% шлуночкової фракції міоцитів може бути замінено фіброзною тканиною, таким чином зменшуючи еластичність і скоротливу здатність серця [41,42].

Гістологічні прояви АКМП включають вакуолізацію та дрібнокрапельну жирову дистрофію саркоплазми більшості КМЦ. Також відзначається позаклітинне ожиріння у стромі міокарда

і навколо інтрамуральних судин. Спостерігається поєднання гіпертрофії та атрофії КМЦ. Вміст ліпофусцину підвищений, зерна пігменту розповсюджуються від полюсів по всій саркоплазмі. В міокарді можуть зустрічатись невеликі округлі клітинні скупчення, сформовані як реакція на пошкодження. Міофібрили розміщені хаотично. Додатковими ознаками є зміна форми ядер КМЦ, навколо яких з'являється прозора перинуклеарна зона, різка дилатація повнокровних судин, збільшення простору між КМЦ і капілярами. Нерідко спостерігається потовщення окремих ділянок ендокарду за типом фіброеластозу, виражений інтерстиційний та периваскулярний фіброз усього міокарда. При АКМП сполучна тканина локалізується переважно у внутрішній третині міокарда. Деякі автори відмічають наявність вогнищевої лімфогістіоцитарної інфільтрації міокарда з примісю плазматичних клітин і еозинофілів, а також ознаки алергічного ураження судин [42].

Електронна мікроскопія дозволяє зафіксувати порушення орієнтації і лізис міофібрил, гіперплазію апарата Гольджі, кістозне розширення саркоплазматичного ретикулума і Т-системи, ознаки некрозу деяких КМЦ, появу крупних вакуоль, які містять глікоген і залишки зруйнованих органел. Вражає реорганізація мітохондрій – органел-мішеней етанолу. На ранніх стадіях відбувається просторова реорганізація мітохондріального ретикулуму: міжмітохондріальні контакти зникають і мітохондрії утворюють окремі кластери, рівномірно розподілені за міоцитами. На пізніх стадіях відбуваються незворотні деструктивні зміни ультраструктури мітохондрій – з'являються гігантські, розділені мембраною органели. Усередині мітохондрій накопичуються безліч ліпофусцинових гранул, формуються міжмітохондріальні контакти, утворені з'єднанням зовнішніх і внутрішніх мембран сусідніх клітин. Загалом, популяції мітохондрій у КМЦ властива гетерогенність [42-43].

При гістохімічних дослідженнях відзначається скупчення нейтральних ліпідів у м'язових волокнах. Вміст дегідрогеназ та оксидаз зменшений.

Алкоголь може призвести до надлишкового утворення вільних радикалів і окисного стресу через щонайменше три механізми: метаболізм етанолу до ацетальдегіду та етилових ефірів; вплив на антиоксидантні білки та ферменти; і активація або зміна нейрогормональних систем, таких як симпатична нервова система або ренін-ангіотензин-альдостеронова система [43]. Серцеві міоцити є збудливими клітинами зі складними сигнальними структурами, що високочутливі до окисного стресу. З часом вживання алкоголю безпосередньо погіршує функцію міокарда, порушуючи гомеостаз кальцію, функцію мітохондрій, а також структуру та функцію скоротливих білків. Відбувається апоптоз і некроз міоцитів.

Існує низька швидкість регенерації після загибелі КМц, механізми відновлення включають гіпертрофію клітин, що залишилися. Однак знижені рівні міофібрилярних білків у поєднанні з експресією різних ізоформ міозину призводять до пригнічення скоротливої функції [44]. Іншим потенційним поясненням цього може бути те, що етанол зменшує специфічний клітинний вміст актину та міозину в серцевих міоцитах. Це зниження цитоскелетних і скорочувальних білків може безпосередньо сприяти морфологічним аномаліям і пригніченню функції шлуночків. Підвищений внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} в міоцитах вказує на потенційне перевантаження Ca^{2+} або підвищення регуляції сарколемальних Ca^{2+} каналів і схильність до розвитку кардіоміопатії. Зміни в кінцевому підсумку призводять до дилатації та збільшення маси лівого шлуночка, його витончення та дисфункції. Генетичні варіанти певних білків/ферментів, мінливість у харчуванні, етнічні та статеві відмінності також можуть впливати на виникнення АКМП [43-45].

Загалом, підвищення маркерів окисного стресу і апоптоз разом з мітохондріальною дисфункцією включає первинні процеси, причетні до етіології АКМП [46].

Вплив алкоголю на структуру мітохондрій серця було встановлено ранніми роботами, які продемонстрували, що алкоголь викликає збільшення мітохондрій та дегенерацію їх внутрішніх мембранних складок. Потенціал мітохондріальної мембрани або рання деполяризація мембрани використовується як індикатор мітохондріальної дисфункції. В дослідженнях науковців на етапі культивування КМЦ зі спирту мембранний потенціал був зменшений і відсоток деполяризованих мітохондрій було збільшено [47-49]. Зниження активності ферментів, вмісту білків у циклі трикарбонових кислот та електронно-транспортного ланцюга вказують на згубний вплив алкоголю на функції мітохондрій. Було показано, що алкоголь знижує індекс мітохондріального респіраторного контролю, що передбачає роз'єднання окислення фосфорильовання [50].

Нещодавно опубліковані дослідження підкреслюють негативний вплив алкоголю на мітохондрії та пов'язані з ним процеси у серці. Алкоголь зменшує мембрану мітохондрій, потенціал дихання та комплексну активність разом з індуцією пошкодження ДНК. Метаболізм алкоголю через вироблення ацетальдегіду також сприяє цим ефектам. В даний час провідна роль віддається не самому етанолу, а його метаболіту – ацетальдегіду. Основний механізм дії ацетальдегіду полягає у зв'язуванні його з каталітичними центрами ферментів та порушенні метаболізму клітин. Показано, що етанол пригнічує синтез білка в КМЦ тільки в летальних концентраціях, у той час як навіть низькі концентрації ацетальдегіду значно пригнічують його. Крім того, ацета-

льдегід опосередковано має позитивний хронотропний ефект на КМЦ. Скоріш за все він забезпечується за рахунок підвищення вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових волокон [51].

Молекула етанолу має невеликий розмір і є високореактивною, з великою кількістю клітинних мішеней. Крім того, етанол має широку дифузію через потенціал для розподілу через біологічні мембрани, досягаючи цілей не тільки в мембранних рецепторах і каналах, але також у внутрішньоклітинних частинках і в тому ж ядерному компартменті [52]. Це викликає різноманітні ефекти, оскільки етанол може впливати на понад 14 різних ділянок у міоциті [53]. Таким чином, етанол впливає на склад і проникність плазматичної мембрани, порушуючи механізми передачі сигналів і активуючи апоптоз, а також порушуючи активність Ca^{2+} -каналів L-типу. Структура цитоскелета міоцитів, комунікація каналів коннексину та десмосомні контакти зазнають впливу етанолу, що спричиняє структурну нестабільність клітини [54, 55].

Ацетальдегід і ацетат, що утворюються в результаті окисного метаболізму алкоголю, різними способами сприяють пошкодженню клітин і тканин. Ацетальдегід має здатність зв'язуватися з білками, такими як ферменти, мікросомальні білки та мікротрубочки. З іншого боку, більша частина ацетату, що утворюється в результаті метаболізму алкоголю, витікає з печінки в кров і в кінцевому підсумку метаболізується до CO_2 в клітинах серця, скелетних м'язів і мозку. Ацетат посилює приплив крові до печінки і пригнічує центральну нервову систему, а також впливає на різні метаболічні процеси. Було припущено, що при тривалому прийомі алкоголю мозок починає використовувати ацетат, а не глюкозу як джерело енергії, а накопичений ацетальдегід виявляє свою токсичну дію, пригнічуючи мітохондріальні реакції та функції [56].

Фактично, етанол та ацетальдегід є кардіотоксичними. Обидві молекули мають здатність знижувати структурний синтез білка і скоротливість серця, а також посилювати окислювальне та метаболічне пошкодження, що призводить до аутофагії [57]. У експериментальних дослідженнях ацетальдегід безпосередньо порушує скоротливу функцію серця, порушує зв'язок збудження і скорочення серця і сприяє окисному пошкодженню та перекисному окисненню ліпідів [58]. Ацетальдегід виробляється в серці в меншій

кількості, ніж у печінці, а системний ацетальдегід не досягає токсичних концентрацій для серця [59]. Крім того, ацетальдегід здатний взаємодіяти з білками і виробляти білкові агенти, які мають високу реакційну здатність і можуть викликати додаткові запальні та імунологічні ураження серця [60]. Таким чином, через свою багаторазову дію, ацетальдегід може впливати на патогенез АКМП на додаток до самого ефекту етанолу.

Висновки

Згубний вплив алкоголю на плід, що призводить до хронічної інвалідності, слід визнати та вирішувати як глобальну проблему громадського здоров'я. Зростання захворюваності та поширеності FASD із загрозливими темпами є проблемою громадського здоров'я, яка вимагає стратегічних та своєчасних заходів як для вагітних, так і для жінок репродуктивного віку, які вживають алкоголь, а також для їхніх нащадків, які можуть піддаватися ризику. Профілактичні ініціативи, спрямовані на скорочення вживання алкоголю до та під час вагітності, слід впроваджувати у всьому світі.

Необхідно визнати, що FASD не обмежується лише неблагополучними групами, а скоріше, що це може відбуватися в усьому суспільстві, незалежно від соціально-економічного статусу, освіти чи етнічної приналежності. Тому необхідно докладати зусиль для кращого інформування населення (дорослих жінок і чоловіків, дітей та підлітків) про ризики вживання алкоголю (особливо пияцтва та частого вживання алкоголю) під час вагітності.

Перспективи подальших розробок

Підводячи підсумок, можна сказати, що негативні наслідки впливу алкоголю на плід можна запобігти. Найефективнішим заходом є повне утримання від вживання будь-якого виду алкоголю протягом всієї вагітності та під час спроби завагітніти. Усі країни повинні впроваджувати ефективні та економічно ефективні варіанти політики щодо населення, які спрямовані на скорочення вживання алкоголю серед населення, що в кінцевому підсумку зменшить захворюваність на FASD та інші негативні наслідки для здоров'я дітей та їх матерів.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Slade T, Chapman C, Swift W, Keyes K, Tonks Z, Teesson M. Birth cohort trends in the global epidemiology of alcohol use and alcohol-

related harms in men and women: Systematic review and metaregression. *BMJ Open*. 2016;6:e011827.

2. Denny CH, Acero CS, Terplan M, Kim SY.

Trends in alcohol use among pregnant women in the USA. *Am. J. Prev. Med.* 2020;59:768–769.

3. Geels LM, Vink JM, van Beek JHDA, Bartel Willemsen, Gs M, Boomsma DI. Increases in alcohol consumption in women and elderly groups: Evidence from an epidemiological study. *BMC Public Health.* 2013;13: 207.

4. World Health Organization. *Global Status Report on Alcohol and Health.* World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.

5. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: A modelling study. *Lancet.* 2019;393:2493–2502.

6. NANOS Research. *COVID-19 and Increased Alcohol Consumption: Canadian Centre on Substance Use and Addiction. NANOS Poll Summary Report.* 2020;1(2):35

7. Naughton F, Ward E, Khondoker M, Belderson P, Marie Minihane A, Dainty J, Hanson S, Holland R, Brown T, Notley C. Health behaviour change during the UK COVID-19 lockdown: Findings from the first wave of the C-19 health behaviour and well-being daily tracker study. *Br. J. Health Psychol.* 2021;26:624–643.

8. Pollard MS, Tucker JS, Green JHD. Changes in adult alcohol use and consequences during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw.* 2020;3:e2022942.

9. Sher J. Fetal alcohol spectrum disorders: Preventing collateral damage from COVID-19. *Lancet Public Health.* 2020;5:e424.

10. Smith CL, Waters SF, Spellacy D, Burduli E, Brooks O, Carty CL, Ranjo S, McPherson S, Barbosa-Leiker C. Substance use and mental health in pregnant women during the COVID-19 pandemic. *J. Reprod. Infant Psychol.* 2021:1–14.

11. Kar P, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G, Bagshawe M, Lebel C. Alcohol and substance use in pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Drug Alcohol Depend.* 2021;225:108760.

12. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and fetal alcohol spectrum disorder. *Biochem. Cell Biol.* 2018;96:237–240.

13. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: Not just fetal urine anymore. *J. Perinatol.* 2005;25:341–348.

14. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am. J. Epidemiol.* 2002;155:305–312.

15. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson AM, Kolstad H, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am. J. Epidemiol.* 2004;160:661–667.

16. Albertsen K, Andersen AMN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159:155–161.

17. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology.* 2000;2:512–518.

18. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose–response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)—A systematic review and meta-analyses. *BJOG Int.J. Obstet. Gynaecol.* 2011;118:1411–1421.

19. Yang Q, Witkiewicz BB, Olney RS, Liu Y, Davis M, Khoury MJ, Correa A, Erickson JD. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. *Ann. Epidemiol.* 2001;11:497–503.

20. O’Callaghan FV, O’Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W. Maternal alcohol consumption during pregnancy and physical outcomes up to 5 years of age: A longitudinal study. *Early Hum. Dev.* 2003;71:137–148.

21. Stratton KR, Howe CJ, Battaglia FC. *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment.* National Academy Press: Washington, DC, USA. 1996.

22. Hannigan JH, Abel EL. Animal models of fetal alcohol syndrome. In *Alcohol, Pregnancy and the Developing Child.* Cambridge University Press. 1996:77–102.

23. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS, Bekmuradov D, Rehm J. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:978–987.

24. Jégou S, El Ghazi F, de Lendeu PK, Marret S, Laudenbach V, Uguen A, Marcorelles P, Roy V, Laquerrière A, Gonzalez BJ. Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. *Ann. Neurol.* 2012;72:952–960.

25. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed Embryos: Partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1995;19:378–386.

26. Vangipuram SD, Grever WE, Parker GC, Lyman WD. Ethanol increases fetal human neurosphere size and alters adhesion molecule gene expression. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008;32:339–347.

27. Pruett D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68:62–69.

28. Zhou FC, Zhao Q, Liu Y, Goodlett CR, Liang T, McClintick JN. Alteration of gene expression by alcohol exposure at early neurulation. *BMC Genomics.* 2011;12(1):124.

29. Vallés S, Pitarich J, Renau-Piqueras J,

- Guerri C. Ethanol exposure affects glial fibrillary acidic protein gene expression and transcription during rat brain development. *J Neurochem*. 2002;69(6):2484–2493.
30. Liesi P. Ethanol-exposed central neurons fail to migrate and undergo apoptosis. *J Neurosci Res*. 2020;48(5):439–448.
31. GÓMEZ-ROIG, Dolores M. Environmental exposure during pregnancy: influence on prenatal development and early life: a comprehensive review. *Fetal diagnosis and therapy*. 2021;48(4):245–257.
32. Kim AS, Miller EJ, Young LH. AMP-activated protein kinase: a core signalling pathway in the heart. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2009;196(1):37–53.
33. CONLON Steven. Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Cardiac Innervation. *Pediatrics*. 2021;3(147):368–369.
34. Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *N Engl J Med*. 1979;301:28–33.
35. GUZZO-MERELLO, Gonzalo. Alcoholic cardiomyopathy. *World journal of cardiology*. 2014;6(8):771.
36. Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbaeher DG, Burch GE. Alcoholic cardiomyopathy; an electron microscopic study. *Am Heart J*. 1965;69:766–779.
37. Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, Gomes FV, Leal I, Reis JP, Goff DC, Gonçalves A, Lima JAC. Association Between Alcohol Intake and Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;72:1452–1462.
38. Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Med*. 2010;11:884–892.
39. Li X, Nie Y, Lian H, Hu S. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Go Med*. 2018;97:e12259.
40. Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve*. 2004;30:689–707.
41. Guzzo-Merello G, Segovia J, Domínguez F, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, Avellana P, Millán I, Alonso-Pulpón L, García-Pavía P. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78–86
42. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572.
43. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017;38:219–241.
44. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, Sestito L, Antonelli M, d'Angelo C. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known. *Eur J Intern Med*. 2017;43:1–5.
45. DAY Ed RUDD, James HF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019;114(9):1670–1678.
46. Steiner, Jennifer L, Lang Charles H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2017;S1357272517301450–. doi:10.1016/j.biocel.2017.06.009
47. Laurent D, Mathew JE, Mitry M, Taft M, Force A, Edwards JG. Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: a potential contribution by mitochondrial topoisomerases. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(4):381–389. doi: 10.1093/alcalc/agu029. PubMed PMID: 24852753; PubMed Central PMCID: PMC4060737.
48. Wang Y, Li Z, Zhang Y, Yang W, Sun J, Shan L. Targeting Pin1 Protects Mouse Cardiomyocytes from High-Dose Alcohol-Induced Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4528906. doi: 10.1155/2016/4528906. PubMed PMID: 26697133; PubMed Central PMCID: PMC4678095.
49. Wang Y, Zhao J, Yang W, Bi Y, Chi J, Tian J. High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC-β/p66Shc in mouse primary cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456(2):656–61. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.012. PubMed PMID: 25499814.
50. Segel LD, Rendig SV, Choquet Y, Chacko K, Amsterdam EA, Mason DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovasc Res*. 1975;9(5):649–663. PubMed PMID: 127656.
51. Aberle N. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy. *Biol. Proced*. 2003; 5:1–12.
52. Oliveira G, Beezer AE, Hadgraft J, Lane ME. Alcohol enhanced permeation in model membranes. Part I. Thermodynamic and kinetic analyses of membrane permeation. *Int. J. Pharm*. 2010;393:61–67. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.03.062.
53. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12:576–587. doi: 10.1038/nrcardio.2015.91.
54. Noritake K, Aki T, Funakoshi T, Unuma K, Uemura K. Direct Exposure to Ethanol Disrupts Junctional Cell-Cell Contact and Hippo-YAP Signaling in HL-1 Murine Atrial Cardiomyocytes. *PLoS ONE*. 2015;10:e0136952. doi: 10.1371/journal.pone.0136952.
55. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2), 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
56. Agarwal DP. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol. Biol*. 2001;49:703–709.
57. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic

heart disease. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008;2:497–506.

58. Aberle NS, Ren J. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy. Biol. Proced. 2003;5:1–12.

59. Oba T, Maeno Y, Ishida K. Differential

contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac muscle dysfunction in alcoholic myopathy. Curr. Pharm Des. 2005;11:791–800.

60. Leibing E, Meyer T. Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. Herz. 2016;41:478–483.

Черкас О.А., Марченко Д.Г. Етанол-залежна індукція ультраструктурних змін міокарда.

РЕФЕРАТ. Актуальність. З моменту його появи алкоголь використовувався протягом усієї історії в суспільстві, для ритуалів, поклоніння, а також через його терапевтичні, антибактеріальні та знеболюючі властивості. У помірних кількостях споживання алкоголю, як правило, вважаються клінічно корисними. З іншого боку, було визнано, що надмірне вживання алкоголю як чоловіками, так і жінками, особливо під час вагітності чи грудного вигодовування, має досить багато негативних наслідків. Алкоголь є тераптогенним фактором, пренатальний вплив якого може негативно вплинути на плід, а при хронічному вживанні привести до багатьох захворювань серцево-судинної системи. Глобальні тенденції збільшення вживання алкоголю жінками дітородного віку пов'язані з економічним розвитком країн, зміною гендерних ролей, збільшенням доступності алкоголю, тиском з боку суспільства і соціальним схваленням його вживання. Оскільки частота серцевих аномалій, спричинених алкоголем, є вищою, ніж вважалося раніше, стає все більш важливим з'ясувати механізми, які стоять за ними. **Мета:** дослідити якісні зміни серцевої тканини та механізми їх виникнення, які зумовлені пренатальною, постнатальною дією етанолу, а також провести зв'язок між вживанням алкоголю під час вагітності та виникненням фетального алкогольного синдрому у потомства, шляхом бібліографічного аналізу літератури. **Методи.** Бібліографічний аналіз базується на опублікованих закордонних статтях, книгах, навчальних посібниках, монографіях, авторефератах дисертацій. Пошуковий період охоплення – з 2012 по 2022 роки, але до огляду включені деякі дані більш ранніх публікацій, оскільки ці літературні джерела мають вагомий науковий цінність. **Результати.** Аналіз літературних джерел дозволив сформулювати чітке уявлення про макро-, мікро- та ультраструктурні зміни міокарда, які спостерігаються у потомства, народженого від алкоголізованих матерів. Досліджено, що пренатальний вплив етанолу індуктує значні зміни відносної ваги серця, товщини стінки лівого шлуночка і розмірів кардіоміоцитів. Хронічне вживання етанолу індуктує міоцитоліз, апоптоз і некроз серцевих клітин з механізмами відновлення, що призводять до гіпертрофії та інтерстиціального фіброзу. Постійний вплив алкоголю призводить до порушення функції саркомерів та змін у складі клітинних мембран, рецепторів, іонних каналів, внутрішньоклітинних перехідних Ca^{2+} процесів і структурних білків. Ремодельовання серця є компенсаторним механізмом вищенаведених порушень у відповідь на різні агресивні чинники. **Підсумок.** Зростання захворюваності та поширеності фетального алкогольного синдрому із загрозливими темпами є проблемою громадського здоров'я, яка вимагає стратегічних та своєчасних заходів як для вагітних, так і для жінок репродуктивного віку, які вживають алкоголь, а також для їхніх нащадків, які можуть піддаватися ризику. Профілактичні ініціативи, спрямовані на скорочення вживання алкоголю до та під час вагітності, слід впроваджувати у всьому світі.

Ключові слова: міокард, алкоголь, етанол, кардіоміоцит, апоптоз, фіброз, фетальний алкогольний синдром, алкогольна кардіоміопатія.