

Изучение взаимосвязи между тяжестью течения алкогольной кардиомиопатии и уровнем потребления алкоголя у самцов и самок крыс на модели «бытового пьянства»

© Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Барчуков В. В., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Колик Л. Г., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Введение. Ранее на разработанной нами трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП) у беспородных белых крыс, воспроизводящей основные клинико-диагностические признаки этого заболевания, показано, что у крыс обоего пола в условиях постоянной 24/7 алкоголизации в течение 24 недель формируется АКМП. **Цель настоящего исследования** — сравнительная оценка особенностей формирования АКМП у самцов и самок крыс в зависимости от уровня потребления этанола в модельных экспериментах, имитирующих «бытовое пьянство», при периодической алкоголизации 24/2 в течение 24 недель. **Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах, рандомизированных на 4 группы: 1-я группа — контрольные крысы-самцы ($n = 18$), 2-я группа — контрольные крысы-самки ($n = 18$), 3-я группа — алкоголизованные крысы-самцы ($n = 39$) и 4-я группа — алкоголизованные крысы-самки ($n = 19$). Контрольные животные получали обычный рацион питания и свободный доступ к воде. Животные 3-й и 4-й групп еженедельно, в течение 24 недель, с 22:00 пятницы по 8:00 понедельника в качестве единственного источника жидкости получали 10 % раствор этанола при неограниченном доступе к стандартному корму, а в остальные дни обычный рацион. **Результаты.** У животных обоего пола через 24 недели от начала потребления раствора этанола формируется АКМП, о чем свидетельствует увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка сердца ($p = 0,0001$) и снижение его фракции выброса ($p = 0,0001$), при этом степень патологического ремоделирования миокарда более выражена у самок. Согласно кластерному анализу, по потреблению этанола (ПЭ) животные обоего пола подразделяются на 3 подгруппы: низкое, среднее и высокое ПЭ, однако у самцов превалирует подгруппа со средним ПЭ — 56 %, а у самок с высоким ПЭ — 47 % ($p = 0,0286$), подгруппа с низким ПЭ минимальна (16 %). При этом, если у самцов во всех подгруппах, начиная с 8-й недели алкоголизации, ПЭ динамически снижается, то у самок в подгруппах со средним и высоким ПЭ оно, начиная с 16-й недели, возрастает. Установлено, что степень ремоделирования левого желудочка сердца у самок с высоким и средним ПЭ почти в 2 раза выше, чем у самцов ($p < 0,05$). **Заключение.** В модельных экспериментах, имитирующих «бытовое пьянство», показано, что у самок интенсивность ремоделирования левого желудочка сердца значимо больше, чем у самцов, что, по-видимому, определяется выявленными зависимыми от пола разнонаправленными тенденциями в формировании алкогольного поведения, характеризующегося динамическим ростом потребления этанола у самок крыс по мере нарастания сроков алкоголизации.

Ключевые слова: крысы самцы и самки; алкогольная кардиомиопатия; эхокардиография; ремоделирование; потребление этанола; половые различия

Для цитирования:

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Барчуков В. В., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Колик Л. Г., Дурнев А. Д. Изучение взаимосвязи между тяжестью течения алкогольной кардиомиопатии и уровнем потребления алкоголя у самцов и самок крыс на модели «бытового пьянства». *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):82–93. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-82-93>

Поступила: 19.07.2023. **В доработанном виде:** 25.07.2023. **Принята к печати:** 15.08.2023. **Опубликована:** 30.09.2023.

Study of the relationship between the severity of alcoholic cardiomyopathy and the level of alcohol consumption in male and female rats in the model of “home drinking”

© Sergey A. Kryzhanovskii, Iosif B. Tsorin, Ekaterina O. Ionova, Vladimir V. Barchukov, Valeriy N. Stolyaruk, Marina B. Vititnova, Larisa G. Kolik, Andrey D. Durnev

FSBI "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. Background. Earlier, on the translational model of alcoholic cardiomyopathy (ACMP) developed by us in outbred white rats, which reproduces the main clinical diagnostic signs of this disease, it was shown that in rats of both sexes under conditions of constant 24/7 alcoholization for 24 weeks, ACMP is formed. **This study purpose** is a comparative assessment of the features of the ACM formation in male and female rats depending on the level of ethanol consumption in model experiments simulating “domestic drunkenness” with periodic alcoholization 24/2 for 24 weeks. **Materials and methods.** Experiments were performed on outbred white rats randomized into 4 groups: group 1 — control male rats ($n=18$), group 2 — control female rats ($n = 18$), group 3 — alcoholized male rats ($n = 39$) and group 4 — alcoholized female rats ($n = 19$). Control animals received a normal diet and free access to water. Animals of the 3rd and 4th groups weekly, for 24 weeks, from Friday 22.00 to Monday 8.00, received a 10 % ethanol solution as the only source of liquid with unlimited access to standard food, and the usual diet on the remaining days. **Results.** In animals of both sexes, after 24 weeks from the consumption start of the ethanol solution, ACM is formed, as evidenced by an increase in the end-systolic and end-diastolic sizes of the left ventricle of the heart ($p = 0.0001$) and a decrease in its ejection fraction ($p = 0.0001$), while the degree of pathological myocardial remodeling is more pronounced in females. According to cluster analysis, by the consumption of ethanol (CET), animals of both sexes are divided into 3 subgroups: low, medium and high CET, however, in males, the subgroup with an average CET prevails — 56 %, and in females with a high CET — 47 % ($p = 0.0286$), the low CET subgroup is minimal (16 %). At the same time, if in males in all subgroups, starting from the 8th week of alcoholization, CET dynamically decreases, then how in females in subgroups with medium and high CET, starting from the 16th week, it increases. It was found that the degree of left ventricular remodeling in females with high and moderate CET was almost 2 times higher than in males ($p < 0.05$). **Conclusion.** In model experiments imitating “domestic drunkenness”, it was shown that in females the intensity of the left ventricle heart remodeling is significantly higher than in males, which, apparently, is determined by the identified gender-dependent multidirectional trends in the formation of alcoholic behavior characterized by dynamic growth. consumption of ethanol in female rats as the duration of alcoholization increases.

Keywords: male and female rats; alcoholic cardiomyopathy; echocardiography; remodeling; ethanol consumption; sex differences

For citations:

Kryzhanovskii SA, Tsoirin IB, Ionova EO, Barchukov VV, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kolik LG, Durnev AD. Study of the relationship between the severity of alcoholic cardiomyopathy and the level of alcohol consumption in male and female rats in the model of "home drinking". *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(3):82–93. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-82-93>

Received: 17.07.2023. **Revision received:** 25.07.2023. **Accepted:** 15.08.2023. **Published:** 30.09.2023.

Введение / Introduction

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается не менее 140 млн лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, и более 400 млн индивидуумов, злоупотребляющих алкоголем. Согласно отчёту ВОЗ за 2018 год, Российская Федерация в рейтинге злоупотребления алкогольными напитками занимает 16-е место с уровнем потребления алкоголя на душу населения в среднем 11,7 л в год [1], однако распространённость алкоголизма в нашей стране продолжает оставаться стабильно высокой [2]. Особую остроту этой проблеме придаёт тот факт, что в последнее десятилетие отмечается рост числа женщин, страдающих алкоголизмом, преимущественно молодого и среднего возраста, при этом часто алкоголизм приобретает характер «семейной болезни» [3].

Основной причиной соматической летальности при продолжительном чрезмерном потреблении алкоголя является алкогольная кардиомиопатия (АКМП). По данным Росстата, смертность от АКМП составляет 51–64 % у мужчин, а у женщин — 46–59 % от всех аутопсий больных алкоголизмом [4], при этом 35–40 % пациентов, страдающих АКМП, погибают от внезапной сердечной смерти [5]. Относительная частота возникновения АКМП у обоих полов одинакова, однако у женщин эта патология формируется в более короткие сроки после начала злоупотребления алкоголем и при его приёме в меньших количествах [6, 7]. Кроме того, злокачественные нарушения ритма сердца у женщин возникают при употреблении меньших доз алкоголя [8, 9].

Если особенности течения и соматические осложнения хронического алкоголизма у мужчин и женщин достаточно хорошо изучены, то особенности половых различий соматического статуса индивидуумов при систематическом бытовом пьянстве во многом остаются *terra incognita*. В частности, практически отсутствуют клинические исследования особенностей формирования и течения сердечно-сосудистой патологии при бытовом пьянстве у мужчин и женщин. Экспериментальные работы, посвящённые этой проблеме, в литературе не представлены.

Ранее на разработанной нами трансляционной модели АКМП у крыс, воспроизводящей основные клинико-диагностические признаки этого заболевания, было показано, что у крыс обоего пола в условиях постоянной принудительной алкоголизации 24/7 в течение 24 недель формируется АКМП [10, 11]. Результаты эхокардиографических исследований свидетельствуют о наличии у алкоголизированных животных

патогномоничной для этой патологии выраженной, статистически значимой дилатации левого желудочка сердца и снижении его инотропной функции. Данные эхокардиографии напрямую коррелировали с результатами морфометрических (дилатация полостей сердца), гистологических (жировая инфильтрация миокарда, полиморфизм кардиомиоцитов и др.) и электрофизиологических (снижение электрической стабильности кардиомиоцитов) исследований, что позволяет рассматривать эхокардиографию как валидный метод диагностики АКМП у крыс [10, 12].

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка особенностей формирования АКМП у самцов и самок крыс в зависимости от уровня потребления этанола в модельных экспериментах, имитирующих «бытовое пьянство», при периодической алкоголизации в режиме 24/2.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой в начале эксперимента 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животных содержали с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме в соответствии с приказом Минздрава России № 199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Животные опытных и контрольных групп содержались в индивидуальных клетках стандарта Т/3. Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией. На проведение экспериментов с животными получено разрешение биоэтической комиссии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол № 1 от 29 января 2021 г.).

Препараты. Спирт этиловый 96 %, разбавленный дистиллированной водой до 10 % (ООО «Главспирт»), кетамин (субстанция, ФГУП «Московский эндокринный завод» Россия)

Модель «бытового пьянства». Животных рандомизировали на 4 группы: 1-я группа — контрольные крысы-самцы ($n = 18$), 2-я группа — контрольные крысы-самки ($n = 18$), 3-я группа — алкоголизованные крысы-самцы ($n = 39$) и 4-я группа — алкоголизованные крысы-самки ($n = 19$). Животные 1-й и 2-й групп в течение всего эксперимента получали обычный рацион питания и свободный доступ к воде. Животные 3-й и 4-й групп в период с понедельника по пятницу, еженедельно, в течение 24 недель получали обычный рацион питания и свободный доступ к воде. С 22:00 пятницы по 8:00 понедельника в качестве единственного источника жидкости животные получали 10 % раствор этанола. На протяжении всего исследования еженедельно регистрировали количество потребляемого этанола (г/кг). Все животные этой группы активно потребляли физиологически значимое количество 10 % раствора этанола. В пересчёте на чистый этанол среднее потребление алкоголя вне зависимости от пола варьировало в пределах 3,5–6,8 г/кг в сутки.

Эхокардиографические исследования. Наркотизированных животных (кетамин 100 мг/кг, в/б) фиксировали в положении на спине. Измерения производили в условиях закрытой грудной клетки и спонтанного дыхания в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах при положении датчика эхокардиографа в парастернальной позиции по длинной оси сердца. В М-модальном режиме оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР и КДР), затем по методу Teichholz рассчитывали показатели сократительной функции сердца — фракцию выброса (ФВ) и фракцию укорочения (ФУ) левого желудочка. Оценку эхокардиографических показателей проводили как минимум по 5 последовательным сердечным циклам. Все измерения выполняли в соответствии с Рекомендациями Американского общества и Европейской ассоциации по эхокардиографии [13]. В работе использовали цифровой ультразвуковой эхокардиограф DP-6600 с электронным микроконвексным датчиком 65C15EA (6,5/8,0 МГц). Оценку показателей внутрисердечной гемодинамики проводили до включения животных в эксперимент и через 24 недели алкоголизации.

Статистический анализ. Данные о среднесуточном потреблении этанола (г/кг) через 8, 16 и 24 недель алкоголизации обрабатывали с помощью кластерного анализа к-средних. Выборки разбивали на три кластера. Нормальность распределения внутри кластеров проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий — по Левену. Так как распределение данных не отличалось от нормального, а дисперсии выборок были гомогенны, то значимость различий между и внутри кластеров определяли с помощью двух-

факторного дисперсионного анализа (факторы: пол и потребление этанола) и дисперсионного анализа повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу. При обработке эхокардиографических данных нормальность распределения и гомогенность дисперсий проверяли, как описано выше, дальнейшую обработку проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (факторы: пол, алкоголизация или пол, уровень потребления этанола) и метода множественных сравнений по Дункану. Также обрабатывали данные измерений массы животных разного пола после 24-недельной алкоголизации. Результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Данные, регистрируемые в качественной шкале, обрабатывали с помощью метода точной вероятности Фишера. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Эхокардиографические исследования

Основываясь на ранее полученных экспериментальных данных по формированию АКМП при хронической принудительной алкоголизации, мы при помощи эхокардиографии оценили влияние систематического периодического приёма алкоголя (2 дня в неделю в течение 24 недель) на геометрию левого желудочка сердца и его инотропную функцию.

У всех включённых в исследование животных перед рандомизацией эхокардиографические показатели колебались в пределах физиологической нормы. Через 4 нед. наблюдений у контрольных крыс обоего пола регистрируемые показатели практически не изменились, отмечалось лишь связанное с увеличением массы и возраста животных некоторое увеличение КСР и КДР.

Согласно данным эхокардиографии, через 24 недели периодического потребления алкоголя у животных обоего пола формируется АКМП, однако выявленные изменения у самок существенно больше, чем у самцов (табл. 1, рис. 1).

На следующем этапе анализа данных мы попытались ответить на вопрос, как связаны выявленные различия в формировании АКМП у самцов и самок с особенностями зависимого от пола алкогольного поведения.

Исследования алкогольного поведения

Кластерный анализ потребления этанола (ПЭ) самцами и самками, периодически потреблявшими алкоголь в течение 24 недель, позволил разделить их на три подгруппы: животные с низким, средним и высоким ПЭ. Среди самцов наибольшее количество животных (56 %) оказалось в подгруппе со средним ПЭ, в подгруппах с низким и высоким ПЭ этот показатель составил 26 % и 18 %, соответственно (рис. 2). Аналогичное распределение животных по подгруппам было отмечено нами ранее при анализе потребления

Таблица 1

Сравнение геометрии и инотропной функции сердца самцов и самок крыс после периодической (2 дня в неделю) принудительной алкоголизации в течение 24 недель

Table 1

Comparison of the heart geometry and inotropic function of male and female rats after periodic (2 days per week) forced alcoholization for 24 weeks

	Пол	n	КСР, мм	КДР, мм	ФУ, %	ФВ, %
Интактные крысы	Самцы	18	2,11±0,07	4,12±0,10	48,9±0,8	85,6±0,9
	Самки	18	1,31±0,07 <i>p</i> = 0,0001	3,01±0,10 <i>p</i> = 0,0001	56,6±0,8 <i>p</i> = 0,0001	91,2±0,9 <i>p</i> = 0,0001
Алкоголизованные крысы	Самцы	35	3,04±0,05 <i>p</i> ₁ = 0,0001	4,73±0,07 <i>p</i> ₁ = 0,0001	35,8±0,5 <i>p</i> ₁ = 0,0001	71,7±0,6 <i>p</i> ₁ = 0,0001
	Самки	17	2,67±0,07 <i>p</i> = 0,0004 <i>p</i> ₁ = 0,0001	4,23±0,10 <i>p</i> = 0,0005 <i>p</i> ₁ = 0,0001	36,9±0,8 <i>p</i> = 0,25 <i>p</i> ₁ = 0,0001	73,1±0,9 <i>p</i> = 0,23 <i>p</i> ₁ = 0,0001
Фактор пол <i>df</i> = 1			F = 72,92 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 71,68 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 39,18 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 18,28 <i>p</i> _F < 0,0001
Фактор алкоголизация <i>df</i> = 1			F = 282,96 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 93,94 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 533,58 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 377,98 <i>p</i> _F < 0,0001
Взаимодействие факторов <i>df</i> = 1			F = 10,25 <i>p</i> _F = 0,0019	F = 10,5 5 <i>p</i> _F = 0,0017	F = 21,43 <i>p</i> _F < 0,0001	F = 6,52 <i>p</i> _F = 0,0125

Примечания: Представлены средние арифметические и их стандартные ошибки; F — квантиль распределения Фишера-Снедекора; *df* — число степеней свободы; *n* — число животных в группе; *p* — указано по отношению к самцам; *p*₁ — по отношению к интактным крысам того же пола; *p*_F — значимость эффективности действия фактора.

Notes: Arithmetic means and their standard errors are presented; F— is the Fisher's-Snedekor's distribution quantile; *df* — is the number of freedom degrees; *n* — number of animals in the group; *p* — indicated in relation to males; *p*₁ — in relation to intact rats of the same sex; *p*_F — is the significance of the effectiveness of the factor.

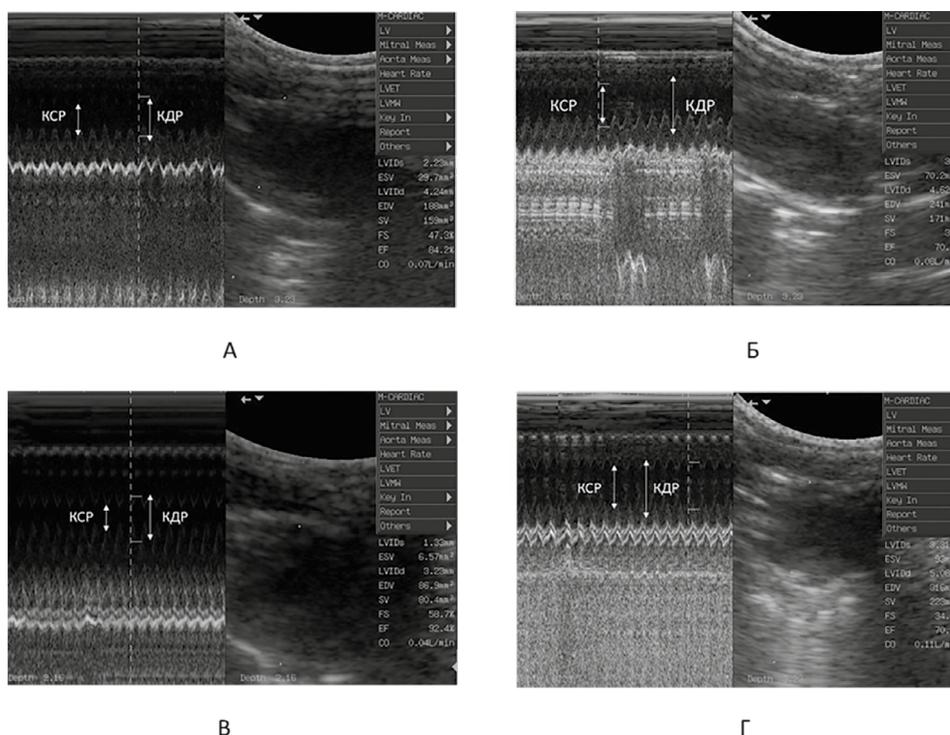


Рис. 1. Эхокардиограммы интактных и алкоголизованных (принудительное потребление 10 % этанола в течение 24 недель по 2 сут/нед.) самцов и самок крыс. А — интактный самец; Б — алкоголизованный самец; В — интактная самка; Г — алкоголизованная самка

Fig. 1. Echocardiograms of intact and alcoholized (forced consumption of 10 % ethanol for 24 weeks, 2 days/week) male and female rats. A — intact male; B — alcoholized male; C — intact female; G — alcoholized female

Примечания: КСР — конечно-систолический размер левого желудочка сердца; КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка сердца

Notes: КСР — end-systolic size of the left ventricle of the heart; КДР — end-diastolic size of the left ventricle of the heart.

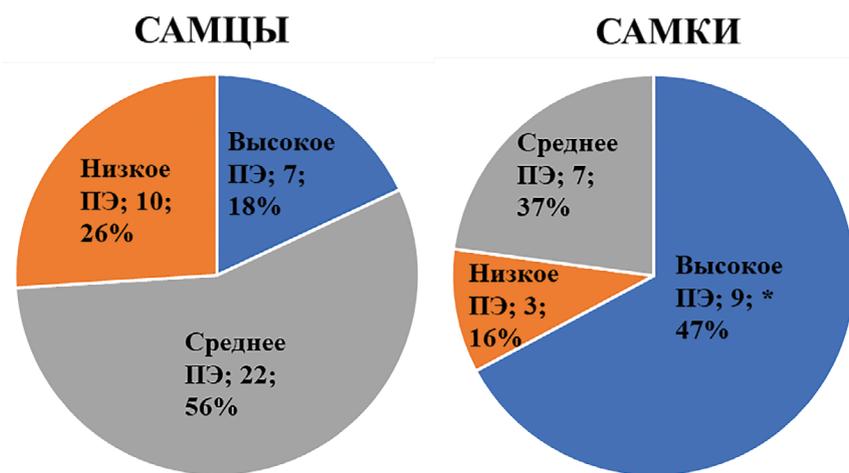


Рис. 2. Распределение с помощью кластерного анализа самцов и самок крыс, подвергнутых принудительной периодической алкоголизации, по подгруппам с низким, средним и высоким ПЭ

Fig. 2. Cluster analysis distribution of male and female rats subjected to forced periodic alcoholization into subgroups with low, medium and high CET.

Примечание: * — $p < 0,05$ по отношению к числу самцов в подгруппе с высокой ПЭ.
 Note: * — $p < 0.05$ in relation to the number of males in the subgroup with high CET.

алкоголя у крыс самцов, подвергнутых постоянной принудительной алкоголизации [14].

Двухфакторный дисперсионный анализ позволил установить, что действие факторов — пол, ПЭ и их взаимодействие — были статистически значимы ($p = 0,049$, $p < 0,0001$, $p = 0,032$, соответственно). Дальнейшая обработка с помощью критерия множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу показала, что различия между подгруппами по потреблению этанола статистически значимы (табл. 2, рис. 3). Если у самцов в

подгруппе с низким ПЭ на 24-й неделе среднесуточное потребление составляло $3,6 \pm 0,1$ г/кг, то в подгруппах со средним и высоким ПЭ эта величина была значимо выше — $4,6 \pm 0,1$ ($p = 0,021$) и $5,4 \pm 0,2$ ($p = 0,0002$) г/кг, соответственно. Аналогичная картина была отмечена у самок крыс.

Однако характер потребления этанола у самок существенно отличался от такового у самцов: наибольшее число животных выявлено в подгруппе с высоким ПЭ (47%), несколько меньше животных —

Таблица 2

Динамика среднесуточного потребления этанола (г/кг/сут) у самцов и самок крыс в условиях периодической (2 дня в неделю) принудительной алкоголизации в течение 24 недель

Table 2

Dynamics of the average daily consumption of ethanol (g/kg/day) in male and female rats under conditions of periodic (2 days per week) forced alcoholization for 24 weeks

Пол	Уровень ПЭ	Число животных в группе	Потребление этанола, недели		
			8	16	24
Самцы	Низкий	10	$4,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,1$
	Средний	22	$5,3 \pm 0,1^{**}$	$5,0 \pm 0,1^{**}$	$4,6 \pm 0,1^{* \wedge \wedge}$
	Высокий	7	$6,8 \pm 0,3^{***\#\#}$	$5,9 \pm 0,2^{**}$	$5,4 \pm 0,2^{** \wedge}$
Самки	Низкий	3	$4,7 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2^{\wedge}$	$3,8 \pm 0,3^{\wedge}$
	Средний	7	$4,8 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2^{*}$
	Высокий	9	$5,7 \pm 0,1^{**\#\&\&}$	$5,4 \pm 0,2^{**\#\}$	$5,9 \pm 0,3^{**\#\#\}$

Примечания: данные представлены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ — статистически значимые отличия по отношению к животным того же пола с низким ПЭ; # $p \leq 0,05$, ## $p \leq 0,01$ — по отношению к животным того же пола со средним ПЭ; && $p \leq 0,01$ — по отношению к самцам с высоким ПЭ; ^ $p \leq 0,05$, ^^ $p \leq 0,01$ — по отношению к уровню на 8-й неделе.

Notes: data are presented as arithmetic means and their standard errors; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ — statistically significant differences in relation to animals of the same sex with low CET; # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.01$ — in relation to animals of the same sex with average CET; && $p \leq 0.01$ — in relation to males with high CET; ^ $p \leq 0.05$, ^^ $p \leq 0.01$ — in relation to the level at the 8th week.

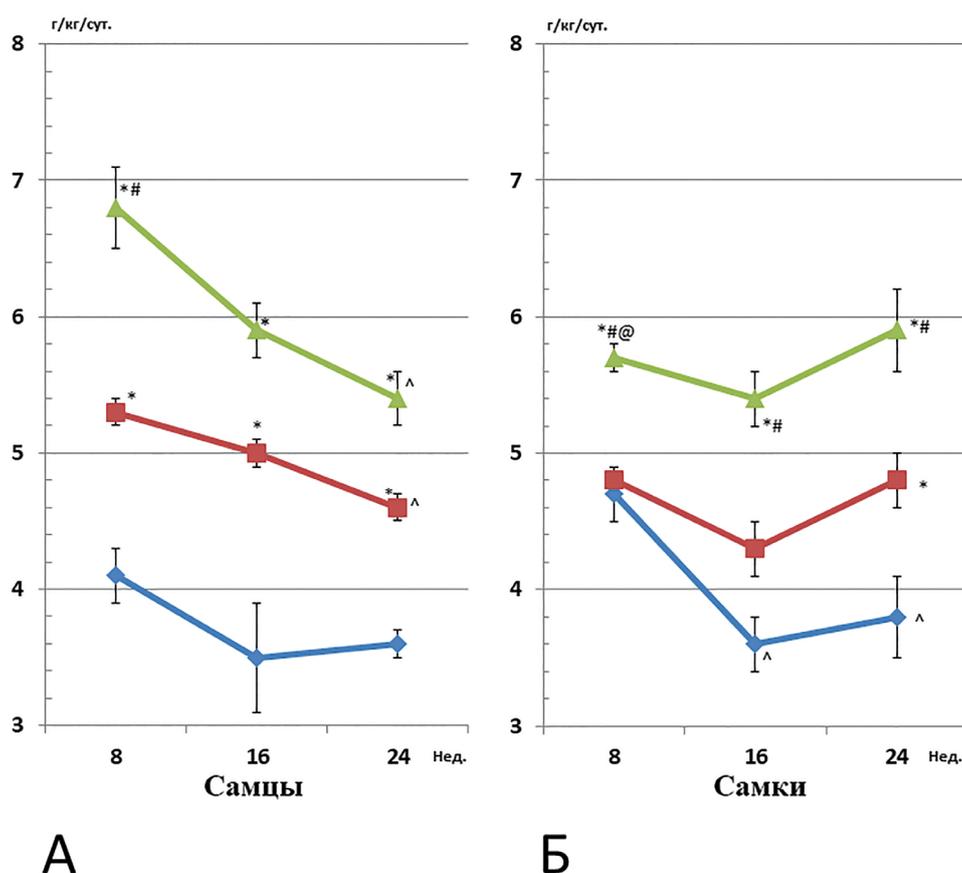


Рис. 3. Динамика изменений среднесуточного потребления этанола у самцов и самок крыс, подвергнутых принудительной периодической алкоголизации в течение 24 недель

Fig. 3. Dynamics of changes in the average daily consumption of ethanol in male and female rats subjected to forced periodic alcoholization for 24 weeks

Примечания: По оси ординат среднесуточное потребление этанола (г/кг); по оси абсцисс период алкоголизации (недели). Сверху вниз динамика в подгруппах с высоким, средним и низким ПЭ. * — $p < 0,05$ по отношению к крысам того же пола с низким ПЭ; # — $p < 0,05$ по отношению к крысам того же пола со средним ПЭ; @ — $p < 0,05$ по отношению к самцам с тем же уровнем ПЭ; ^ — $p < 0,05$ по отношению к уровню ПЭ на 8-й неделе.

Notes: Y-axis average daily consumption of ethanol (g/kg); on the abscissa, the period of alcoholization (weeks). From top to bottom dynamics in subgroups with high, medium and low CET. * — $p < 0.05$ in relation to rats of the same sex with low CET; # — $p < 0.05$ in relation to rats of the same sex with an average CET; @ — $p < 0.05$ in relation to males with the same level of CET; ^ — $p < 0.05$ in relation to the level of CET at the 8th week.

в подгруппе со средним ПЭ (37 %), тогда как в подгруппе с низким ПЭ — только 16 % крыс (см. рис. 2). При этом у самок, так же как и у самцов, различия в потреблении раствора этанола между подгруппами с низким ПЭ и подгруппами со средним и высоким ПЭ статистически значимы — $p = 0,014$ и $p = 0,0001$, соответственно (см. табл. 2, рис. 3).

Животные с высоким уровнем ПЭ среди самок встречались чаще, чем среди самцов ($p = 0,0286$), однако наиболее выраженные половые различия наблюдались при анализе динамики среднесуточного потребления. У самцов с низким ПЭ изменения потребления раствора этанола с 8-й по 24-ю неделю алкоголизации были

статистически незначимы. В то же время в подгруппах со средним и высоким ПЭ этот показатель динамически снижался (табл. 2, рис. 3А). У самок наблюдалась принципиально другая картина. В подгруппе с низким ПЭ потребление с 8-й по 16-ю неделю алкоголизации уменьшалось с $4,7 \pm 0,2$ до $3,6 \pm 0,2$ ($p = 0,047$) и оставалось к 24-й неделе на этом же уровне (табл. 2, рис. 3Б). Напротив, у самок со средним и высоким ПЭ в период с 8-й по 16-ю недели, как и у самцов, снижалось количество выпитого алкоголя. Однако, начиная с 16-й недели периодической алкоголизации, в этих подгруппах ПЭ динамически возрастает, достигая максимума к концу 24-й недели (рис. 3Б). Эти данные свидетельствуют

о том, что у самок, в отличие от самцов, в условиях данной модели «бытового пьянства» при увеличении сроков алкоголизации происходит рост количества потребляемого алкоголя.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы, согласно которым самки крыс линии NAD-1 добровольно потребляли этанол в больших количествах, чем самцы [15]. В недавно опубликованном исследовании *Amodeo LR с соавт.* (2018 г.) показано, что самки крыс, получавшие в подростковом возрасте 20 % раствор этанола *per os* и одновременно вдыхавшие пары этанола во взрослом возрасте добровольно три дня в неделю (в понедельник, среду и пятницу), потребляли алкоголь в больших количествах, чем самцы, алкоголизованные в подростковом возрасте так же как и самки [16]. Близкие результаты были получены и в других исследованиях при добровольном постоянном и прерывистом потреблении этанола (по понедельникам средам и пятницам) [17, 18]. Важно отметить, что это соотношение в потреблении этанола между полами сохранялось на любой стадии эстрального цикла у самок [18, 19].

Повышенное предпочтение алкоголя самками, возможно, связано с влиянием эстрогенов. В опытах на крысах-самках показано, что увеличение содержания в крови эндогенного эстрогена увеличивает потребление этанола [20], а согласно клиническим наблюдениям, уровень потребления этанола положительно коррелирует с концентрацией эндогенного эстрогена [21].

В соответствии с данными клинических исследований, женщины, особенно в отрицательных эмоциональных состояниях, имеют повышенную склонность к употреблению алкоголя по сравнению с мужчинами [22, 23]. В контексте настоящего исследования следует отметить, что все животные в течение 24 недель находились в индивидуальных клетках, т. е. в условиях, имитирующих хронический изоляционный стресс, к которому большую чувствительность, как правило, проявляют самки крыс [24].

В 2019 г. в журнале *Drug Alcohol Depend* были опубликованы результаты крупного клинического аналитического исследования, включившего в себя 443 испытуемых (287 мужчин и 156 женщин) с диагнозом алкогольной зависимости, согласно которому пожизненный анамнез мужчин был связан с меньшим количеством «запойных» дней ($p = 0,0084$) и дней интенсивного злоупотребления алкоголем ($p = 0,021$) [25].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у самцов наибольшее количество животных (56 %) приходится на группу со средним ПЭ, тогда как у самок наибольшее число животных (47 %) находится в группе с высоким ПЭ. Не менее важно и то, что если в подгруппах самцов с высоким и средним ПЭ количество потребляемого алкоголя снижается, то у самок в аналогичных группах в период с 16-й по 24-ю недели отмечается динамический рост потребления этанола.

Анализ взаимосвязи между полом животного, степенью формирования АКМП и количеством потребляемого алкоголя

Согласно результатам двухфакторного дисперсионного анализа, оба изучаемых фактора (пол и ПЭ) и их взаимодействие обладали статистически значимым влиянием на геометрию и инотропную функцию левого желудочка сердца (табл. 3). Дальнейший статистический анализ с помощью критерия множественных сравнений по Дункану свидетельствует о том, что у животных обоих полов, потреблявших алкоголь, КСР и КДР значительно больше, а ФУ и ФВ значительно меньше, чем у интактных крыс (табл. 3, рис. 4). Так, например, если у интактных крыс-самцов КСР и ФВ в среднем были равны $2,11 \pm 0,07$ мм и $85,6 \pm 0,9$ %, соответственно, то у животных того же пола со средним ПЭ эти показатели составляли $3,09 \pm 0,07$ мм ($p < 0,0001$) и $71,8 \pm 0,8$ % ($p < 0,0001$), соответственно. Сходная картина наблюдалась и у самок. Если у интактных самок КСР и ФВ в среднем равны $1,31 \pm 0,07$ мм и $91,2 \pm 0,9$ %, соответственно, то у животных со средним ПЭ — $2,76 \pm 0,12$ мм ($p < 0,0001$) и $71,8 \pm 1,4$ % ($p < 0,0001$), соответственно. Качественно такие же изменения геометрии и инотропной функции ЛЖ наблюдались у крыс обоего пола при низком и высоком ПЭ (табл. 3, рис. 4).

Таким образом, анализ данных эхокардиографических исследований, проведённых на крысах, периодически потреблявших раствор этанола в течение 24 недель, показал, что у животных вне зависимости от пола происходят характерные для АКМП изменения геометрии и инотропной функции левого желудочка, а именно, статистически значимо увеличиваются КСР и КДР левого желудочка сердца, а его ФУ и ФВ снижаются ($p < 0,0001$).

Распределение с помощью кластерного анализа животных на подгруппы с разным уровнем ПЭ дало возможность выявить различия в интенсивности ремоделирования левого желудочка сердца, наблюдаемые у самок и самцов через 24 недели периодической алкоголизации, в зависимости от уровня ПЭ. Так, у алкоголизованных самцов в подгруппах с низким, средним и высоким ПЭ наблюдались практически одинаковые значения КСР, ФУ и ФВ (см. табл. 3, рис. 4), которые статистически значимо отличались от таковых показателей у интактных животных. Например, у самцов с низким, средним и высоким ПЭ ФВ была равна $71,8 \pm 1,2$ %, $71,8 \pm 0,8$ % и $71,1 \pm 1,4$ %, соответственно, в то время как у интактных животных этот показатель был равен $85,6 \pm 0,9$ % ($p < 0,0001$). Другая картина наблюдалась у самок. Если у крыс-самок со средним и высоким ПЭ КСР, ФУ и ФУ статистически значимо не различались, то у животных в подгруппе с низким ПЭ КСР был статически значимо меньше, а ФУ и ФВ выше по сравнению с крысами-самками со средним и высоким ПЭ (см. табл. 3, рис. 4). При этом во всех подгруппах самок, периодически потреблявших алкоголь, эхокардиографические показатели статистически

Таблица 3

Сравнение геометрии и инотропной функции сердца самцов и самок крыс с различным уровнем потребления этанола после периодической (2 дня в неделю) принудительной алкоголизации в течение 24 недель

Table 3

Comparison of the heart geometry and inotropic function of male and female rats with different levels of ethanol consumption after periodic (2 days per week) forced alcoholization for 24 weeks

Уровень потребления этанола	Пол	n	Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	Фракция укорочения ЛЖ, %	Фракция выброса ЛЖ, %
Интактные крысы	Самцы	18	2,11±0,07 <i>p</i> = 0,0001	4,12±0,10 <i>p</i> < 0,0001	48,9 ± 0,8 <i>p</i> = 0,0001	85,6±0,9 <i>p</i> = 0,0037
	Самки	18	1,31±0,07	3,01±0,10	56,6 ± 0,8	91,2±0,9
Низкое	Самцы	9	3,00±0,10 <i>p</i> = 0,0008 <i>p</i> ₁ < 0,0001	4,67±0,14 <i>p</i> = 0,0094 <i>p</i> ₁ = 0,0247	35,8±1,1 <i>p</i> = 0,0175 <i>p</i> ₁ < 0,0001	71,8±1,2 <i>p</i> = 0,0072 <i>p</i> ₁ < 0,0001
	Самки	3	2,41±0,18 <i>p</i> ₁ < 0,0001	4,03±0,25 <i>p</i> ₁ = 0,0001	40,2±1,8 <i>p</i> ₁ < 0,0001	77,2±2,2 <i>p</i> ₁ < 0,0001
Среднее	Самцы	19	3,09±0,07 <i>p</i> = 0,0574 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,553	4,82±0,10 <i>p</i> = 0,0312 <i>p</i> ₁ = 0,0046 <i>p</i> ₂ = 0,498	35,9±0,7 <i>p</i> = 0,975 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,968	71,8±0,8 <i>p</i> = 0,974 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,990
	Самки	7	2,76±0,12 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,0348	4,30±0,16 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,259	35,8±1,2 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,0157	71,8±1,4 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,0092
Высокое	Самцы	7	2,95±0,12 <i>p</i> = 0,129 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,764 <i>p</i> ₃ = 0,403	4,57±0,16 <i>p</i> = 0,187 <i>p</i> ₁ = 0,0627 <i>p</i> ₂ = 0,640 <i>p</i> ₃ = 0,283	35,4±1,2 <i>p</i> = 0,502 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,795 <i>p</i> ₃ = 0,785	71,1±1,4 <i>p</i> = 0,915 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,718 <i>p</i> ₃ = 0,919
	Самки	7	2,70±0,12 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,0705 <i>p</i> ₃ = 0,674	4,26±0,16 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,320 <i>p</i> ₃ = 0,849	36,6±1,2 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,0340 <i>p</i> ₃ = 0,645	72,7±1,4 <i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,0176 <i>p</i> ₃ = 0,961
Фактор пол df = 1			F = 39,82; <i>p</i> _F < 0,0001	F = 34,98; <i>p</i> _F < 0,0001	F = 16,69; <i>p</i> _F = 0,0001	F = 11,22; <i>p</i> _F = 0,0013
Фактор ПЭ df = 3			F = 92,05; <i>p</i> _F < 0,0001	F = 29,91; <i>p</i> _F < 0,0001	F = 174,88; <i>p</i> _F < 0,0001	F = 125,93; <i>p</i> _F < 0,0001
Взаимодействие факторов df = 3			F = 4,03; <i>p</i> _F = 0,0101	F = 3,91; <i>p</i> _F = 0,0117	F = 7,72; <i>p</i> _F = 0,0001	F = 3,11; <i>p</i> _F = 0,031

Примечания: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; F — квантиль распределения Фишера-Снедекора; df — число степеней свободы; *p* — указано по отношению к самкам с тем же ПЭ; *p*₁ — по отношению к интактным (нулевое ПЭ) крысам того же пола; *p*₂ — по отношению крысам того же пола с низким ПЭ; *p*₃ — по отношению к крысам того же пола со средним ПЭ; *p*_F — значимость эффективности действия фактора; *n* — число животных в группе.
Note: Arithmetic means and their standard errors are shown; F is the Fisher's-Snedecor's distribution quantile; df is the number of freedom degrees; *p* — indicated in relation to females with the same CET; *p*₁ — in relation to intact (zero CET) rats of the same sex; *p*₂ — in relation to rats of the same sex with low CET; *p*₃ — in relation to rats of the same sex with an average CET; *p*_F is the significance of the effectiveness of the factor; *n* is the number of animals in the group.

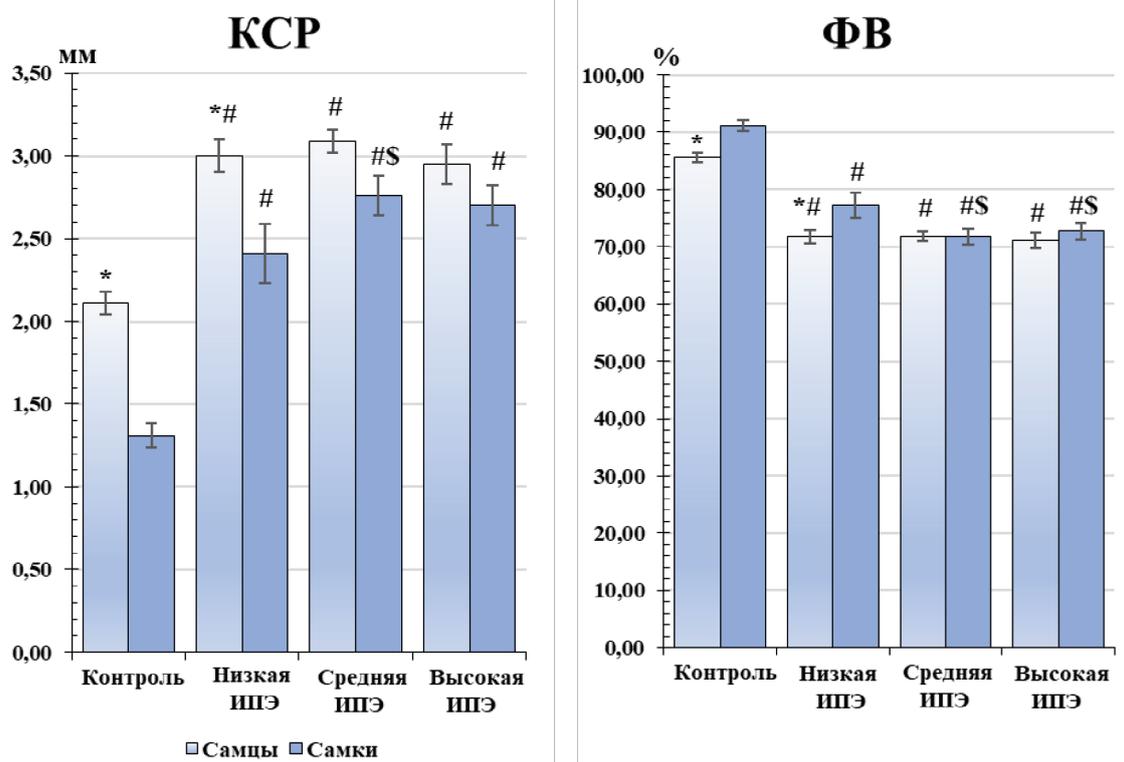


Рис. 4. КСР и ФВ ЛЖ сердца самцов и самок крыс, подвергнутых периодической принудительной алкоголизации в течение 24 недель

Fig. 4. ESD and EF of the left ventricle of male and female rats subjected to periodic forced alcoholization for 24 weeks

Примечания: Контроль — интактные животные; по оси ординат: левая панель — КСР (мм); правая панель — ФВ (%); * — $p < 0,05$ по отношению к самкам такой же подгруппы, # — $p < 0,05$ по отношению к интактным животным того же пола; \$ — $p < 0,05$ по отношению к крысам с низким ИПЭ того же пола; ИПЭ — интенсивность потребления этанола.

Notes: Control — intact animals; along the y-axis: left panel — ESD (mm); right panel — EF (%); * — $p < 0.05$ in relation to females of the same subgroup; # — $p < 0.05$ in relation to intact animals of the same sex; \$ — $p < 0.05$ in relation to rats with low CET of the same sex; ИПЭ — ethanol consumption intensity.

значимо, так же как и у самцов, отличались от таковых, зарегистрированных у интактных животных ($p < 0,0001$).

Ранее мы показали, что у интактных самок, по сравнению с самцами, значительно меньше размеры ЛЖ и выше показатели инотропной функции [11]. В настоящем исследовании эти результаты были подтверждены (табл. 3, рис. 4). Так, например, если у самцов КСР и ФВ были в среднем равны $2,11 \pm 0,07$ мм и $85,6 \pm 0,9$ %, то у самок эти показатели составляли $1,31 \pm 0,07$ мм ($p = 0,0001$) и $91,2 \pm 0,9$ % ($p = 0,0037$), соответственно. Можно предположить, что различия в размерах ЛЖ между самцами и самками в определённой мере связаны с большей массой тела самцов, так как у самок масса тела на протяжении всего эксперимента была значительно меньше, чем у самцов. Так, например, к концу 24-й недели алкоголизации у самок она составляла 343 ± 13 г, а у самцов 537 ± 9 г ($p < 0,0001$). Поскольку у интактных самок по сравнению с самцами ФУ и ФВ, которые не зависят от размеров животного, также были значительно больше, то объяснить поло-

вые различия в размерах ЛЖ только большей массой самцов не представляется возможным.

При анализе изменений геометрии ЛЖ и инотропной функции у крыс в условиях модельных экспериментов, имитирующих «бытовое пьянство», обращает на себя внимание и тот факт, что увеличение КСР и КДР и уменьшение ФУ и ФУ у самок, по сравнению с самцами, более выражены. Особенно эти различия заметны в подгруппах со средним и высоким ПЭ. Так, у самцов в подгруппе со средним ПЭ КСР увеличен на 46 %, а ФВ уменьшена на 16 % по сравнению с интактными крысами того же пола. У самок с тем же ПЭ КСР увеличен на 111 %, а ФВ уменьшена на 21 % (рис. 5).

Ранее на трансляционной модели АКМП в условиях постоянной хронической принудительной алкоголизации мы показали, что у алкоголизированных самок в ткани аорты увеличивается экспрессия мРНК генов α_1 -адренорецепторов и эндотелиновых рецепторов, тогда как у самцов экспрессия мРНК этих генов, напротив, снижается [11]. Исходя из этих данных, можно

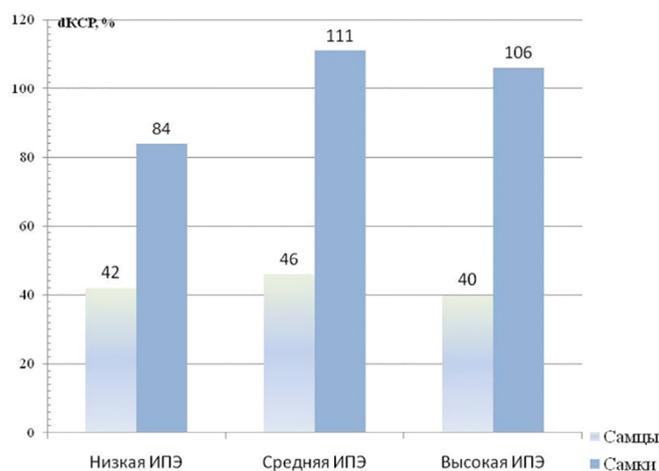


Рис. 5. Увеличение КСР по отношению к интактным животным у самцов и самок крыс, подвергнутых принудительной периодической алкоголизации в течение 24 недель

Fig. 5. An increase in ESD in relation to intact animals in male and female rats subjected to forced periodic alcoholization for 24 weeks

Примечание: по оси ординат увеличение КСР (%); ИПЭ — интенсивность потребления этанола.

Note: along the y-axis, the increase in the ESD (%); ИПЭ — ethanol consumption intensity.

полагать, что у самок крыс в условиях алкоголизации, в отличие от самцов, увеличивается постнагрузка на миокард, что, естественно, способствует усилению тяжести патологического процесса и также может внести свой негативный вклад в ремоделирование левого желудочка сердца.

Заключение / Conclusions

В модельных экспериментах, имитирующих «бытовое пьянство» у крыс обоего пола, согласно данным эхокардиографии, через 24 недели периодического потребления этанола формируется АКМП, характеризующаяся увеличением КСР и КДР левого желудочка сердца и снижением его инотропной функции. У самок интенсивность дилатации левого желудочка сердца и снижение его сократительной функции статистически значимо больше, чем у самцов, что прогностически более неблагоприятно и, по-видимому, определяется выявленными зависимыми от пола разнонаправленными тенденциями в формировании алкогольного поведения с ростом потребления этанола у самок крыс по мере нарастания сроков алкоголизации. Механизмы, лежащие в основе выявленных половых различий кардиотоксического действия алкоголя требуют дальнейшего изучения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Крыжановский Сергей Александрович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: SAK-538@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

SPIN-код: 6596-4865

д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Sergey A. Kryzhanovskii

Corresponding author

e-mail: SAK-538@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

SPIN code: 6596-4865

Dr. Sci (Med.), Head of laboratory of pharmacological screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Цорин Иосиф Борисович

e-mail: tsorinib@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

SPIN-код: 4015-3025

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Iosif B. Tsorin

e-mail: tsorinib@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher of laboratory of pharmacological screening, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Ионова Екатерина ОлеговнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>

SPIN-код: 5042-1952

Scopus Author ID: 55507470600

м. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Ekaterina O. IonovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>

SPIN code: 5042-1952

Junior Research Scientist of Laboratory of Pharmacological Screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Барчуков Владимир Валерьевичe-mail: barchukov.pharm@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>

SPIN-код: 6743-4280

н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Vladimir V. Barchukove-mail: barchukov.pharm@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>

SPIN code: 6743-4280

Research scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Столярук Валерий Николаевичe-mail: vns539@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

SPIN-код: 3405-8229

к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Valeriy N. Stolyaruke-mail: vns539@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

SPIN code: 3405-8229

PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Вититнова Марина Борисовнаe-mail: MB-Vit@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>

SPIN-код: 1901-8919

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Marina B. Vititnovae-mail: MB-Vit@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>

SPIN code: 1901-8919

PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Колик Лариса ГеннадьевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

SPIN-код: 9126-6922

д. б. н., проф. РАН, руководитель лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Larisa G. KolikORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

SPIN code: 9126-6922

Dr. Sci. (Biol.), Professor RAS, head of the Laboratory of Pharmacological regulation of addiction conditions FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Дурнев Андрей ДмитриевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

SPIN-код: 8426-0380

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Andrei D. DurnevORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

SPIN code: 8426-0380

Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology, “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Отчёт ВОЗ «Мониторинг здоровья» за 2018 год. [WHO Health Monitoring Report for 2018. (In Russ.)]. URL: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/narcologic/female-alcoholism>.
2. Ерпылов А.А. Алкоголизм как социальная проблема российского общества. *Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии*. 2015;26(4):31–34. [Erpilov AA. Alcoholism as a social problem of Russian society. *Theory and practice of service: economy, social sphere, technologies*. 2015;26(4):31–34. (In Russ.)].
3. Москаленко В.Д. Зависимость. Семейная болезнь. 2015. Институт консультирования и системных решений, Москва, с. 1–368. [Moskalenko VD. Dependence. Family illness. 2015. Institute of consulting and system solutions, Moscow, pp. 1–368. (In Russ.)].
4. Семенова В.Г., Антонова О.И., Евдокushина Г.Н., Гаврилова Н.С. Потери населения России в 2000–2008 гг., обусловленные алкоголем: масштабы, структура, тенденции. *Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал*. 2010. 01 июля [Электронный ресурс]. [Semenova VG, Antonova OI, Evdokushina GN, Gavrilova NS. Losses of the population of Russia in 2000–2008 caused by alcohol: scales, structure, and tendencies. *Social aspects of population health: an electronic scientific journal*. 2010. 01 July [Electronic resource]. (In Russ.)]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/188/27>.
5. Никитина С.Ю., Козеева Г.М. Совершенствование статистики смертности от алкоголизма. *Вопросы статистики*. 2006;(11):21–23. [Nikitina SU, Kozeeva GM. Improving statistics on alcohol-related deaths. *Statistics questions*. 2006;(11):21–23. (In Russ.)].
6. Fernández-Solá JI, Estruch R, Nicolás JM, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):481–485. (In Russ.)]. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00399-8.
7. Fernández-Solá JI, Nicolás-Arfelis JM. Gender differences in alcoholic cardiomyopathy. *J Gen Specif Med*. 2002;5(1):41–47.
8. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, et al. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA*. 2008 Dec 3;300(21):2489–2496. DOI: 10.1001/jama.2008.755.
9. Pfeiffer D, Jurisch D, Neef M, Hagendorff A. Alkohol und Rhythmusstörungen [Alcohol and arrhythmias]. *Herz*. 2016 Sep;41(6):498–502. German. DOI: 10.1007/s00059-016-4463-z.
10. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б. и др. Алкогольная кардиомиопатия: трансляционная модель. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):582–586. [Kryzhanovskii SA, Kolic LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):627–631. (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-017-3865-0.
11. Кожевникова Л.М., Цорин И.Б., Ионова Е.О. и др. Гендерные особенности изменений состояния сердечно-сосудистой системы при алкогольной кардиомиопатии (экспериментальное исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;63(4):23–31. [Kozhevnikova LM, Tsorin IB, Ionova EO, et al. Sex-related changes in the cardiovascular system in alcoholic cardiomyopathy (An experimental study). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2019;63(4):23–31. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.23-3.
12. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б. и др. К возможности использования эхокардиографии для оценки этапов формирования алкогольной кардиомиопатии. *Физиология человека*. 2014;40(1):122–128. [Kryzhanovskii SA, Kolic LG, Tsorin IB, et al. To the potential use of alcoholic cardiomyopathy echocardiography assessment of forming. *Fiziol Cheloveka*. 2014;40(1):122–128. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S013116461401010X/
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
14. Колик Л.Г., Надорова А.В., Козловская М.М. Эффективность пептидного анксиолитика селанка при моделировании синдрома отмены у крыс с устойчивой алкогольной мотивацией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(1):52–55. [Kolic LG, Nadorova AV, Kozlovskaya MM. Efficacy of peptide anxiolytic selank during modeling of withdrawal syndrome in rats with stable alcoholic motivation. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(1):52–55. (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-014-2490-4.
15. Mittal N, Fleming SM, Martinez A, et al. Sex differences in cognitive performance and alcohol consumption in High Alcohol-Drinking (HAD-1) rats. *Behav Brain Res*. 2020 March 02;381:112456. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112456.
16. Amodeo LR, Wills DN, Sanchez-Alavez M, et al. Intermittent voluntary ethanol consumption combined with ethanol vapor during adolescence increases drinking and alters other behaviors in adulthood in female and male rats. *Alcohol*. 2018;73:57–66. DOI: 10.1016/j.alcohol.2018.04.003.
17. Cailhol S, Mormede P. Sex and strain differences in ethanol drinking: effects of gonadectomy. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2001;24(4):594–599.
18. Li J., Chen P, Han X, et al. Differences between male and female rats in alcohol drinking, negative affects and neuronal activity after acute and prolonged abstinence. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(4):163–176.
19. Priddy BM, Carmack SA, Thomas LC, et al. Sex, strain, and estrous cycle influence on alcohol drinking in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2017;152:61–67. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.08.001.
20. Lombardo JP, Peck JA. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls during different periods of development on ethanol consumption by male and female rats. *Environ Pollut*. 2018 May;236:334–342. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.072.
21. Frydenberg H, Flote VG, Larsson IM, et al. Alcohol consumption, endogenous estrogen and mammographic density among premenopausal women. *Breast Cancer Res*. 2015 Aug 7;17(1):103. DOI: 10.1186/s13058-015-0620-1.
22. Boykoff N, Schneekloth TD, Hall-Flavin D, et al. Gender differences in the relationship between depressive symptoms and cravings in alcoholism. *Am J Addict*. 2010;19(4):352–526. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2010.00057.x.
23. Abulseoud OA, Karpyak VM, Schneekloth T, et al. A retrospective study of gender differences in depressive symptoms and risk of relapse in patients with alcohol dependence. *Am J Addict*. 2013 Sep-Oct;22(5):437–442. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.12021.x.
24. Jahng JW, Yoo SB, Ryu V, Lee J-H. Hyperphagia and depression-like behavior by adolescence social isolation in female rats. *Int J Devl Neuroscience*. 2012;30(1):47–53. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.10.001.
25. Karpyak VM, Geske JR, Hall-Flavin DK, et al. Sex-specific association of depressive disorder and transient emotional states with alcohol consumption in male and female alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Mar 1;196:31–39. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.12.010.