

На правах рукописи

Серебров Тихон Владимирович

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОБЩЕГО ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЯ
ОРГАНИЗМА
(экспериментальное исследование)

03.03.04 – Клеточная биология, гистология, цитология
14.03.03 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,
начальник экспертно-исследовательского
отдела ООО «Бюро судебно-медицинской
экспертизы»

Алябьев Федор Валерьевич

Доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой гистологии, эмбриологии и
цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Логвинов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, заведующий
отделом лекарственной токсикологии
ФГБНУ «ТНИМЦ» НИИ фармакологии и
регенеративной медицины им. Е.Д.
Гольдберга

Надеев Александр Петрович

Чурин Алексей Анатольевич

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107) и на сайте: <http://ssmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Л.Р. Мустафина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Живые организмы способны приспосабливаться к изменяющимся факторам природы посредством различных реакций, развивающихся в тканевых системах и в органах. Взаимосвязанность и взаимообусловленность приспособительных реакций поддерживает целостность организма в неблагоприятных условиях внешней среды [Уланов Н.С., Шамиева Д.Р., 2016; Зюзина А.А., Волкова Ю.Р., 2018; Ju C., Phillips E., Holt M.P. et al., 2018; Li Y., Shen R., Ding R. et al., 2019]. При этом в адаптационном процессе происходит перераспределение и мобилизация энергетических и пластических ресурсов организма для обеспечения систем, несущих основополагающую нагрузку при воздействии повреждающего фактора среды.

Печень, как важнейший орган метаболизма, играющий большую роль в пластических и энергетических процессах, включается в адаптивно-компенсаторные реакции организма при всех экзогенных и эндогенных неблагоприятных воздействиях, даже в тех случаях, когда повреждающие факторы не обладают выраженным гепатотропным эффектом [Балукова Е.В. и соавт., 2018; Кузнецова М.А., 2018].

Изучены изменения печени у плодов человека при инфекциях [Надеев А.П., Шкурупий В.А., 2006], в эксперименте после внутриутробной гипоксии [Надеев А.П., Кузнецова В.А., Шкурупий В.А., 2004], у здоровых новорожденных мышей [Мозолева С.П., Надеев А.П., Позднякова С.В., Залавина С.В., 2017]. Сделаны попытки морфологически оценить компенсаторные свойства печени при токсических воздействиях и найти пути повышения ее репаративных возможностей [Грек О.Р., Позднякова С.В., Надеев А.П., 2005, Дубская Т.Ю., Сандрикина Л.А., Федорова Е.П., Ветошкина Т.В., 2018]. Исследованы деструктивные и репаративные изменения печени при хронических инфекциях [Шкурупий В.А., Надеев А.П., Карпов М.А., 2010].

За последние десятилетия ученые, все больше и больше, уделяют времени поиску структурных изменений внутренних органов под влиянием внешних экстремальных воздействий, в том числе алкогольной интоксикации и общего переохлаждения [Алябьев Ф.В., 2017]. В некоторых случаях, на основе количественно оцененных морфологических изменений внутренних органов внедрены методы дифференциальной диагностики причины смерти при комбинированном воздействии на организм факторов, каждый из которых мог оказаться летальным [Пат. 2259804; Пат. 2259805; Пат. 2259806]. Упоминается, что часто внешние факторы экстремальной силы свое потенциальное танатогенное воздействие могут начинать не одновременно, а в заранее неизвестной очередности с неизвестными временным промежутком между началом каждого из стрессоров.

Эпидемиологические исследования показывают, что почти половина населения мира потребляет алкоголь, который является одной из основных причин прогрессирующих заболеваний печени в Европе, США и Китае [Разводский Ю.Е., Меринов А.В., 2018; Fan, 2013; Singal, Anand, 2013; Masarone et al., 2016; Sheron, 2016]. В 2014 году было проведено исследование

алкогольной зависимости, по результатам которого был составлен список из 188 стран. В топ 10 рейтинга вошли Андорра, Беларусь, Венгрия, Эстония, Молдова, Россия, Румыния, Словения, Украина и Чехия [Горный Б.Э., Калинина М.А., Бунова А.С., 2018]. Чрезмерное потребление алкоголя является серьезной проблемой общественного здравоохранения, при этом обусловленное бремя преждевременной смертности и плохого состояния здоровья является самым высоким в Европе и Северной Америке и непропорционально влияет на молодых людей [Rehm J., Samokhvalov A.V., Shield K.D., 2013; Li R., Hu L1., Hu L. et al., 2017]. В России алкоголизм приобретает характер национального бедствия в связи с прогрессирующим увеличением количества потребляемых спиртных напитков на душу населения. Острые отравления этиловым спиртом являются в Российской Федерации причиной более 60% всех смертельных случаев от различных интоксикаций [Пауков В.С., 2012; Ковалев А.В. с соавт., 2017; Полунина Т.Е., 2019].

Одним из наиболее частых условий замерзания человека является алкогольное опьянение. Известно, что на фоне алкогольного опьянения возникает наибольшее число холодовых поражений [Израилова Г.Р. с соавт., 2014; Сапожников С.П. с соавт., 2018]. В качестве одного из факторов риска, способствующих наступлению смерти от переохлаждения, является употребление алкогольных напитков. Частота встречаемости этанола в крови погибших от действия низкой температуры чрезвычайно высока и, по данным большинства исследователей, колеблется от 59,4 до 76,0 % [Шигеев В.Б., 2009; Югов К.М., 2010; Калинин А.В., 2012; Stares J., Kosatsky T., 2015].

Известно, что алкогольная интоксикация угнетает центральную нервную систему, нарушает процессы термогенеза в организме, снижает критическое отношение к возникшей ситуации, влияет на физиологию и психическую дееспособность [Израилова Г.Р. с соавт., 2014; Немцов А.В. с соавт., 2017]. В свою очередь, гипотермия оказывает существенное влияние на действие алкоголя, динамику распределения при алкогольной интоксикации.

Степень разработанности проблемы. В научной литературе достаточно хорошо описаны морфологические изменения печени в норме и при различных вариантах патологии [Лопухин Ю.М., 1977; Bertola A., 2018]. Так как данные в литературных источниках противоречивы, то остается немало спорных вопросов, касающихся структурной перестройки печени при изолированном и комбинированном действии на организм алкогольной интоксикации и общей гипотермии, в частности о дифференциации морфологических изменений, вызванных действием того или иного стрессора. В связи с этим требуется расширить, уточнить и детализировать ныне имеющиеся сведения о морфологической перестройке печени при изолированном и комбинированном действии этих факторов на организм, так как тема недостаточно разработана.

Цель исследования: Изучить морфофункциональные изменения печени, тканевые механизмы их развития в динамике комбинированного воздействия алкогольной интоксикации и общего переохлаждения организма.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические изменения печени крыс в динамике острой однократной алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела.
2. Оценить морфологические изменения печени крыс в динамике общего переохлаждения организма при различных температурах атмосферного воздуха (-10°C и -18°C).
3. Изучить морфологические изменения печени, развивающиеся в динамике алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела с изменениями печени, развивающимися при общей гипотермии при различных температурах атмосферного воздуха (-10°C и -18°C), и выявить морфологические признаки, характерные для действия того или иного стрессора.
4. Изучить динамику морфологических изменений печени при комбинированном влиянии на организм алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела и общей гипотермии при различных температурах атмосферного воздуха (-10°C и -18°C).
5. Установить зависимость изменений морфологических параметров печени и биохимических показателей крови от длительности воздействия в патогенезе алкогольной интоксикации и общего переохлаждения организма при моно воздействии изучаемых факторов и их комбинации – введение этанола в дозах 4, 8 мл/кг, охлаждение при температурах атмосферного воздуха -10°C и -18°C .

Научная новизна. Впервые в сравнительном аспекте изучено морфологическое состояние печени крыс в динамике общего переохлаждения организма и острой алкогольной интоксикации. Установлена взаимосвязь морфологических изменений печени, развивающихся в ответ на алкогольную интоксикацию и общее переохлаждение организма при различных вариантах моно- и комбинированного воздействия с изменениями биохимических параметров крови, отражающих функциональное состояние печени и характеризующих ответную реакцию организма на стресс, вызванный действием этих факторов

Теоретическая и практическая значимость. На основе полученных данных выведены уравнения, на основе которых можно рассчитать величину того или иного морфологического параметра печени в зависимости от длительности действия алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела и общего переохлаждения организма при температурах атмосферного воздуха -10°C и -18°C .

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования является сравнительное изучение печени белых крыс на микроскопическом уровне при острой алкогольной интоксикации и общем переохлаждении организма в рамках острого эксперимента с учетом изменений некоторых биохимических показателей крови и концентрации этанола в крови. В работе использован комплекс гистологических, электронно-микроскопических и морфометрических методов исследования печени, биохимические тесты.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Морфологические изменения печени при алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела и общем переохлаждении организма при температурах атмосферного воздуха -10°C и -18°C различны по направленности. При алкогольной интоксикации развиваются морфологические изменения, отражающие компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации, зависящие от дозы введенного этанола, и деструктивные, отражающие гепатотоксический эффект этанола. При общем переохлаждении структурная перестройка печени отражает компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации, направленные на поддержание температурного гомеостаза.

2. Морфологические изменения печени при алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела и общем переохлаждении организма при температурах атмосферного воздуха -10°C и -18°C при моно воздействии и при их комбинациях сопровождаются биохимическими изменениями. На основании совокупности этих изменений можно установить длительность воздействия.

3. Морфологические изменения печени при алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4, 8 мл/кг массы тела и общем переохлаждении организма при температурах атмосферного воздуха -10°C и -18°C при моно воздействии отличаются от изменений при различных их комбинациях. При увеличении силы воздействующих в комбинации стрессоров увеличиваются морфологические и биохимические проявления совместного деструктивного действия стрессоров на печень.

Степень достоверности. Определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, высокой информативностью современных методов исследования, соответствием математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Внедрение. Результаты настоящего исследования внедрены в процесс преподавания на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в практическую экспертную деятельность ООО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Томск.

Апробация работы. Основные материалы исследования, были представлены на: III Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием) студентов, интернов, ординаторов, аспирантов г. Пермь 24 апреля 2015 года; XXIX международной научной конференции Евразийского Научного Объединения, г. Москва июль 2017 г.; 11-ой международной выездной конференции русскоязычных ученых, г. Бангкок (Таиланд) ноябрь 2017 года; 12-ой международной выездной конференции русскоязычных ученых, г. Нячанг (Вьетнам) 5-8 января 2018 года; научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Судебно-медицинская наука и практика», г. Москва, июнь 2018 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ. 5 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 31 рисунок, из них 23 фотографии. В списке литературы приведены 205 работы, из них 141 отечественных и 64 зарубежных авторов. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения эксперимента использовали 185 беспородных половозрелых (в возрасте 3 мес.) крыс-самцов массой 250-300 г., полученных из вивария НИИ Фармакологии ТНЦ СО РАМН.

Эксперимент проводился в осенне-зимний период с 2013 по 2015 год совместно с соискателем Сибирского государственного медицинского университета Арбыкиным Юрием Алексеевичем. Время начала воздействия в каждой серии эксперимента – 8–00 часов. Для моделирования алкогольной интоксикации животным под эфирным наркозом интрагастрально через зонд однократно вводился 40% этанол в расчете 2 мл, 4 мл и 8 мл алкоголя на 1 кг массы тела животного. Данный диапазон доз брался из расчета степени алкогольного опьянения (0,5-1,5‰ – легкая, 1,5-2,5‰ – средняя, 2,5-3,0‰ – сильная степень алкогольного опьянения), которая будет у крыс при однократном введении 40% этанола в дозах соответственно 2 мл, 4 мл и 8 мл абсолютного алкоголя на 1 кг массы тела животного. Для моделирования гипотермии животных подвергали экспозиции холода в клетках по 2-3 особи на открытом воздухе при температуре -10°C и -18°C . При моделировании комбинированного воздействия алкоголя и холода вначале животным вводили этанол, затем клетку с животными помещали на открытый воздух. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом в течение 7 часов: через 1 час, 3 часа, 5 часов, 7 часов. Для контроля использовано 5 интактных крыс самцов. Количество животных по контрольным точкам эксперимента представлено в таблице 1.

В каждой контрольной точке производилось взятие крови путем ее сбора за счет стекания после декапитации для биохимических исследований и исследования на содержание этилового спирта в группах животных, которым этанол вводился.

При вскрытии органы выделяли единым органокомплексом, с последующим взвешиванием печени и визуальной оценкой состояния остальных внутренних органов (наличие признаков алкогольной интоксикации и общего переохлаждения организма), затем кусочки печени забирались для гистологического и электронно-микроскопического исследования.

Для световой микроскопии часть ткани фиксировали в нейтральном 10 % нейтральном формалине 48-72 часа, промывали, обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации, проводили заливку в парафин. Срезы толщиной 7-10 мкм, полученные на санном микротоме, депарафинировали [Хонин Г.А. и др., 2004], окрашивали гематоксилином и эозином и заключали в канадский бальзам. Исследовали препараты на светооптическом стандартном бинокулярном микроскопе KarlZeiss «Axiolab A1».

На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценка состояния печени была проведена по 4-балльной системе. В каждом случае были оценены: степень дистрофических изменений в гепатоцитах, степень кровенаполнения сосудов, выраженность очаговой и диффузной инфильтрации, количество лимфоцитов в полях зрения, выраженность некроза, выраженность отека, количество двуядерных гепатоцитов, количество гепатоцитов с двумя и более ядрышками в ядре [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980].

Изучение ультраструктуры проводили методом трансмиссионной электронной микроскопии в электронном микроскопе "JEM-100 CXII" ("JEOL", Япония) с апертурной диафрагмой 25-30 мкм при ускоряющем напряжении 80 кВ. Ультратонкие срезы готовили по методике Б. Уикли [Уикли Б., 1975].

На электронограммах оценены состояние ядер, ядрышек, цитоплазмы, митохондрий, капилляров.

Определение количества глюкозы в сыворотке крови было проведено глюкозооксидазным методом [Камышников В.С., 2007]. В группах животных, которым вводили этанол, во всех случаях определяли концентрацию алкоголя в крови методами газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием пакета программ «STATISTICA 10.0» с вычислением для каждой выборки среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m). Для сравнительного исследования использованы непараметрические тесты Вилкоксона, Манна-Уитни. Сравнены морфологические и биохимические параметры между группами. Для определения наличия и силы связи между исследуемыми параметрами использованы корреляционный анализ Спирмана и регрессионный анализ, при котором рассчитывали коэффициент регрессии. Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$, о выраженной тенденции судили при $p < 0,1$ [Реброва О.Ю., 2008].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика печени крыс в динамике алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 2 мл/кг массы тела

Печень экспериментальных животных, подвергшихся интоксикации этанолом в дозе 2 мл/кг массы тела характеризуется умеренными и выраженными мелкокапельными дистрофическими изменениями в гепатоцитах. Гепатоциты с вакуолями встречаются преимущественно в центроробулярной зоне ацинуса. Через 1 час воздействия в одном случае зарегистрирован единичный моноцеллюлярный некроз гепатоцита. В дальнейшем данный признак усиливается к 7 часу эксперимента. Кровенаполнение паренхимы печени имеет четкую зависимость от зоны ацинуса. Сосуды портальных трактов в течение эксперимента характеризуются умеренным кровенаполнением. Кровенаполнение центральных вен долек печени усиливается к 3 часу с дальнейшим ослаблением ниже исходного уровня. Но в последние часы эксперимента центральные вены характеризуются умеренным кровенаполнением. В большинстве случаев, в капиллярах ацинуса обнаруживаются эритроциты.

Печень экспериментальных животных характеризуется наличием мононуклеарного инфильтрата, в отличие от контрольных животных. Очаги инфильтрации находятся преимущественно вблизи сосудов. Выраженность очаговой мононуклеарной инфильтрации в течение всего периода наблюдения постепенно усиливается и к 7 часу эксперимента в полях зрения обнаруживаются 3-5 мелких очагов, либо один очаг из более, чем 40 клеток. Незначительное усиление диффузной мононуклеарной диффузной инфильтрации наблюдается в 7 часу наблюдения. Также в просвете сосудов встречаются единичные лимфоциты. В течение эксперимента количество лимфоцитов в полях зрения постепенно увеличивается от 1 клетки до 5-8 клеток. Появление гепатоцитов с двумя ядрами регистрируется только после 3 часа воздействия, причем ядра с двумя и более ядрышками встречаются редко. Заметно увеличивается количество двуядерных гепатоцитов к 5 часу воздействия, но увеличение не значимое. Так же наблюдается увеличения числа ядрышек в ядрах гепатоцитов с 1 до 2.

Кроме того, печень экспериментальных животных, подвергшихся интоксикации этанолом в дозе 2 мл/кг массы тела, характеризуется отсутствием выраженного отека стромы и паренхимы.

Во всех зонах ацинуса в динамике всего периода наблюдения увеличивается количество гепатоцитов с пикнотичными ядрами. Для гепатоцитов второй и третьей зон ацинуса характерно увеличение удельного объема ядер, а для гепатоцитов третьей зоны – еще и удельного объема митохондрий в цитоплазме. Данную картину можно расценить как усиление функциональной активности в первую очередь гепатоцитов третьей зоны ацинуса.

Характеристика печени крыс в динамике алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 4 мл/кг массы тела

Корреляционный анализ не выявил статистически значимую зависимость выраженности параметров морфофункционального состояния печени от длительности интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозе 4 мл/кг массы тела. Однако среди параметров морфофункционального состояния печени при данном воздействии выявлены следующие корреляционные взаимосвязи. Чем больше степень дистрофических изменений в гепатоцитах, тем сильнее выражены кровенаполнение сосудов печени ($r=0,54$, $p=0,02$). Количество некротизированных клеток тем больше, чем выраженнее степень дистрофии гепатоцитов ($r=0,81$, $p=0,0001$) и диффузной мононуклеарной инфильтрации ($r=0,64$, $p=0,006$). Чем больше количество лимфоцитов, тем сильнее выражена диффузная инфильтрация ($r=0,59$, $p=0,01$). Значимые изменения касаются параметров, характеризующих выраженность мононуклеарной инфильтрации и дистрофических и некротических изменений гепатоцитов. Алкогольная интоксикация вызывает во всех зонах ацинуса увеличение количества кариопикнотичных гепатоцитов, во второй и третьей зонах ацинуса – увеличение в динамике воздействия удельного объема ядер гепатоцитов, в третьей зоне – увеличение объемной доли митохондрий. Такие проявления реакции печени можно расценить как гепатотоксическое действие

этанол на гепатоциты всех трех зон ацинуса, и ответное усиление функциональной активности гепатоцитов второй и в еще большей мере третьей зоны ацинуса.

Характеристика печени крыс в динамике алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 8 мл/кг массы тела

Печень крыс при интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозе 8 мл/кг массы тела, характеризуется наличием отека, который проявляется уже через 3 часа наблюдения и нарастает к 7 часу. Увеличивается число ядрышек в ядрах гепатоцитов. Среди параметров морфофункционального состояния печени от длительности интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозе 8 мл/кг массы тела, зависит выраженность очаговой инфильтрации и отека. Чем дольше алкогольная интоксикация организма, тем меньше выраженность очаговой инфильтрации ($r=-0,61$, $p=0,04$) и выраженнее отек ($r=0,55$, $p=0,05$).

Также при данном воздействии выявлены следующие корреляционные взаимосвязи между параметрами морфофункционального состояния печени. Чем сильнее выражены дистрофические изменения в гепатоцитах, тем больше количество некротизированных клеток ($r=0,87$, $p=0,0003$). Чем сильнее выражена очаговая инфильтрация, тем больше лимфоцитов ($r=0,65$, $p=0,03$). Корреляционные взаимосвязи параметров морфофункционального состояния печени при алкогольной интоксикации.

Алкогольная интоксикация в данной группе, вызывает во всех зонах ацинуса увеличение количества кариопикнотичных гепатоцитов, во второй и третьей зонах ацинуса – увеличение в динамике воздействия удельного объема ядер гепатоцитов, в третьей зоне – увеличение объемной доли митохондрий. Относительно первой и второй зона ацинуса картина наблюдается несколько иная – в течение первого часа воздействия происходит увеличение объемной доли митохондрий в цитоплазме, а затем в первой зоне снижение до конца воздействия, а во второй – увеличение до 3 часа воздействия и лишь затем постепенное снижение. Причем в первой зоне ацинуса удельный объем ядра гепатоцитов также, как и митохондрий увеличивается к первому часу воздействия, а затем плавно уменьшается. Такие проявления реакции печени можно расценить как быстрое адаптивное усиление функциональное активности гепатоцитов всех зон ацинуса, а затем функционально гетерогенное изменение морфологических параметров – в третьей зоне отражающих гиперфункцию, в первой и второй – плавное снижение при более высоких значениях показателей, характеризующих функциональную активность гепатоцитов.

Характеристика печени крыс в динамике общего переохлаждения организма при температуре атмосферного воздуха -10°C

В ходе исследования установлено, что печеночная ткань беспородных крыс данной группы характеризуется усилением дистрофических изменений в гепатоцитах в течение эксперимента. В конечной временной точке эксперимента отмечаются умеренно выраженные мелкокапельные дистрофические изменения в гепатоцитах. И гепатоциты с вакуолями

встречаются преимущественно в центрлобулярной зоне ацинуса. Кроме того, установлено, что как в контрольной группе некроз гепатоцитов не регистрировался.

Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи параметров морфофункционального состояния печени друг с другом при общем переохлаждении. Чем больше степень дистрофических изменений в гепатоцитах, тем сильнее выражена очаговая инфильтрация ($r=0,89$, $p=0,02$). Увеличение количества лимфоцитов ($r=0,88$, $p=0,02$) и выраженность очаговой инфильтрации ($r=0,89$, $p=0,02$) влияют на количество некротизированных клеток. И чем больше количество лимфоцитов, тем больше очаг инфильтрации ($r=0,98$, $p=0,0004$).

Значимые изменения касаются параметров, характеризующих выраженность мононуклеарной инфильтрации и дистрофических и некротических изменений гепатоцитов, а также количества гепатоцитов с двумя ядрышками в ядре, кровенаполнения органа, выраженности отека. Среди статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой выявлено только увеличение к 7 часу холодого воздействия удельного объема митохондрий в гепатоцитах первой и третьей зон ацинуса, что можно расценить как небольшое усиление функциональной активности органа, направленное на увеличение продукции энергии. При этом уместно отметить отсутствие такого явления как кариопикноз во всех зонах гепатоцитов в течение всего периода наблюдения.

Характеристика печени крыс в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -18°C

Печеночная ткань экспериментальных животных при экспозиции на атмосферном воздухе температурой -18°C характеризуется умеренными и выраженными мелкокапельными дистрофическими изменениями в гепатоцитах.

Печень экспериментальных животных, подвергавшихся к действию холода при температуре атмосферного воздуха -18°C характеризуется отсутствием отека в первые 5 часов воздействия, слабо выраженный отек появляется к седьмому часу эксперимента. Происходит также незначительное увеличение числа гепатоцитов с двумя ядрышками.

Корреляционный анализ результатов исследования морфофункционального состояния печени в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -18°C выявил лишь одно статистически значимое изменение – чем длительнее экспозиция холода, тем слабее выражена очаговая инфильтрация ($r=-0,83$, $p=0,03$).

Среди статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение в гепатоцитах всех зон ацинуса удельного объема митохондрий, ядра и ядрышка начиная с 3 и до 7 часа холодого воздействия, что можно расценить как солидарное значительное усиление функциональной активности гепатоцитов всех зон ацинуса печени, направленное на увеличение продукции энергии. При этом отсутствие кариопикноза гепатоцитов во всех зонах в течение всего периода наблюдения

можно также расценить как тотальную вовлеченность паренхимы печени в адаптивную реакцию организма на гипотермию.

Характеристика печени крыс в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -10°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 4 мл/кг массы тела

В ходе исследования установлено, что печеночная ткань экспериментальных животных при данном виде комбинированного воздействия характеризуется слабо выраженными мелкокапельными дистрофическими изменениями в гепатоцитах, либо эти изменения отсутствуют в начале воздействия, но нарастают к окончанию срока наблюдения. При этом гепатоциты с вакуолями выявляются преимущественно в перипортальной зоне ацинуса. Так же, как и в контрольной группе гепатоциты в состоянии некроза не обнаруживаются.

В течение семичасового комбинированного воздействия холода и этанола на организм кровенаполнение печени имеет высокую выраженность и не зависит от зоны ацинуса.

Корреляционный анализ результатов исследования морфофункционального состояния печени в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -10°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 4 мл/кг массы тела выявил ряд статистически значимых изменений – чем длительнее экспозиция, тем сильнее выражена моноклеарная инфильтрация ($r=0,71$, $p=0,03$), тем выраженнее кровенаполнение сосудов печени ($r=0,69$, $p=0,03$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,61$, $p=0,04$) и двумя ядрышками в ядре ($r=0,51$, $p=0,05$).

Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи параметров морфофункционального состояния печени друг с другом при общем переохлаждении при температуре -10°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 4 мл/кг. Чем больше кровенаполнение печени, тем сильнее выражена очаговая инфильтрация ($r=0,83$, $p=0,02$), тем больше количество диффузно расположенных лимфоцитов, тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,61$, $p=0,04$) и двумя ядрышками в ядре ($r=0,51$, $p=0,05$). И чем больше количество лимфоцитов, тем больше выраженность очаговой инфильтрации ($r=0,76$, $p=0,009$) и гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,61$, $p=0,04$).

Стоит отметить, что к 7 часу воздействия встречаются гепатоциты с очень большим ядрышком, занимающим до 20 % удельного объема ядра и мигрирующие лимфоциты в пространстве Диссе.

Среди статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение в гепатоцитах всех зон ацинуса удельного объема митохондрий, ядра и ядрышка начиная с 3 и до 7 часа комбинированного воздействия, что можно расценить как солидарное значительное усиление функциональной активности гепатоцитов всех зон ацинуса печени, направленное на увеличение продукции энергии, и, возможно метаболизм этанола для теплопродукции. При этом отсутствие кариопикноза

гепатоцитов во второй и третьей зонах в начале воздействия можно расценить как некий протективный эффект низкой температуры для гепатотоксического эффекта алкоголя.

Характеристика печени крыс в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -10°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 8 мл/кг массы тела

Печеночная ткань экспериментальных животных при данном виде комбинированного воздействия характеризуется отсутствием дистрофических изменений в начале воздействия и выраженными мелкокапельными дистрофическими изменениями к окончанию срока наблюдения. В течение всего семичасового комбинированного воздействия на организм кровенаполнение печени имеет высокую выраженность и достигает максимальных проявлений в централобулярной зоне ацинуса. Корреляционный анализ результатов исследования морфофункционального состояния печени в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -10°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 8 мл/кг массы тела выявил ряд статистически значимых изменений – чем длительнее экспозиция, тем сильнее выражена моноклеарная инфильтрация ($r=0,65$, $p=0,04$), тем больше проявлений некроза гепатоцитов ($r=0,53$, $p=0,03$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,68$, $p=0,03$) и двумя ядрышками в ядре ($r=0,77$, $p=0,03$).

Также в данной серии эксперимента выявлены следующие корреляционные взаимосвязи параметров морфофункционального состояния печени друг с другом. Чем больше кровенаполнение печени, тем сильнее выражена очаговая инфильтрация ($r=0,83$, $p=0,01$), тем больше количество диффузно расположенных лимфоцитов ($r=0,55$, $p=0,05$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,61$, $p=0,04$) и двумя ядрышками в ядре ($r=0,53$, $p=0,05$). И чем больше количество лимфоцитов, тем больше выраженность очаговой инфильтрации ($r=0,71$, $p=0,01$), гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,69$, $p=0,03$), гепатоцитов в состоянии некроза.

Среди статистически значимых морфометрических изменений по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение в гепатоцитах всех зон ацинуса удельного объема митохондрий, ядра и ядрышка начиная с 3 и до 7 часа комбинированного воздействия, что можно расценить как солидарное значительное усиление функциональной активности гепатоцитов всех зон ацинуса печени. При этом нарастание явлений кариопикноза гепатоцитов с начала воздействия можно расценить как гепатотоксический эффект алкоголя, не нивелирующийся гипотермией. С учетом плавного нарастания распространенности кариопикноза гепатоцитов во всех зонах ацинуса после 3 часа комбинированного воздействия совокупно реакцию печени можно расценить как тотальную вовлеченность печени в адаптивную реакцию организма на комбинированное воздействие на фоне гепатотоксического эффекта этанола.

Характеристика печени крыс в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -18°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 4 мл/кг массы тела

Изменения печеночной ткани крыс при данном виде комбинированного воздействия характеризуется стабильным нарастанием дистрофических изменений с третьего часа воздействия, когда они выражены слабо, до выраженных мелкокапельных дистрофических изменений к окончанию срока наблюдения. При этом гепатоциты с вакуолями расположены во всех зонах ацинуса. В течение всего семичасового комбинированного воздействия на организм кровенаполнение печени имеет высокую выраженность. Причем, при электронной микроскопии можно различить перерастянутые капилляры, где наблюдается феномен сладжа эритроцитов. Корреляционный анализ результатов исследования морфофункционального состояния печени в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -18°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 4 мл/кг массы тела выявил ряд статистически значимых изменений – чем длительнее экспозиция, тем сильнее выражены дистрофические изменения ($r=0,55$, $p=0,05$), кровенаполнение органа ($r=0,65$, $p=0,03$), отек ($r=0,58$, $p=0,03$), моноклеарная инфильтрация ($r=0,64$, $p=0,03$), тем больше проявлений некроза гепатоцитов ($r=0,51$, $p=0,04$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,54$, $p=0,05$) и двумя ядрышками в ядре ($r=0,52$, $p=0,05$).

Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи параметров морфофункционального состояния печени друг с другом. Чем больше кровенаполнение печени, тем более выражена очаговая инфильтрация ($r=0,76$, $p=0,02$), дистрофические изменения ($r=0,53$, $p=0,05$), тем больше количество диффузно расположенных лимфоцитов ($r=0,59$, $p=0,04$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,55$, $p=0,05$). И чем больше количество лимфоцитов, тем больше выраженность очаговой инфильтрации ($r=0,71$, $p=0,01$), дистрофических изменений гепатоцитов ($r=0,59$, $p=0,04$), гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,69$, $p=0,03$), гепатоцитов в состоянии некроза ($r=0,62$, $p=0,04$).

Сравнительный и регрессионный анализ результатов электронномикроскопического исследования в данной серии эксперимента выявил статистически значимые различия уже через 1 час воздействия. Зарегистрировано увеличение удельного объема митохондрий в цитоплазме гепатоцитов всех зон ацинуса, количества гепатоцитов с пикнотичными ядрами после 3 часа воздействия, удельного объема ядрышек гепатоцитов всех зон ацинуса. Удельный объем ядер гепатоцитов, напротив, изменяется нелинейно – вначале происходит увеличение данного параметра, а после 5 часа – снижение, достигая своего минимума к 7 часу воздействия.

С учетом плавного нарастания распространенности кариопикноза гепатоцитов во всех зонах ацинуса после 3 часа комбинированного воздействия совокупно реакцию печени можно расценить как тотальную вовлеченность печени в адаптивную реакцию организма на комбинированное воздействие на фоне гепатотоксического эффекта этанола.

Характеристика печени крыс в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха -18°C на фоне алкогольной интоксикации, вызванной введением этанола в дозе 8 мл/кг массы тела

Печеночная ткань экспериментальных животных при данном виде комбинированного воздействия характеризуется наличием выраженных дистрофических изменений начиная с 5 часа экспозиции и проявляющимися в виде мелкокапельных вакуольных включений в гепатоцитах. В течение всего периода воздействия кровенаполнение печени имеет высокую выраженность за исключением второй зоны ацинуса, где кровенаполнение сосудов немного ниже.

Печень при данном воздействии характеризуется отсутствием отека в первый час воздействия, появлением через 3 часа воздействия и нарастанием к последним часам наблюдения. Происходит также увеличение по сравнению с контролем числа гепатоцитов с двумя ядрами и двумя ядрышками в ядре в течение всего периода наблюдения. Корреляционный анализ результатов исследования морфофункционального состояния печени в динамике максимального по силе комбинированного воздействия среди всех серий эксперимента выявил ряд статистически значимых изменений – чем длительнее экспозиция, тем сильнее выражена мононуклеарная инфильтрация ($r=0,69$, $p=0,03$), тем больше проявлений некроза гепатоцитов ($r=0,59$, $p=0,04$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,49$, $p=0,05$) и более выражены дистрофические изменения органа ($r=0,77$, $p=0,03$).

Также при данном виде комбинированного воздействия выявлены следующие корреляционные взаимосвязи морфологических параметров печени, отражающих ее функциональное состояние, друг с другом. С увеличением кровенаполнения увеличивается выраженность очаговой мононуклеарной инфильтрации ($r=0,74$, $p=0,01$), количество диффузно расположенных лимфоцитов ($r=0,84$, $p=0,01$), количество гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,61$, $p=0,04$). Чем больше лимфоцитов обнаруживается в ткани печени, тем больше выраженность очаговой инфильтрации ($r=0,71$, $p=0,01$), тем больше гепатоцитов с двумя ядрами ($r=0,69$, $p=0,03$), гепатоцитов в состоянии некроза ($r=0,51$, $p=0,05$), и тем более выражены дистрофические изменения гепатоцитов ($r=0,44$, $p=0,05$). Среди статистически значимых морфометрических изменений по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение в гепатоцитах всех зон ацинуса удельного объема митохондрий, ядра и ядрышка начиная через 3 часа комбинированного воздействия, что можно расценить как солидарное значительное усиление функциональной активности гепатоцитов всех зон ацинуса печени. При этом возникающие к 5 часу воздействия нарастание явлений кариопикноза гепатоцитов, снижение удельного объема митохондрий и ядра гепатоцитов можно расценить как синергию, в которой гепатотоксический эффект алкоголя усиливается гипотермией до того, что удельный объем ядра и митохондрий снижается даже ниже контрольных значений.

Изменения биохимических показателей при острой алкогольной интоксикации и общем переохлаждении организма

Моно воздействия холодового стрессора приводят к одготипным изменениям – в печени снижается содержание гликогена, и чем сильнее воздействие, тем значительнее это снижение. При этом можно заключить, что изолированное действие холода в течение 7 часов не вызывает ни срыва адаптации, ни истощения, что доказывается нормальным содержанием глюкозы в сыворотке крови животных.

Моно воздействие алкогольной интоксикации приводит к иным биохимическим изменениям. Если при введении этанола в дозе 2 мл/кг массы тела все биохимические показатели стабильны (за исключением концентрации глюкозы в сыворотке крови через 5 часов воздействия, что может являться ошибкой наблюдения), то большие дозы вызывают снижение содержания гликогена в печени. Это снижение выражено дозозависимо – чем выше доза введенного этанола, тем быстрее и значительнее снижается запасы этого макроэрга в печени. При этом параллельно снижается и концентрация глюкозы в сыворотке крови аналогично истощению запасов гликогена – чем выше доза введенного этанола, тем быстрее и значительнее снижение глюкозы в сыворотке крови. При введении этанола в дозе 8 мл/кг через 5 часов появляются признаки синдрома цитолиза – увеличение в крови активности ферментов АСТ и АЛТ.

При различных вариантах комбинированного воздействия происходит суммация эффектов гипотермии и алкогольной интоксикации относительно истощения запасов гликогена и снижения содержания глюкозы в сыворотке крови. Принцип – чем, сильнее стрессор, тем быстрее и значительнее снижение содержания гликогена в печени и глюкозы в сыворотке, характерный для моно воздействий, сохраняется и при комбинации стрессоров. Стоит отметить, что гипотермия не предотвращает развитие синдрома цитолиза и повышения активности ферментов АСТ и АЛТ при введении этанола в дозе 8 мл/кг, а лишь задерживает на 2 часа.

Морфобиохимические параллели при алкогольной интоксикации и общем переохлаждении организма

По результатам корреляционного анализа наибольшее влияние степень этанолэмии оказывает на структурные компоненты печени при алкогольной интоксикации без холодового стресса. Действие низкой температуры на фоне алкогольной интоксикации индуцирует уменьшение влияния концентрации этанола в крови на структурную перестройку печени. Объясняется это тем, что этанол используется как источник энергии для поддержания температуры тела при продолжающейся гипотермии. По имеющимся данным можно лишь судить о том, что при комбинированном воздействии алкоголя и холода, морфофункциональное состояние печени в большей мере зависит от самого факта алкогольной интоксикации, чем от ее степени, зависящей от концентрации этилового спирта в крови.

Изменениям морфологических критериев, отражающих функциональную характеристику печени, соответствуют изменения биохимических параметров – изменения активности ферментов, содержание гликогена в печени и глюкозы в сыворотке крови. Эти взаимосвязи одготипны во всех исследуемых группах, но

при некоторых воздействиях эти взаимодействия не проявляются на уровне статистической значимости. Относительно корреляций с активностью трансаминаз крови – они регистрируются в группах моно воздействия алкогольной интоксикации и при комбинированном воздействии этанола в дозе 8 мл/кг и гипотермии при -18°C , то есть в тех группах, в которых гепатотоксический эффект этанола значим в формировании морфологических изменений.

ВЫВОДЫ:

1. Алкогольная интоксикация, вызванная интрагастральным введением этанола в дозе 2 мл/кг массы тела, приводит к морфологическим изменениям печени белых крыс, отражающим повышение ее функции, через 1 час воздействия. Направленность этих изменений сохраняется в течение всего семичасового периода наблюдения. Проявления гепатотоксического эффекта этанола минимальны.
2. Алкогольная интоксикация у белых крыс, вызванная интрагастральным введением этанола в дозах 4 и 8 мл/кг массы тела, приводит к морфологическим изменениям печени, отражающим как повышение ее функции, так и гепатотоксическое действие этанола, через 1 час воздействия. Проявления гепатотоксического эффекта этанола, вызывающие дистрофию и некроз гепатоцитов, уменьшение удельного объема органелл, обеспечивающих высокий уровень функционирования гепатоцитов, нарастают в динамике воздействия и зависят от степени алкогольного опьянения, определяемой по концентрации этанола в крови.
3. Общее переохлаждение организма у белых крыс при температурах -10°C и -18°C приводит к морфологическим изменениям печени, отражающим повышение ее функции через 1 час воздействия. Выраженность этих изменений усиливается в динамике семичасового воздействия.
4. Общее переохлаждение организма при температурах -10°C и -18°C уменьшает зависимость морфологических изменений печени белых крыс при алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозах 2, 4 и 8 мл/кг от концентрации этанола в крови, что проявляется в уменьшении числа корреляционных связей между концентрацией в крови этанола и количественными характеристиками морфологических изменений печени при различных вариантах комбинированных воздействий по сравнению с наблюдаемыми при моно воздействии алкогольной интоксикации.
5. Общее переохлаждение организма при температурах -10°C и -18°C у белых крыс не предотвращает проявляющийся гепатотоксический эффект этанола, введенного в организм интрагастрально в дозе 8 мл/кг массы тела, что проявляется в увеличении активности трансаминаз крови через 5 часов воздействия. В свою очередь этанол, введенный в организм интрагастрально в дозе 4 или 8 мл/кг массы тела, ускоряет мобилизацию запасов гликогена из печени, потенцированное общим переохлаждением организма при температурах -10°C и -18°C , что приводит к резкому

уменьшению гликогена в печени при комбинации стрессоров «гипотермия при -18°C + этанол 8 мл/кг», «гипотермия при -10°C + этанол 8 мл/кг» «гипотермия при -18°C + этанол 4 мл/кг» через 5 часов воздействия, при комбинации «гипотермия при -10°C + этанол 4 мл/кг» через 7 часов воздействия.

6. Параллели между морфологическими изменениями печени белых крыс, отражающими ее функциональное состояние, и содержанием в ней гликогена разнонаправлены: при моновоздействии алкогольной интоксикации и общего переохлаждения организма – чем больше выражены морфологические признаки гиперфункции печени (кровенаполнение, удельный объем ядер и митохондрий в гепатоцитах), тем меньше содержание гликогена в печени; при комбинации стрессоров «гипотермия при -18°C + этанол 8 мл/кг» – чем меньше выражены морфологические признаки гиперфункции печени, тем меньше содержание гликогена в печени. Это отражает потенцированный депрессивный эффект на печень алкогольной интоксикации, вызванной введением высоких доз этанола, и гипотермии, вызванной охлаждением при температуре -18°C .
7. В механизмах структурных изменений печени белых крыс при комбинированных воздействиях алкогольной интоксикации и общего переохлаждения организма первичными являются потенцированные прямым стимулирующим и токсическим действием этанола на гепатоциты внутриклеточные изменения – увеличение размеров ядер гепатоцитов, удельного объема митохондрий, деструкция митохондрий, кариопикноз, вторичными – вызванные прямым действием этанола на сосуды микроциркуляции и опосредованным действием общего переохлаждения организма через вегетативную нервную систему и эндокринную систему.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алябьев Ф.В. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике острой алкогольной интоксикации. / Ф.В. Алябьев, Н.В. Крахмаль, Ю.А. Арбыкин, **Т.В. Серебров**, С.Н. Поверинов, Р.Н. Вогнерубов // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2012. – Том 27. – № 2. – С. 127-130. ИФ РИНЦ – 0,271
2. Алябьев Ф.В. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма. / Ф.В. Алябьев, Ю.А. Арбыкин, **Т.В. Серебров**, Т.Р. Яушев, Р.Н. Вогнерубов, С.Ю. Мельникова, С.В. Воронков, С.В. Логвинов // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2014. – Том 29. – № 2 – С. 71-74. ИФ РИНЦ – 0,271
3. Алябьев Ф.В. Динамика ультраструктурной перестройки печени при общем переохлаждении организма / Ф.В. Алябьев, **Т.В. Серебров**, Н.П. Чесалов, А.В. Тарасенко// **Инновационная наука**. – 2017. – Том 2. – №3. – С 245-247.
4. Алябьев Ф.В. Характеристика морфофункционального состояния печени в острой алкогольной интоксикации / Ф.В. Алябьев, **Т.В. Серебров**, Т.А. Кан,

Т.А. Любина, Н.П. Чесалов, О.А. Белоусова, Л.Н. Прибыткова, О.А. Никулина // **Врач-аспирант**. – 2017. – Том 85. – № 6. – С. 64-68. ИФ РИНЦ – 0,101

5. Алябьев Ф.В. Характеристика морфофункционального состояния печени в динамике острой алкогольной интоксикации. / Ф.В. Алябьев, **Т.В. Серебров**, Н.П. Чесалов, С.В. Логвинов и др. // Евразийское Научное Объединение. – 2017. –Том 1. – №7 (29). – С. 52-55.

6. **Серебров Т.В.** Характеристика морфофункционального состояния печени в динамике общего переохлаждения при температуре атмосферного воздуха - 18°С / **Т.В. Серебров**, Ф.В. Алябьев, Н.П. Чесалов // В сборнике: НАУЧНЫЕ РЕВОЛЮЦИИ: СУЩНОСТЬ И РОЛЬ В РАЗВИТИИ НАУКИ И ТЕХНИКИ сборник статей Международной научно-практической конференции: в 2 частях. – 2017. – С. 151-157.

7. **Серебров Т.В.** Исследование морфологии печени в динамике сочетанного воздействия на организм острой алкогольной интоксикации и общего переохлаждения в эксперименте / **Т.В. Серебров**, С.В. Логвинов, Ф.В. Алябьев, Н.В. Канская и др. // Современный мир, природа и человек. – 2017. – том 7. – № 3. – С. 57-68.

8. **Серебров Т.В.**, Динамические биохимические индикаторы функций печени при острой алкогольной интоксикации и общем переохлаждении организма в эксперименте / **Т.В. Серебров**, С.В. Логвинов, Ф.В. Алябьев, Н.В. Канская и др. // Современный мир, природа и человек, Материалы трудов участников 12-ой международной выездной конференции русскоязычных ученых во Вьетнаме (Nha Trang, Januar 5 – 8, 2018). – Том 8. – Вып. – №1. – С. 66-69

9. **Серебров Т.В.** Морфологические индикаторы печени в динамике острой алкогольной интоксикации в эксперименте / Т.В. Серебров, С.В. Логвинов, Ф.В. Алябьев, Н.В. Канская и др. // Современный мир, природа и человек, Материалы трудов участников 12-ой международной выездной конференции русскоязычных ученых во Вьетнаме (Nha Trang, Januar 5 – 8, 2018). – том 8. – Вып. №1. – С. 69-77.

10. **Серебров Т.В.** Диагностические морфологические индикаторы печени в динамике общего переохлаждения организма в эксперименте / Т.В. Серебров, С.В. Логвинов, Ф.В. Алябьев, Н.В. Канская // Современный мир, природа и человек, Материалы трудов участников 12-ой международной выездной конференции русскоязычных ученых во Вьетнаме (Nha Trang, Januar 5 – 8, 2018). – том 8. – Вып. №1. – С. 99-105.

11. **Серебров Т.В.** Динамика морфологических изменений печени при общей гипотермии / Т.В. Серебров, Ф.В. Алябьев, Л.Н. Прибыткова, А.С. Сапега и др. // **Морфология**. – 2018. –Том 153. – №3. – С. 250. ИФ РИНЦ – 0,665.

12. Алябьев Ф.В. Модифицирующее влияние общего переохлаждения организма на морфофункциональное состояние печени при алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола / Ф.В. Алябьев, **Т.В. Серебров**, В.С. Степанова, А.П. Зеленцова и др. // Избранные вопросы

судебно-медицинской экспертизы / А.И. Авдеев, И.В. Власюк, А.В. Нестеров. – 2018. – С. 18–20.

13. Алябьев Ф.В. Модифицирующее влияние общей гипотермии на ультраструктуру гепатоцитов при алкогольной интоксикации / Ф.В Алябьев, **Т.В. Серебров**, В.С. Степанова, Т.А. Любина и др.// Морфология. – 2019. –Том 155. – №2. – С. 16. ИФ РИНЦ – 0,665.

14. **Серебров Т.В.** Модифицирующее влияние общей гипотермии на ультраструктуру гепатоцитов при алкогольной интоксикации / **Т.В. Серебров**, Ф.В Алябьев, В.С. Степанова, А.А. Качаева и др.// Морфология. – 2019. –Том 155. – №2. – С. 256. ИФ РИНЦ – 0,665.

Список сокращений

°С – градусы по Цельсию

мл/кг – миллилитр на килограмм

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЛТ – алананамиотрнсфераза