

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

*Н.А. Рикало, Л.О. Яровенко*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
Кафедра патологічної фізіології (зав. - д.мед.н., доц. Н.А. Рикало)

**Реферат**

Алкогольна хвороба печінки - група захворювань, викликана токсичною пошкоджуючою дією етанолу на клітини печінки. Сьогодні, незважаючи на відкриття різноманітних етіологічних чинників, алкоголь залишається, як і раніше, одним із провідних серед інших факторів. Алкоголь є причиною 80% цирозу печінки. Смертність від алкогольного цирозу печінки є високою, і перевищує смертність від неалкогольного цирозу печінки. Незважаючи на зростаючий інтерес дослідників до проблеми захворювання алкоголю печінки, питання основних аспектів патогенезу все ще недостатньо вивчені. Це вимагає подальших досліджень і підкреслює актуальність обраної теми.

**Мета.** Провести літературний аналіз відомих клінічних та експериментальних досліджень, що стосуються сучасних аспектів патогенезу ушкодження та репараційної регенерації тканини печінки за умов хронічної алкогольної інтоксикації.

**Результати й обговорення.** У статті досліджуються сучасні аспекти патогенезу алкогольної хвороби печінки. Представлено інформацію щодо основних факторів ризику алкогольної хвороби печінки, описано метаболізм етанолу в організмі та сучасний погляд на патогенез алкогольної хвороби печінки, що у подальшому дасть можливість поліпшити корекцію і опрацювати комплексну терапію алкогольного ураження печінки. Добре відомо, що токсична доза етанолу становить близько 40 г у день у чоловіків та 20-30 г у жінок, за таких умов цироз печінки розвивається лише у 8-20% пацієнтів. Етанол окислюється у печінці до ацетальдегіду, більш токсичного метаболіту, ніж сам етанол. Ацетальдегід володіє гепатотоксичною дією і може руйнувати гепатоцити, що веде до зниження гомеостазу та низки метаболічних порушень, таких як - ацидоз, гіперліпідемія та ін. В основі патогенезу розвитку алкогольного ушкодження печінки лежать глибокі зміни метаболізму, що призводять до порушень біогенезу, структури, функцій клітин, органів та систем, у першу чергу - печінки. Матеріали патогенезу розвитку алкогольної хвороби печінки підкреслюють актуальність медично-соціальної проблеми в Україні, особливо серед підлітків і молодих людей, що веде до зниження рівня здоров'я, економічного занепаду та високої смертності.

**Висновок.** Наукові дослідження та вивчення особливостей ушкодження і репараційної регенерації печінки при хронічній алкогольній інтоксикації є актуальним питанням, яке потребує подальшого дослідження, що дасть можливість покращити корекцію алкогольних уражень печінки.

**Ключові слова:** алкогольна хвороба печінки, етанол, ацетальдегід, репараційна регенерація

**Abstract**

## MODERN ASPECTS OF THE LIVER ALCOHOLIC DISEASE DEVELOPMENT

*N.A. RIKALO, L.O. JAROVENKO*

The M.I. Pyrohov National Medical University in Vinnitsa

Alcoholic liver disease is a group of diseases caused by toxic effects of ethanol on liver cells. Today, in spite of the discovery of etiological multifactorial factors of liver disease, alcohol is still one of its leading causal factors. Alcohol is the cause of 80% of cirrhosis. Mortality from alcoholic cirrhosis is high, exceeding mortality in non-alcoholic cirrhosis (amount 44%). In spite of growing interest of hepatologists to the problem of alcohol liver disease, the basic aspects of its pathogenesis are still poorly understood. This requires further research and emphasizes the urgency of the chosen topic.

**Aim.** To conduct a review of the known clinical and experimental studies concerning the modern aspects of the pathogenesis of damage and reparative regeneration of liver tissue in chronic alcohol intoxication.

**Results and Discussion.** The article investigates the modern aspects of pathogenesis of alcoholic liver disease. The notes include the information of the major risk factors of alcoholic liver disease, described ethanol metabolism in the body and the modern view of the pathogenesis of alcoholic liver disease, which will offer an opportunity to improve pathogenesis correction and elaborate a complex therapy of alcoholic liver damage. It is well known that the threshold of alcohol toxicity on the liver is about 40 grams of ethanol daily in men and 20-30 grams in women; however, liver cirrhosis develops in no more than 8-20% of patients exceeding these values. Ethanol is oxidized in the liver to acetaldehyde, a compound considerably more toxic than ethanol itself. The acetaldehyde has a hepatotoxic action and can change the hepatocytes and reduce homeostasis, which leads to a number of metabolic disorders such as lactic acidosis and hyperlipidemia. The most common pathogenesis mechanism includes the profound changes in the metabolism that lead to violations of biogenesis, the structure and the function of cells, the organs and systems, and especially - the liver. The materials of the pathogenesis evolution of alcoholic liver disease underline the urgency of this medical and social problem; because the problem of alcohol abuse in Ukraine, especially among teenagers and young adults assumes national character, it causes the reduce of public health level, economic losses and high mortality. Also the mechanisms of reparative regeneration of liver tissue are damaged. Regeneration of liver tissue is due to proliferation, polyploidy and hypertrophy of hepatocytes. The excess of polyploidy hepatocytes leads to

*hypofunction of the organ. Failure of reparative regeneration can contribute to chronic process and the formation of liver cirrhosis.*

**Conclusion.** *Research and experimental study of age-injury and reparative regeneration of liver by chronic alcohol intoxication is a current question needing further research. It can help to improve the correction of disorders associated with chronic toxic effects of alcohol on the body.*

**Key words:** *alcoholic liver disease, ethanol, acetaldehyde, reparative regeneration*

Алкогольна хвороба печінки - група захворювань, викликана токсичною пошкодуючою дією етанолу на клітини печінки. Незважаючи на відкриття в останні десятиліття різноманітних етіологічних факторів ураження печінки, на сьогоднішній день одним із провідних серед них залишається алкоголь. У 80% усіх випадків цирозу печінки (ЦП) причиною є - алкоголь [1, 2]. Зв'язок вживання алкоголю із розвитком ЦП вперше доведений М. Баїлії у 1793 р. Летальність від алкогольного ЦП, на сьогоднішній день є високою і перевищує летальність при безалкогольному цирозі та становить 44% [3].

За даними French S.W. (2000), систематичне вживання алкоголю призводить спершу до розвитку алкогольного стеатогепатиту, далі до хронічного гепатиту із жировою дистрофією та некрозом гепатоцитів, мезенхімальною реакцією, а за умови подальшого наростання, навіть після припинення вживання алкоголю - до ЦП [4, 5].

Мета дослідження: провести літературний аналіз відомих клінічних та експериментальних досліджень, які стосуються сучасних аспектів патогенезу uszkodження та репараційної регенерації тканини печінки при хронічній алкогольній інтоксикації.

Відомо, що алкоголь негативно впливає на організм та функціонування всіх життєво важливих систем: нервову, серцево-судинну, дихальну, травну, сечостатевою, опорно-рухову. Але найбільший токсичний вплив припадає на печінку, оскільки у цьому органі відбувається метаболізм етанолу. Незважаючи на зростання зацікавленості науковців до проблеми алкогольного ураження печінки, питання основних аспектів патогенезу все ще залишається недостатньо вивченим. За літературними джерелами відомо, що вживання більше 80 г. етанолу на добу може призвести до клінічно явного захворювання печінки у чоловіків. У жінок ця доза у 2-4 рази менша, деякі авто-

ри вказують безпечну дозу етанолу 20 г. на день. Але ризик розвитку алкогольної хвороби печінки пов'язаний із набагато меншою дозою, а саме із вживанням 30 г. етанолу на добу [6, 7]. При цьому слід враховувати, що не у всіх осіб, що зловживають спиртними напоями, розвивається ураження печінки: серед цієї групи частота виявлення цирозу на ризик не перевищує 10-15%, водночас, як у 1/3 зміни печінки взагалі відсутні [8].

Аналізуючи численні публікації дослідників із цієї теми можна сказати, що залежність патологічних змін у печінці прямо залежить від дози алкоголю і тривалості його вживання. Відомо, що більш небезпечним є щоденний прийом алкоголю, а при періодичному вживанні ступінь токсичного ураження печінки є нижчим. При цьому у більшості популярних досліджень встановлено, що зазначений ризик збільшується при прийомі алкоголю натще [9, 10]. Відомо, що одноразовий прийом великих доз спиртних напоїв є більш небезпечним, ніж прийом цієї ж дози протягом декількох днів [11].

До факторів ризику розвитку хронічного алкогольного ушкодження печінки можна віднести: щоденне вживання чистого етанолу в дозах, що перевищує 40-60 г. на добу для чоловіків і більше 20 г. для жінок протягом тривалого часу [12], стать, вік, етнічну належність, вихідний стан печінки, соціально-побутові умови, харчування, ожиріння, синдром переваантаження залізом, інфікування гепатотропними вірусами, супровідні захворювання, генетичні, імунні особливості організму (наприклад, генетичний поліморфізм ферментів, які метаболізують алкоголь та кількість алкогольдегідрогенази), нутритивний статус [1, 13].

Потрапляючи до організму етанол виявляє резорбційну дію, добре всмоктується у ротовій порожнині та стравоході, близько 20% абсорбується у шлунку та 80% - у дванадцятипалій кишці [14], потім спирт розноситься кров'ю. Подразнення слизової оболонки шлунку може викликати блювоту та інші розлади [15].

Доведено, що окислення алкоголю розпочинається у травному тракті, де були виявлені ізоформи алкогольдегідрогенази (АДГ): найактивніша розміщується у шлунку, прямій кишці, менш активна - тонка, товста кишки [16]. Шлункова алкогольдегідрогеназа здійснює перший етап метаболізму етанолу, у результаті якого кіль-

кість етанолу, що надходить у портальний кровоплин, зменшується. Також відомо, що активність шлункової алкогольдегідрогенази менша у жінок [7, 17]. Надходження етанолу відбувається через ентероцити тонкої кишки у портальну вену систему, в печінці при дії етанолу відбувається стимуляція клітин Купфера, які у подальшому виробляють оксиданти, запальні, фіброгенетичні цитокіни та вільні радикали [3, 7]. Внаслідок чого посилюється лейкоцитна інфільтрація і активується процес запалення печінки із можливістю розвитку гепатиту. Процес ушкодження печінки розпочинається у зоні навколо центральної вени, яка відповідає за оксигенацію крові та має високу концентрацію цитохрому  $P_{450} 2E_1$ . Гіперпродукція прозапальних цитокінів, а саме, збільшена концентрація інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у крові доводять алкогольне ураження печінки [3].

Майже 75-98% алкоголю, який надходить в організм метаболізується гепатоцитами. Етанол не накопичується в організмі. У середньому лише 10% етанолу не метаболізується і в незмінному вигляді виводиться легенями, нирками, шкірою [18]. Відомо, що окислення алкоголю відбувається найбільш інтенсивно перших п'ять годин після вживання і триває до 15 діб з утворенням холестерину і жирних кислот [19].

Окислення етанолу в печінці відбувається за участі 3 ферментних систем: алкогольдегідрогенази (АДГ), мікосомальної етанолокиснювальної системи (МЕОС) і каталази [3, 17].

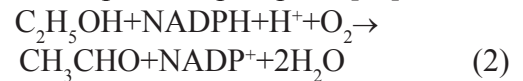
Алкогольдегідрогеназа - це система цинковмісних ферментів, які прискорюють відщеплення водню від молекули етанолу, що локалізується у рідкій частині цитоплазми. Цей фермент є димером, що складається із однакових або близьких за первинною структурою поліпептидних ланцюгів, які кодуються алелями одного гена. Виділяють 7 ізоферментів АДГ [20]. АДГ відповідає за метаболізм алкоголю, коли його концентрація у крові і тканинах відносно низька, розщеплює до 80% етанолу. Дегідрування етанолу відбувається при дії ферменту АДГ (за участі кофермента нікотинамідаденін-динуклеотида - НАД<sup>+</sup>) із утворенням ацетальдегіду [21]:



У реакції (1) іон водню переходить від спирту на кофермент НАД<sup>+</sup> із утворенням

НАД·Н. Накопичення іонів водню стимулюють процеси окислювального фосфорилування у мітохондріях. Надмірна активізація цього процесу призводить до набухання мітохондрій і до зсуву окисно-відновної рівноваги у лужний бік.

При вживанні великих кількостей алкоголю та при хронічному його прийомі етанол активує МЕОС цитохрому  $P_{450} 2E_1$ , локалізовану в мікросомах непосмугованих ретикулоендотелійних клітин гепатоцитів. При хронічному алкоголізмі окислення етанолу прискорюється на 50-70% за рахунок гіпертрофії ретикулоендотелійних клітин та індукції цитохрому  $P_{450} 2E_1$ , який є у 10 разів активніший за АДГ, здатний окислювати не тільки етанол, а й метанол та бере участь у детоксикації лікарських препаратів [22].



Окрім основної реакції (2), цитохром  $P_{450}$  каталізує утворення активних форм кисню ( $O_2^{\cdot -}$ ,  $H_2O_2$ ), які стимулюють перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) у печінці та інших органах [3].

Каталазна система відіграє мінімальну роль у метаболізмі етанолу, вона активується при виснаженні цитохромів. Каталаза міститься у пероксисомах цитоплазми і мітохондріях клітин печінки і розщеплює близько 2% етанолу, каталізує реакцію пероксид водню, у результаті утворюється ацетальдегід:



При хронічному вживанні етанолу роль цієї системи підвищується. Каталаза активніша за АДГ в 4-5 рази. Утворюються перекисні продукти, які активують процеси ПОЛ і призводять до ще більшого порушення функції ліпідних мембран.

Отже, на першому етапі окислення алкоголю у гепатоцитах відбувається дегідрування етанолу із утворенням ацетальдегіду, див. реакції (1), (2), (3), який є типовим аліфатичним альдегідом із високою реакційною здатністю у відношенні до біогенних нуклеофілів (він неферментаційно може ацетилувати із SH-, NH<sub>2</sub>- групами білків та других складових у клітинах та порушувати їх функції) чим пояснюється його токсичність [23].

Завершальним етапом біотрансформації етанолу є окиснення ацетальдегіду двома ферментами: FAD<sup>+</sup>-залежною альдегідоксидазою (реакція

(4)) та NAD<sup>+</sup>-залежною ацетальдегіддегідрогеназою (АльдГ) в ацетат (реакція (5)) [21, 24]:



У результаті реакції (4) утворюється оцтова кислота, пероксид водню та інші активні форми кисню, які також активують процеси ПОЛ.



Отримана у результаті реакцій (4), (5) оцтова кислота каталізується ацетат-КоА-лігазою (тіокіназою) у присутності аденозинтрифосфату (АТФ), перетворюється у ацетилкоензим А (ацетил-КоА), який у подальшому входить до циклу Кребса і окислюється до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O із утворенням енергії. Ацетил-КоА також бере участь у синтезі жирних кислот, холестерину і стероїдних гормонів. Залежно від співвідношення АТФ/АДФ та концентрації оксалоацетата у мітохондріях гепатоцитів, може використовуватись на синтез жирних кислот чи кетонових тіл. Також підвищуються концентрації ацетальдегіда і ацетату в кілька разів [25].

Проаналізувавши велику кількість літературних джерел ми виділили основні механізми пошкодження печінки. Розрізняють наступні прямі і непрямі ефекти патогенетичного впливу етанолу на гепатоцити, які лежать в основі алкогольного ураження печінки: токсична дія ацетальдегіду (високореакційного і потенційно токсичного метаболіту етанолу) [7, 17]. Накопичення ацетальдегіду в тканині печінки призводить до метаболічних порушень, зокрема, окисно-відновних процесів (оксидативний стрес), посилення процесів ПОЛ [13], формування стійких комплексних сполук із білками, порушення фосфоліпідів мембран, підвищення їх проникності, порушення трансмембранного транспорту та функціонування клітинних рецепторів та мембранних ферментів [3, 8]; підвищення клітинного редокс-потенціалу (збільшення співвідношення НАД·Н і НАД<sup>+</sup> призводить до підвищеного синтезу лактату із пірувату, що у подальшому призводить до розвитку лактат-ацидозу); порушення ліпідного обміну; порушення функцій мітохондрій [26]; наростає гіпоксія; розвиваються імунні та запальні механізми ушкодження печінки; активуються процеси колагеногенезу, канцерогенезу, фіброгенезу.

Отже, при хронічній тривалій алкогольній інтоксикації зміни у печінковій паренхімі мають

незворотний характер, оскільки у цьому органі відбувається метаболізм етанолу. Незважаючи на зростання зацікавленості до проблеми алкогольного ураження печінки, питання основних аспектів патогенезу все ще залишається недостатньо вивченим, а ускладнення, такі як - хронічний гепатит, фіброз та цироз печінки, при наростанні можуть призвести до розвитку раку та летального наслідку [25].

Порушення імунних реакцій, запалення, активація процесів фіброгенезу, підвищення колагенозу, зростання ступеню ендотоксигмії, будуть призводити до ушкодження та загибелі гепатоцитів та одночасно стимулювати процеси репараційної регенерації печінки, що направлені на відновлення його маси та функції. Фізіологічна регенерація поділяється на молекулярну (різні рівні відновлення молекул); внутрішньоорганоїдну (нормалізація будови окремих органоїдів і їх гіпертрофія); органоїдну (збільшення числа органоїдів і гіперплазія ядерного апарату); клітинну регенерацію (поділ клітин). Перші три види регенерації відносяться до внутрішньоклітинної регенерації, на якій ґрунтується репараційна регенерація [27]. Відомо, що печінка має широкий діапазон коливань функціональної активності в нормальних умовах забезпечується переважно на основі інтенсифікації або гальмування внутрішньоклітинних регенераційних процесів. У нормальних умовах мітоз у печінковій тканині рідкісний та нечисленний, хоча гепатоцити мають здатність до більше ніж 100 реплікаційних циклів. На противагу, поява гіпертрофованих гепатоцитів із великими ядрами - часте явище.

Загально відомим фактом є висока регенераційна здатність печінки. При пошкодженні печінки, що супроводжується загибеллю значних її ділянок, що вимагає швидкого відновлення початкового об'єму паренхіми, поряд із інтенсифікацією всередині клітинних гіперпластичних процесів значно зростає і мітотична активність печінкових клітин. У численних експериментах встановлено, що після видалення у тварин 70% маси, печінка у відносно короткий термін досягає початкової маси із повною нормалізацією функцій [27].

Таким чином, важливим є питання вивчення механізмів репараційної регенерації печінки при хронічному алкогольному ураженні. Ві-

домо, що репараційний ріст може здійснюватися трьома клітинними механізмами: збільшення кількості клітин (проліферація), збільшення числа геномів у клітинах (поліплоїдизація) та за рахунок росту цитоплазми клітин (гіпертрофія) [27, 28, 29]. Репараційна регенерація патологічно зміненої печінки може відбуватися як шляхом збільшення об'єму функціонуючої паренхіми, так й шляхом, як зазначалось раніше, резорбції надлишку утвореного колагену. Репараційний процес включає дві різні фази - регенерацію, за її умов ушкоджені клітини заміщуються клітинами такого ж типу, при цьому наслідків патологічного процесу не залишається та фіброплазія (фіброз), при якому паренхіма органу заміщується сполучною тканиною. Як відомо, із досліджень [30, 31, 32], недостатність репараційної регенерації може слугувати передумовою хронізації патологічного процесу в органі. Тому актуальним питанням є фармакологічна стимуляція репараційної регенерації патологічно зміненої печінки і дослідження її клітинних механізмів.

Таким чином, експериментальні дослідження вікових особливостей ураження та репараційної регенерації тканин печінки за умов хронічної алкогольної інтоксикації є актуальним питанням, яке потребує подальшого студіювання, що у подальшому може допомогти поліпшити фармакокорекцію ускладнень та порушень, пов'язаних із хронічним токсичним впливом алкоголю та його метаболітів на організм.

## Висновки

В основі патогенезу розвитку алкогольного ушкодження печінки лежать глибокі зміни метаболізму, що призводять до порушень біогенезу, структури, функцій клітин, органів та систем, у першу чергу - печінки [33] та активують процеси репараційної регенерації. Представлені матеріали стосовно патогенезу розвитку алкогольної хвороби печінки підкреслюють актуальність цієї медично-соціальної проблеми - ушкодження печінки при хронічній алкогольній інтоксикації. Оскільки проблема зловживання алкоголем в Україні, особливо у підлітків та молодих людей, набула загальнодержавного характеру через зниження рівня здоров'я населення, нанесення економічних збитків та високу смертність, тому потребує подальшого дослідження та вивчення. Дослі-

дження допоможе удосконалити корекцію порушень пов'язаних із хронічним токсичним впливом алкоголю.

## Література

1. Babak O.J. Alcoholic liver disease: scientific advances and clinical perspectives. *Suchasna gastroenterologiya*, 2006; 6 (32): 4-9. Russian: (Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы. *Сучасна гастроентерологія* 2006; 6 (32): 4-9).
2. Lieber C. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J. Hepatol.* 2000; 32: 113-128.
3. Polunin T.E., Maev I.V. Alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 2008; 1: 38-42. Russian: (Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольная болезнь печени. *Гастроентерология* 2008; 1: 38-42).
4. Kartifuzova J.V., Reshetnik E.M., Pavlovich S.I. et al. Aktivnist fermentiv sirovatki blood that camp tkanini pechinki at dii etanolu for drain blockade opoïdnih retseptoriv naloxone. *Klinichna that eqsperimental Pathologia* 2009; 4 (30): 131-134. Ukrainian: (Картіфузова Ж.В., Решетнік Є.М., Павлович С.І. та ін. Активність ферментів сироватки крові та стан тканини печінки при дії етанолу за умов блокади опоїдних рецепторів налоксом. *Клінічна та експериментальна патологія* 2009; 4 (30): 131-134).
5. French S.W. Mechanisms of alcoholic liver injury. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2000; 14: 327-332.
6. Nikitin I.G., Baikovaya I.E., Hohova L.M., Storozhakov G.I. Immune mechanisms of the progression of alcoholic liver disease. *Forum Hepatology*, 2005; 4: 8-11. Russian: (Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И. Иммуные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени. *Гепатологический форум* 2005; 4: 8-11).
7. Maher J., Feldman M., Friedman L. Alcoholic liver disease. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management - 7 th ed.* WB Saunders 2002; 1375-1391.
8. Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Alcoholic liver disease. *Ros. Honey. Magazine* 2001; 3 (2): 61-65. Russian: (Буйверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени. *Рос. Мед. Журнал* 2001; 3 (2): 61-65).
9. Becker U., Deis A., Sorensen T.I. et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029.
10. Bellentani S., Saccocio G., Costa G. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *The Dionysos study group.* *Gut* 1997; 41: 845-850.
11. Tolstrup J.S., Jensen M.K., Overvad K. et al. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women. *Addiction* 2004; 99: 323-330.
12. Kim W.R., Brown R.S., Terrault N.A., El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshipp. *Hepatology* 2002; 36: 227-242.
13. Mayevskaya M.V., Morozov M.M., Ivashkin V.T. Algorithm for the management of patients with alcoholic

- liver disease. RZHGGK 2011; 1: 55-58. Russian: (Маевская М.В., Морозова М.М., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. РЖГГК 2011; 1: 55-58).
14. Shpachenko V.M. The structure of alcohol students grades 8-11 schools a major industrial center of Ukraine. *Arhiv psihiatrïi*, 2003; 3 (34): 164-166. Russian: (Шпаченко В.М. Структура употребления алкоголя школьниками 8-11 классов общеобразовательных школ крупного промышленного центра Украины. Архив психиатрии 2003; 3 (34): 164-166).
  15. Gerlingsa I., Brink D.D., Spihersa M. Strategies for treating alcohol problems. Kyiv: Sphere, 1999: 167. Russian: (Герлингса И., Бринк Д.Д., Спихерса М. Стратегии лечения алкогольных проблем. К.: Сфера 1999: 167).
  16. Golovenko M.J., Borysyuk I.J., Lihota O.B., Larionov V.B. Multi-transfer mechanisms of acetaldehyde in the gastrointestinal tract. *Modern problems of toxicologists* 2008; 4: 11-15. Ukrainian: (Головенко М.Я., Борисюк І.Ю., Ліхота О.Б., Ларіонов В.Б. Багатовекторність механізмів переносу ацетальдегіду в шлунково-кишковому тракті. Сучасні проблеми токсикології 2008; 4: 11-15).
  17. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328.
  18. Reshetilov Y.I., Dmitriev S.N., Vasil'chenko A.Y., Protsenko N.M. Agroionic screening of liver disease in patients with atopic pathology. *Zaporozhye of medical journal* 2011; 2: 137. Ukrainian: (Решетілов Ю.І., Дмитрієва С.М., Васильченко О.Ю., Проценко Н.М. Аероіонний скринінг уражень печінки у хворих на атопічну патологію. Запорозький медичинський журнал 2011; 2: 137).
  19. Tsyhoda V. Social danger of alcoholism in Ukraine. *Psychopedagogical problems of rural schools*, 2011; 36: 28. Ukrainian: (Цигода В. Соціальна небезпека алкоголізму в Україні. Психолого-педагогічні проблеми сільської школи 2011; 36: 28).
  20. Xie P., Parsons S.H., Speckhard D.C. et al. X-ray structure of human class IV sigmasigma alcohol dehydrogenase. Structural basis for substrate specificity. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 18558-18563.
  21. Kalinin A.V. Pathogenesis, clinical picture and treatment of alcoholic liver disease. *Wedge. gastroenterol prospects. hepatol.* 2001; 4: 8-14. Russian: (Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени. Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2001; 4: 8-14).
  22. Gubskiy Y.I. Biological Chemistry textbook for students in higher education institutions 4 level of accreditation. Kyiv-Kiev: New Book 2011: 567. Ukrainian: (Губський Ю.І. Біологічна хімія Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів 4 рівня акредитації. Київ-Вінниця: Нова книга 2011: 567).
  23. Reischl R.J., Bicker W., Keller T. et al. Occurrence of 2-methylthiazolidine-4-carboxylic acid, a condensation product of cystein and acetaldehyde, in human blood as a consequence of ethanol consumption. *Anal Bioanal Chem.* 2012; 404 (6-7): 1779-1787.
  24. Littleton J., Little H. Current concepts of ethanol dependence. *Addiction* 1994; 89: 1397-412.
  25. Kalinin A.V. Alcoholic liver disease. *Farmateka*, 2005; 1: 48-54. Russian: (Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени. Фарматека 2005; 1: 48-54).
  26. Mayevskaya MV Alcoholic liver disease. *Wedge. Outlook gastroenter., hepatol.* 2001; 1: 4-8. Russian: (Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. Клини. перспективы в гастроэнтер., гепатол. 2001; 1: 4-8).
  27. Tumansky VA Physiological update and reparative regeneration of specialized cells. *Patologiya.* 2006; 3 (2): 19-31. Russian: (Туманский В. А. Физиологическое обновление и репаративная регенерация специализированных клеток. Патология. 2006; 3 (2): 19-31).
  28. Brodsky W. Uryvaeva I. V. Cell popyploidy: its relation to tissue growth and function. *Int. Rev. Cytol.* 1997; 50: 275-332.
  29. Laconi E. Differential grown from carcinogenesis to liver regeneration. *Am. Journal Pathology.* 2000; 156: 389-392
  30. Hawryluk AM. Liver regeneration: key mechanisms and morphological manifestations. *Hepatology.* 2008; 2: 16-23. Ukraine (Гаврилюк О. М. Регенерація печінки: провідні механізми та морфологічні прояви. Гепатологія. 2008; 2: 16-23).
  31. La Brecque D. Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle. *Amer. Journal Gastroenterology.* 1994; 89 (8): 86-90
  32. Rykalo NA, Androschuk OV. Current views on the mechanisms of reparative regeneration of the liver and kidneys. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine.* 2012; 2: 110-113. Ukrainian: (Рикало Н.А., Андросчук О.В. Сучасні погляди на механізми репаративної регенерації печінки та нирок. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2012; 2: 110-113).
  33. Swift R. Drug therapy for alcohol dependence. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340 (19):1482-1490.