

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Г.Д. Фагеенко, С.В. Виноградова

Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, алкоголь, факторы риска, полиморфизм генов.

Известно, что злоупотребление спиртными напитками негативно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и является фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности [5, 13, 31, 46, 47, 52]. Однако не у всех лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляется АГ. В последние годы обсуждается генетическая предрасположенность к развитию алкоголь-индуцированной АГ, связанная, в частности, с полиморфизмом генов ферментов, метаболизирующих этанол.

Другой недостаточно исследованный вопрос связан с влиянием на развитие ССЗ употребления алкоголя в малых и умеренных дозах. Представления о том, что спиртные напитки в некоторой степени оказывают защитное действие на развитие ишемической болезни сердца (ИБС), очень распространены как среди врачей, так и широкой публики. Существует так называемый французский парадокс — низкая частота ИБС во Франции, где принято ежедневно пить виноградное вино. Эпидемиологические исследования показывают положительное влияние алкогольных напитков на некоторые показатели, связанные с ССЗ — липидный спектр крови, тромбообразование и фибринолиз, чувствительность к инсулину, уровень эндотелина, NO, перекисное окисление липидов [22, 40, 46].

Влияние вида алкогольного напитка на сердечно-сосудистые заболевания до конца не выяснено. Ряд авторов считает, что положительным эффектом на снижение риска ИБС обладает только виноградное вино, преимущественно красное, а другие спиртные напитки, например пиво, оказывают негативное влияние [21, 50]. Другие авторы отмечают положительный эффект независимо от вида спиртного [22, 40, 46], а некоторые относятся скептически к положительному эффекту вина на функцию сердца [16]. Недостаточно выясненным остается влияние характера употребления алкоголя —

частота, количество, связь с приемом пищи и др. Имеются также данные о действии генетических факторов на ассоциацию употребления алкоголя с развитием атеросклероза. Рассмотрению этих вопросов и посвящена данная статья.

Влияние алкоголя на развитие артериальной гипертензии

В последние десятилетия активно исследуется влияние алкоголя как фактора риска АГ. Исследования, в которые включались лица разного этнического происхождения и пола, свидетельствуют о том, что с употреблением алкоголя связано 5—7% риска развития АГ [27]. Показано, что воздержание от спиртного в течение нескольких дней сопровождается снижением артериального давления (АД). Отдельные авторы отмечают, что у умеренно выпивающих уровень АД ниже, чем у непьющих, что, по-видимому, более характерно для женщин [27]. Данные эпидемиологических исследований подтверждаются экспериментальными работами, в которых показано повышение АД при употреблении алкоголя [37] и снижение при отказе от него [51].

Механизмы связи АГ с употреблением алкоголя еще не достаточно исследованы. Невыясненными остаются такие вопросы: 1) является ли эта ассоциация линейной или существует пороговая доза алкоголя; 2) влияет ли на нее вид алкогольного напитка; 3) характер употребления алкоголя; 4) временной фактор ассоциации изменения АД от употребления алкоголя; 5) влияние пищевого и/или поведенческого факторов; 6) роль генетических факторов. Все эти вопросы имеют отношение к роли снижения употребления алкоголя для лечения или профилактики АГ [26].

При проведении эпидемиологических исследований недостаточно уделено внимания таким факторам, как частота и характер употребления алкоголя. В исследовании Marques-Vidal и соавт. показана взаимосвязь характера употребления алко-

ля и уровня АД [29]. У ирландцев, которые пьют алкогольные напитки в больших количествах в выходные дни, уровень АД в понедельник выше, чем в другие дни недели, в то время как у французов, которые употребляют алкоголь более равномерно в течение недели, такого подъема АД по понедельникам не наблюдается.

В исследовании Stranges и соавт. изучено влияние характера (с закуской или без) и количества употребляемого алкоголя на развитие АГ у 2609 жителей Нью-Йорка обоего пола европейского происхождения в возрасте от 35 до 80 лет [46]. Показано, что у лиц, как правило употребляющих алкоголь без закуски, риск АГ на 64% выше, причем объем спиртного в данном случае не имеет значения. Не обнаружено разницы во влиянии на АГ вида алкогольного напитка (пиво, вино или ликер). В исследовании итальянских ученых на большой группе мужчин и женщин также показана ассоциация характера приема вина — с закуской или без — с риском АГ [47].

Достаточно широко распространено мнение о защитном эффекте красного вина от развития сердечно-сосудистых заболеваний. Его связывают с антиоксидантным действием полифенолов, входящих в состав красного вина [6, 7, 10, 45, 50]. Этот вопрос стал предметом исследования Zilkens и соавт. [52]. Они провели эксперимент, в который вошли 28 здоровых мужчин. Он состоял из четырех этапов длительностью по 4 нед: 1) контрольный период, на протяжении которого не употреблялись ни алкоголь, ни виноградные продукты; 2) прием 375 мл красного вина в день (39 г этанола); 3) 375 мл того же вина, но безалкогольного; 4) 1125 мл пива в день (41 г этанола). Вино и пиво вызывали повышение к концу эксперимента уровня АД на 1,9 и 2,9 мм рт. ст. соответственно по сравнению с контрольным периодом. В конце периода приема безалкогольного красного вина уровень АД не изменился. Алкогольные напитки и безалкогольное вино не влияли на дилатацию плечевой артерии, вызванную глицерилтринитратом. Экскреция с мочой эндотелина-1 была выше в периоды употребления алкогольных напитков по сравнению с безалкогольными.

Данные этого исследования показали, что наиболее действенным компонентом спиртных напитков является сам алкоголь. АД повышалось к концу периода употребления алкогольных напитков не зависимо от их вида (вино, пиво). Действие других компонентов красного вина на изучаемые параметры сердечно-сосудистой системы не отмечено. Употребление приблизительно 700 мг полифенолов, содержащихся в дневной дозе безалкогольного вина заметно не влияло на уровень АД, размеры сердца, эндотелиальную функцию или секрецию эндотелина. Эти данные противоречат результатам других экспериментов, что виноградный сок или безалкогольное вино улучшает эндотелий-независимую вазодилатацию [7, 45]. Zilkens с соавт. показали, что вазопрессорный эффект алкоголя вызывается, по крайней мере частично,

благодаря повышению уровня эндотелина-1. Авторы объясняют расхождение их результатов с данными эпидемиологических исследований тем, что в них не учитывалось влияние других факторов, связанных с питанием и образом жизни. В частности, лица, пьющие вино, могут иметь более высокий социоэкономический статус и, соответственно, имеют больше возможностей заботиться о своем здоровье.

В исследовании Zilkens и соавт. было подтверждено показанное ранее увеличение размеров сердца при употреблении алкоголя [5, 31]. Как у гипертоников [5], так и у нормотоников [31] влияние алкоголя на увеличение размеров сердца (HR) было более выраженным в вечерние и ночные часы. Расхождение между изменениями АД и HR — повышением систолического АД в течение дня, и увеличением HR ночью — показывает влияние симпатической регуляции [31, 52]. В работе Zilkens с соавт. не определялись уровни эндотелина-1 в зависимости от суточного изменения АД и HR. Такие исследования могли бы прояснить связь уровня эндотелина-1 с симпатической регуляцией.

Адаптивные структурные изменения резистентных сосудов под действием этанола могут вести к хронической гипертензии. Поэтому, если у пациента АД превышает 115/75 мм рт. ст., врач должен предупредить его, чтобы остерегался злоупотребления алкогольными напитками [13]. Воздержание от алкоголя может быть одним из факторов лечения АГ [27]. Показано, что алкогольные напитки могут снижать эффективность медикаментозного лечения и снижения веса, направленных на коррекцию АД, при этом отказ от спиртного более снижает АД, чем физические упражнения и уменьшение потребления соли [27].

Действие алкоголя на развитие ИБС

Ряд авторов высказывают предположение, что употребление алкоголя в малых или умеренных количествах может оказывать защитный эффект относительно развития ИБС [24, 32, 35, 40, 41]. Это может быть связано с увеличением в плазме уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшением уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [35]. Употребление алкоголя дозозависимо повышало показатель ХС ЛПВП и снижало уровень фибриногена в эксперименте [41] и ассоциировано с более низким значением маркеров воспаления [24]. Показано, что влияние алкоголя на липидный спектр крови и атеросклероз зависит от дозы: умеренная ассоциирована с менее выраженным атеросклерозом каротидных артерий, а злоупотребление — с прогрессированием заболевания [32]. В этой работе обследованы 5888 мужчин и женщин старше 65 лет. Количество потребляемого алкоголя оценивали по количеству бутылок или банок пива, шестиунциевых бокалов вина и количеству рюмок ликера. В зависимости от частоты употребления алкоголя в течение недели выделены несколько групп: 1) непьющие; 2) менее 1 раза; 3) от 1 до 6 раз;

4) 7—13 раз; 5) более 14 раз. Показано, что употребление алкоголя с частотой 1—6 раз в неделю ассоциировано с менее выраженным атеросклерозом каротидных артерий, а при частоте более 14 раз в неделю — с более выраженным атеросклерозом. Это наблюдалось как у мужчин, так и у женщин.

В работе [41] анализируются данные более 100 исследований (случай-контроль, проспективных когортных) и более 80 кратковременных экспериментальных исследований, которые показали пользу употребления алкогольных напитков в объеме, эквивалентном 10—15 г этанола в день, на состояние ССС.

Ряд исследований случай-контроль выявили пользу спиртного относительно развития ИБС [20, 41]. Несколько крупномасштабных когортных исследований в различных популяциях также показали, что умеренное употребление алкоголя снижает риск развития ИБС и/или смертности от ИБС [20, 41, 43]. Полезные суточные дозы алкоголя, снижающие риск ИБС на 30—40%, для мужчин и женщин составляют 2 и 1 порции соответственно, увеличение количества алкоголя снижает положительный эффект; 1 порция алкоголя соответствует 10—15 г этанола.

Данные многочисленных исследований, проведенных в России и в Украине, свидетельствуют об употреблении алкоголя как об важном факторе в развитии ССЗ. Так, российские ученые на большой группе мужчин (7815 человек) в возрасте 40—59 лет установили, что 94,5% из них пьют спиртные напитки, причем среднее их потребление больше «полезного» уровня [1]. Было подтверждено, что

связь приема алкоголя со смертностью от ИБС имеет U-образный характер: минимальный показатель смертности наблюдался при малых и умеренных количествах алкоголя и увеличивался у непьющих и злоупотребляющих алкоголем. Рост смертности от ИБС отмечен при суточном употреблении алкоголя более 24 г этанола, что значительно меньше, чем его реальное (35,0—38,0 г) [1]. Аналогичные данные о пользе употребления алкоголя в малых и умеренных дозах получены в различных странах. В исследованиях с исключением лиц, не употребляющих спиртные напитки по состоянию здоровья, показали такие же результаты [40].

Изучены эффекты приема фиксированной дозы алкоголя в сравнении с периодом воздержания. Показано, что прием алкоголя влияет на целый ряд биохимических показателей, характеризующих деятельность ССС, что показывает вовлеченность нескольких механизмов. Анализ этих исследований, проведенный Rimm и др., свидетельствует, что умеренное употребление алкоголя сопровождается повышением уровня ЛПВП, снижением фибриногена и других гемостатических факторов, повышением чувствительности к инсулину [40]. Как видно из рисунка, основной эффект связан с повышением уровня ЛПВП (снижение риска ИБС на 40—65%), хотя механизмы такой ассоциации не исследованы. Предполагают, что это может объясняться усилением синтеза печенью липопротеинов, активацией липаз триглицеридами (ТГ) и замедлением удаления циркулирующих ЛПВП [11]. Не обнаружено влияния на уровень ЛПВП вида алкогольного напитка, это предполагает, что основным действующим агентом является этанол



Рисунок. Влияние генетических и средовых факторов на биохимические показатели при умеренном употреблении алкоголя у больных ИБС

[11]. Зависимость уровня ЛПВП от дозы алкоголя линейна [11], в то время как дозовый эффект алкоголя на развитие ИБС имеет J- или U-образную форму. Метаанализ, проведенный Rimm и др., показал, что суточная доза этанола 30 г повышает уровень ЛПВП на 0,10 ммоль/л и снижает риск ИБС на 17% [40]. На данную зависимость не влияли пол и вид алкогольного напитка. Эта доза этанола ассоциирована также с незначительным (на 0,06 ммоль/л) уровнем ТГ, что повышает риск ИБС на 1,9% [40]. Но такой негативный эффект компенсирован гораздо большим повышением уровня ЛПВП.

Изучение влияния алкоголя на показатели гемостаза свидетельствуют об изменении уровня и взаимодействия фибринолитических агентов, что предупреждает тромбоз [11, 38, 39]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали влияние алкоголя на уровни фибриногена, активаторов и ингибиторов плазминогена [39]. Rimm с соавт. подсчитали, что ежедневное употребление приблизительно 30 г этанола снижает уровень фибриногена на 0,075 г/л, что соответствует снижению риска развития ИБС на 12,5% [40]. Таким образом, после ЛПВП фибриноген является вторым по силе фактором, который ассоциирован с влиянием алкоголя на ИБС — снижение риска составляет 20—30% (рисунок). Показана причастность других гемостатических факторов, но она незначительна. Так, Iso и соавт. обнаружили прямую корреляцию между употреблением алкоголя и уровнем активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI 1) [22]. Ridker и соавт. установили, что умеренные дозы алкоголя ассоциированы с уровнем t-PA [38].

В то же время имеются данные о негативном влиянии алкоголя на некоторые показатели гемостаза. Так, отмечено, что вино влияло на агрегацию и секрецию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, что может быть фактором риска развития тромбозов [30].

Другие авторы указывают, что употребление алкоголя ассоциировано с повышением чувствительности к инсулину [25, 48].

Как видно из рисунка, на снижение риска ИБС, ассоциированного с приемом алкоголя, 40—65% эффекта приходится на повышение уровня ЛПВП, 20—30% — на снижение уровня фибриногена, 5—10% — на повышение чувствительности к инсулину.

По данным Stranges и соавт. употребление алкоголя без закуски и его частота более значительно влияют на риск коронарных событий, чем количество алкоголя или вид напитка [46]. Предполагают, что прием алкоголя вместе с пищей замедляет его всасывание и сглаживает негативное действие на сердечно-сосудистую систему. Хотя переизбыток тоже вредно, оно уменьшает или даже нивелирует положительное действие алкоголя на риск ИБС. В работе [30] исследовано влияние вина и диеты (средиземноморской и обогащенной жирами) на ряд показателей воспаления и гемостаза.

Сочетание употребления вина и средиземноморской диеты положительно отражалось на показателях гемостаза. Вместе с тем отмечается, что добавление к диете вина значительно влияло на активность тромбоцитов (агрегацию и секрецию, индуцированную коллагеном), что может быть фактором риска развития тромбозов.

Некоторые авторы отмечают благотворность алкоголя только для виноградного вина. В работе Gronback и соавт. показано, что у мужчин, выпивающих 3—5 стаканов вина в день, относительный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии составляет 0,51 по отношению к непьющим, в то время как у употребляющих водку он был равен 1,34; потребление пива не влияло на смертность от ССЗ [21]. Особенно часто благоприятный эффект на предупреждение развития ССЗ связывают с красным вином. Его положительное действие у больных ИБС ряд авторов связывают с антиоксидантной реакцией полифенольных соединений. Исследовалось влияние виноградного сока у больных ИБС [7, 45]. Показано, что ежедневный прием 4—8 мл/кг виноградного сока на протяжении 2—4 нед улучшает эндотелиальную функцию. Авторы считают, что этот эффект является вторичным по отношению к антиоксидантному действию флавоноидов виноградного сока. Установлено, что прием 300 мл красного вина сопровождается повышением антиоксидантной способности крови на 18% в течение часа и на 11% в течение 2 ч; употребление белого вина и пива было в 3—4 раза менее эффективно [50]. В работе Blanco-Colio и соавт. показано, что красное вино предупреждает активацию в мононуклеарных клетках периферической крови ядерного транскрипционного фактора κ B, участвующего в атерогенезе [6]. Furman и соавт. в эксперименте на крысах показали антиатерогенный эффект криопорошка, полученного из свежего винограда, содержащего смесь полифенолов [15]. Скармливание этого криопорошка на 41% ($P < 0,0002$) уменьшало площадь атеросклеротического поражения сосудов. Отмечается снижение оксидативного стресса на 8%, увеличение антиоксидантной емкости плазмы на 22%, снижение захвата макрофагами окисленных ЛПНП на 33% и уменьшение окисления ими ЛПНП на 25%. Таким образом, антиатеросклеротическое действие полифенолов винограда связано с действием на функцию макрофагов — снижением накопления ХС и превращения их в пенные клетки.

Sbarta и соавт. в эксперименте *in vitro* исследовали влияние экстракта полифенолов красного вина и одного из его компонентов, ресвератрола на выработку поджелудочной железой солезависимой липазы, которая обеспечивает гидролиз в двенадцатиперстной кишке липидов и частично эфиров ХС, что увеличивает биодоступность свободного ХС (СХС) [42]. Как ресвератрол, так и экстракт полифенолов снижали активность фермента, а ресвератрол, кроме того, тормозил экспрессию гена липазы. Авторы предполагают, что *in vi-*

во эти эффекты могут снижать гидролиз пищевых липидов и соответственно всасывание СХС.

В обзоре Dore [10] анализируется влияние защитного эффекта ресвератрола. Отмечается, что этот компонент красного вина выполняет функции сигнальной молекулы в клетках и тканях, влияя на экспрессию генов и белков, что может объяснить некоторые его антиоксидантные реакции. Модулирование ресвератролом экспрессии генов объясняет некоторые его цитопротекторные эффекты, а также влияние на кровоток, гибель клеток и каскад воспалительных реакций. В частности, он влияет на экспрессию оксигеназы гема. Усиление активности этого фермента оказывает значительное защитное действие при оксидативном стрессе *in vitro* и *in vivo*.

Walsh и соавт. изучали влияние алкоголя при застойной сердечной недостаточности (СН) (Framingham Heart Study) [49]. Обследовано 2796 мужчин и 3493 женщины, которых опрашивали об объеме употребляемых за неделю спиртных напитков. Не менее 15 порций в неделю для мужчин и 8 — для женщин расценивалось как злоупотребление алкоголем. Количество порций алкоголя рассчитывали исходя из дозы 13 г этанола в 1 порции. За период наблюдения СН развилась у 99 мужчин и 120 женщин. Установлено, что прием алкоголя предупреждал развитие СН, риск которой был минимальным при дозе алкоголя 8—14 порций в неделю для мужчин и 3—7 порций для женщин по сравнению с неупотребляющими спиртное. Авторы не заметили также негативного воздействия алкоголя на развитие застойной СН в группе лиц, злоупотреблявших спиртным. У мужчин он был даже ниже по сравнению с непьющими. Этот неожиданный эффект авторы связывают с тем, что для развития алкоголь-ассоциированной кардиомиопатии, по-видимому, требуются большие дозы алкоголя, чем у обследованных ими лиц, или сопутствующий недостаток питания, или наследственная предрасположенность.

Ранее Соорег и др. показали, что алкоголь в малых и умеренных дозах не ассоциирован с ростом риска развития застойной СН у больных с ишемической систолической дисфункцией левого желудочка, а при неишемической — наблюдалась тенденция к увеличению риска [8]. Если употребление алкоголя оказывает защитный эффект на развитие СН путем предупреждения ИМ, то у лиц с СН без предшествовавшего ИМ не должно наблюдаться его протективного действия. Walsh и соавт. проанализировали влияние алкоголя на развитие СН в зависимости от того, предшествовал ли ей ИМ. У мужчин и женщин с застойной СН соответственно в 72 и 71% случаев ИМ не было. Риск развития застойной СН в данном случае был ниже у мужчин, употреблявших алкоголь в малых количествах (1—7 порций алкоголя в неделю) по сравнению с теми, кто обходился без алкоголя; у женщин не отмечено влияния алкоголя. У лиц, злоупотреблявших им, также не возрастал риск развития застойной СН без предшествовавшего ИМ.

Таким образом, рядом эпидемиологических и экспериментальных исследований показано положительное действие алкогольных напитков в умеренных дозах на снижение риска ИБС. Но не во всех случаях наблюдается этот эффект, и даже наоборот, может быть негативное влияние. Так, Fuchs с соавт. показали, что у лиц негроидной расы умеренные дозы алкоголя ассоциированы с ростом риска ИБС [14], что говорит о необходимости учитывать также влияние генетических факторов.

Влияние генетических факторов на развитие сердечно-сосудистой патологии при употреблении алкоголя

Влияние генетических факторов в модулировании действия алкоголя на развитие сердечно-сосудистой патологии зависит от полиморфизма генов ферментов, участвующих в его метаболизме. Это прежде всего алкогольдегидрогеназа (ADH) и ацетальдегиддегидрогеназа (ALDH), а также цитохром CYP2E1. На первом этапе метаболизма этанола ADH превращает этанол в ацетальдегид. На втором этапе ALDH метаболизирует ацетальдегид в ацетат. От активности этих ферментов зависит индивидуальная переносимость алкоголя. При высокой активности первого фермента и низкой — второго употребление алкоголя ведет к накоплению в крови токсичного ацетальдегида, что проявляется в так называемой флешинг-реакции — покраснения лица, сердцебиения. Известно, что этот эффект алкоголя наиболее распространен у представителей монголоидной расы (57—85%) и встречается только у 4—10% европейцев. Низкая активность ALDH наблюдалась у 35% китайцев, у 44% японцев и практически не выявлена у европейцев (около 1%) [3]. Роль цитохрома CYP2E1 в метаболизме этанола возрастает при злоупотреблении алкоголем. Полиморфизм гена CYP2E1, связанный с повышенной активностью фермента, в европейской популяции встречается очень редко и имеет значение преимущественно в развитии патологии печени [3, 4]. Более подробная характеристика полиморфизма генов ферментов, метаболизирующих этанол, представлена в отдельном обзоре [3]. С точки зрения целесообразности генотипирования лиц европейского происхождения, по мнению Hines и соавт., представляет интерес ADH3. Этот фермент имеет две изоформы ($\gamma 1$ и $\gamma 2$), распространенность которых у европейцев составляет соответственно 55 и 45% [23]. Активность изофермента $\gamma 1$ выше, чем $\gamma 2$. В исследовании Physicians' Health Study было показано, что у гомозигот по $\gamma 2$, употребляющих алкоголь в умеренных количествах, более высокий уровень ЛПВП, а риск развития ССЗ меньше по сравнению с гомозиготами по $\gamma 1$ [23].

В исследовании [34] установлено, что частота аллеля ADH2-2 у россиян (менее 30%) занимает промежуточное положение между монголоидными популяциями (65—80%) и центрально-европейскими (до 5%). В работе В.С. Моисеева и др. изучалось

влияние полиморфизма генов ADH2 и ALDH2 у больных алкоголизмом, проживающих в московском регионе [2]. Получено следующее распределение генотипов ADH2: ADH2-1/1 — 61,1% (22 чел.); ADH2-1/2 — 36,1% (13 чел.); ADH2-2/2 — 2,8% (1 чел.). Все больные имели генотип ALDH2-1/1. Показано, что у лиц с генотипом ADH2-1/1 в состоянии абстиненции отмечены достоверно более высокие значения систолического АД, пульсового давления и частоты сердечных сокращений. Распределение частот аллелей ADH2 у жителей Украины не изучали, но данные российских исследователей о высокой частоте у россиян аллеля ADH2-2, связанного со снижением толерантности к алкоголю, показывает целесообразность исследования данного полиморфизма в украинской популяции.

Ряд экспериментов *in vitro* показал, что этанол влияет на экспрессию генов, которые могут влиять на развитие сердечно-сосудистой патологии: перкиссомальный пролифератор-активированный рецептор α (PPAR α) [17], мессенджер экспрессии РНК с-мус [36], t-PA [18], активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA) [18], PAI-1 [19].

Из генетических факторов, не связанных с метаболизмом этанола, для которых показано модифицирующее действие этанола на ассоциацию их с развитием атеросклероза, наиболее изучен $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизм гена аполипопротеина E (apoE). ApoE, наряду с другими апобелками (apo), участвует в транспорте липопротеинов (ЛП) и играет важную роль в регуляции уровня липидов. Аллель $\epsilon 3$, кодирующий apoE3, является «нормальным», наиболее распространенным, а аллели $\epsilon 2$ (кодирует apoE2) и $\epsilon 4$ (кодирует apoE4) — это мутантные формы. Уровень ХС последовательно повышается от $\epsilon 2$ к $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, и это является неизменной закономерностью для разных популяций [44]. Установлена связь аллеля $\epsilon 4$ с развитием дислипидемии (ДЛП) и атеросклероза, причем на эту ассоциацию влияют ряд средовых факторов, в частности, употребление алкоголя [9, 12, 28, 32, 33].

Американские ученые в исследовании Framingham Offspring Study изучали влияние полиморфизма гена APOE и употребления алкоголя на уровень липидов [9]. У пьющих мужчин ($n = 817$) у носителей $\epsilon 2$ -аллеля был самый низкий уровень ХС ЛПНП по сравнению с непьющими, а у носителей $\epsilon 4$ — наоборот у пьющих он был значительно выше.

Канадские ученые обследовали 869 женщин и 824 мужчин (исследование Quebec Heart Health

Survey) [28]. У мужчин только при генотипе $\epsilon 3/3$ прием алкоголя сопровождался повышением уровня ХС ЛПВП. Обнаружена связь употребления алкоголя у носителей $\epsilon 4$ с развитием каротидного атеросклероза [32]. В группе умеренно пьющих только у носителей аллеля $\epsilon 4$ толщина интимы меди была больше по сравнению с непьющими. В других исследованиях также показано, что умеренное употребление алкоголя может иметь негативный эффект на развитие атеросклероза у носителей аллеля $\epsilon 4$. Так, отмечается положительное действие умеренного употребления алкоголя на познавательные функции, а у носителей аллеля $\epsilon 4$ — негативное [12, 33].

Таким образом, данные разных исследователей показывают, что в то время как у лиц без аллеля $\epsilon 4$ умеренное употребление алкоголя благоприятно влияло на липидный спектр крови и предупреждало развитие атеросклероза, у его носителей оно было негативным. Механизм такого эффекта пока не исследован. Рекомендации, касающиеся употребления алкоголя у больных с сердечно-сосудистой патологией, должны быть индивидуальными, учитывающими риск/пользу для конкретного больного.

Заключение

Таким образом, употребление алкоголя даже в умеренных дозах негативно влияет на развитие АГ, вызывая повышение АД, а отказ от него способствует коррекции АД, что может быть одним из компонентов терапии. Из генетических факторов, связанных с нарушением толерантности к алкоголю, которые целесообразно исследовать в украинской популяции, следует отметить полиморфизм генов ADH2 и ADH3.

Положительные эффекты употребления спиртных напитков в малых и умеренных количествах связывают со снижением риска ИБС, что объясняется прежде всего влиянием на липидный спектр крови и показатели гемостаза. Однако у некоторых больных, в частности у носителей аллеля $\epsilon 4$ гена APOE, может наблюдаться обратный эффект. Поэтому для выбора рекомендаций пациенту с сердечно-сосудистой патологией относительно употребления алкоголя необходим индивидуальный подход с учетом генетических особенностей, которые могут влиять на толерантность к алкоголю, и в ряде случаев способствовать прогрессированию заболевания при употреблении даже небольших его доз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Александрі А.А., Константинов В.В., Деев А.Д. у гр.* Потребление алкоголя и его связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний мужчин 40—59 лет (данные проспективного наблюдения за 21,5 года) // *Терап. архив.*— 2003.— Т. 75, № 12.— С. 8—12.
2. *Моисеев В.С., Огурцов П.П., Кобалава Ж.Д. у гр.* Индуцируемая алкоголем артериальная гипертензия и генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих алкоголь // *Терап. архив.*— 2005.— Т. 77, № 6.— С. 54—60.
3. *Кравченко Н.О., Виноградова С.В.* Значення генетичних чинників для розвитку і прогресування стеатозу печінки // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 24.— С. 107—114.
4. *Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В.* Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 3.— С. 88—95.
5. *Abe H., Kawano Y., Ashida T. et al.* Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients // *Circulation.*— 1994.— Vol. 89.— P. 2626—2633.
6. *Blanco-Colio L.M., Valderrama M., Alvarez-Sala L. et al.* Red wine intake prevent nuclear factor- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102, N 9.— P. 1020—1026.
7. *Chou E.J., Keevil J.G., Aeschlimann S. et al.* Effect of ingestion of purple grape juice on endothelial function in patients with coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.*— 2001.— Vol. 88.— P. 553—555.
8. *Cooper H.A., Exner D.V., Domanski M.J.* Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 35.— P. 1753—1759.
9. *Corella D., Tucker K., Lahoz C. et al.* Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2001.— Vol. 73.— N 4.— P. 736—745.
10. *Dore S.* Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity. *Neurosignals.* 2005.— 14 (1—2).— P. 61—70.
11. *Dreon D.M., Krauss R.M.* Alcohol, lipids, and lipoproteins. В кн. *Alcohol and the cardiovascular system.* Под ред. Zahkari S., Wassef M. Bethesda: National Institutes of Health.— 1996.— P. 369—391.
12. *Dufouil C., Tzourio C., Brayne C. et al.* Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers // *Epidemiology.*— 2000.— Vol. 11.— N 3.— P. 280—284.
13. *Fuchs F.D.* Vascular effects of alcoholic beverages // *Hypertension.*— 2005.— Vol. 45.— P. 851—852.
14. *Fuchs F.D., Chambless L.E., Folsom A.R. et al.* Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Am. J. Epidemiol.*— 2004.— Vol. 160.— P. 466—474.
15. *Fuhrman B., Volkova N., Coleman R., Aviram M.* Grape powder polyphenols attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient (E0) mice and reduce macrophage atherogenicity // *J. Nutr.*— 2005.— 135 (4).— P. 722—728.
16. *Gall N.* Is wine good for your heart? A critical review // *Postgrad. Med. J.*— 2001.— Vol. 77.— P. 172—176.
17. *Galli A., Pinaire J., Fischer M. et al.* The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor α is inhibited by ethanol metabolism // *J. Biol. Chem.*— 2001.— Vol. 276.— P. 68—75.
18. *Grenett H.E., Aikens M.L., Torres J.A. et al.* Ethanol transcriptionally upregulates t-PA and u-PA gene expression in cultured human endothelial cells // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 1998.— Vol. 22.— P. 849—853.
19. *Grenett H.E., Aikens M.L., Tabengwa E.M. et al.* Ethanol downregulates transcription of the PAI-1 gene in cultured human endothelial cells // *Thromb. Res.*— 2000.— Vol. 97.— P. 247—255.
20. *Grobbbee D.E., Rimm E.B., Keil U. et al.* Alcohol and the cardiovascular system. В кн.: *Health issues related to alcohol consumption.* Под ред. MacDonald I.— Oxford: Blackwell Science.— 1999.— P. 125—179.
21. *Gronbaek M., Deis A., Sorensen T.I. et al.* Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits // *Br. Med. J.*— 1995.— Vol. 310.— P. 1165—1169.
22. *Hines L.M., Rimm E.B.* Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review // *Postgrad. Med. J.*— 2001.— Vol. 77.— P. 747—752.
23. *Hines L.M., Stampfer M.J., Ma J. et al.* Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 549—555.
24. *Imhof A., Froehlich M., Brenner H. et al.* Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357.— P. 763—767.
25. *Kiechl S., Willeit J., Poewe W. et al.* Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study) // *Br. Med. J.*— 1996.— Vol. 313.— P. 1040—1044.
26. *Klatsky A.L.* Alcohol-associated hypertension // *Hypertension.*— 2004.— Vol. 44.— P. 805—806.
27. *Klatsky A.L.* Alcohol and hypertension. В кн. *Hypertension.* Под ред. Oparil S., Weber M., Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.— 2000.— P. 211—220.
28. *Lussier-Cacan S., Bolduc A., Xhignesse M. et al.* Impact of alcohol intake on measures of lipid metabolism depends on context defined by gender, body mass index, cigarette smoking, and apolipoprotein E genotype // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2002.— Vol. 22.— N 5.— P. 824—831.
29. *Marques-Vidal P., Arveiler D., Evans A. et al.* Different alcohol drinking and blood pressure relationships in France and Northern Ireland: The PRIME Study // *Hypertension.*— 2001.— Vol. 38.— P. 1361—1366.
30. *Mezzano D., Leighton F.* Haemostatic cardiovascular risk factors: differential effects of red wine and diet on healthy young // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*— 2003—2004.— 33 (5—6).— P. 472—478.
31. *Minami J., Yoshii M., Todoroki M. et al.* Effects of alcohol restriction on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in Japanese men // *Am. J. Hypertens.*— 2002.— Vol. 15.— P. 125—129.
32. *Mukamal K.J., Kronmal R.A., Mittleman M.A. et al.* Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— Vol. 23, N 12.— P. 2252—2259.
33. *Mukamal K.J., Kuller L.H., Fitzpatrick A.L. et al.* Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289.— P. 1405—1413.
34. *Ogurtsov P.P., Garmash I.V., Miandina G.L. et al.* Alcohol dehydrogenase ADH2-1 and ADH2-2 allelic isoforms in Russian population correlate with type of alcoholic disease // *Addict. Biol.*— 2001.— Vol. 6.— P. 377—383.
35. *De Oliveira e Silva E.R., Foster D., Harper M.M. et al.* Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 2347—2352.
36. *Paice A.G., Hesketh J.E., Richardson P.J. et al.* The effect of starvation and ethanol on c-myc messenger RNA expression in the heart (abstract) // *Biochem. Soc. Trans.*— 1996.— Vol. 24.— P. 212S.

37. *Puddey I.B., Beilin L.J., Vandongen R. et al.* Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial // *Hypertension*.— 1985.— Vol. 7.— P. 707—713.
38. *Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. et al.* Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator // *JAMA*.— 1994.— Vol. 272.— P. 929—933.
39. *Reeder V.C., Aikens M.L., Li X.N. et al.* Alcohol and the fibrinolytic system. В кн. *Alcohol and the cardiovascular system*. Под ред. *Zahkari S., Wassef M.*— Bethesda, MD: National Institutes of Health.— 1996.— P. 393—411.
40. *Rimm E.B., Williams P., Fosher K. et al.* Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors // *BMJ*.— 1999.— Vol. 319.— P. 1523—1528.
41. *Rimm E.B., Stampfer M.J.* Alcohol abstinence: a risk factor for coronary artery disease. В кн. *Heart disease update series*. Под ред. *Braunwald E.*, Philadelphia: W. B. Saunders.— 2000.— Vol. 2, N 3.— P. 1—10.
42. *Sbarra V., Ristorcelli E., Petit-Thevenin J.L. et al.* In vitro polyphenol effects on activity, expression and secretion of pancreatic bile salt-dependent lipase // *Biochim. Biophys. Acta*.— 2005.— Vol. 1736, N 1.— P. 67—76.
43. *Sesso H.D., Gaziano J.M.* Alcohol intake and cardiovascular morbidity and mortality // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*.— 1999.— Vol. 8.— P. 353—357.
44. *Siest G., Bertrand P., Herbeth B. et al.* Apolipoprotein E polymorphisms and concentration in chronic diseases and drug responses // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2000.— Vol. 38, N 9.— P. 841—852.
45. *Stain J.H., Keevil J.G., Wiebe D.A. et al.* Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease // *Circulation*.— 1999.— Vol. 100.— P. 1050—1055.
46. *Stranges S., Wu T., Dorn J.M. et al.* Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension // *Hypertension*.— 2004.— Vol. 44.— P. 813—819.
47. *Trevisan M., Krogh V., Farinero E. et al.* Alcohol consumption, drinking pattern and blood pressure: analysis of data from the Italian National Research Council Study // *Int. J. Epidemiol.*— 1987.— Vol. 16.— P. 520—527.
48. *Vitelli L.L., Folsom A.R., Shahar E. et al.* Association of dietary composition with fasting serum insulin level: the ARIC study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 1996.— Vol. 6.— P. 194—202.
49. *Walsh C.R., Larson M.G., Evans I.C. et al.* Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study // *Annals*.— 2002.— Vol. 135, Is. 3.— P. 181—191.
50. *Whitehead T.P., Robinson D., Allaway S. et al.* Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum // *Clin. Chem.*— 1995.— Vol. 41.— P. 32—35.
51. *Xin X., He J., Frontini M.G. et al.* Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension*.— 2001.— Vol. 38.— P. 1112—1117.
52. *Zilkens R.R., Burke V., Hodgson J.M. et al.* // Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men // *Hypertension*.— 2005.— Vol. 45.— P. 874—879.

ВПЛИВ ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ НА РОЗВИТОК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ

Г.Д. Фадєєнко, С.В. Виноградова

Наведено дані про вплив вживання алкоголю на розвиток серцево-судинної патології: артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС), застійної серцевої недостатності. Вживання алкогольних напоїв асоційоване зі зростанням артеріального тиску і ризиком розвитку артеріальної гіпертензії. З іншого боку, низка епідеміологічних і експериментальних досліджень свідчить про зниження ризику ІХС в разі вживання алкоголю у малих та помірних дозах. Розглядається вплив виду алкогольних напоїв, доз і характеру їхнього вживання на ризик ІХС. Показаний вплив генетичних чинників у розвитку серцево-судинної патології, асоційованої із вживанням алкоголю.

THE INFLUENCE OF ALCOHOL CONSUMPTION ON CARDIOVASCULAR DISEASES. THE ROLE OF GENETIC FACTORS

G.D. Fadeenko, S.V. Vinogradova

The article presents data of effects of alcohol ingestion on the development of cardiovascular pathology: arterial hypertension, coronary heart disease (CHD), congestive heart failure. Consumption of alcohol beverages is associated with the increase of arterial pressure and risk of arterial hypertension. On the other hand, some epidemiological and experimental studies showed the decreased risk of CHD associated with alcohol consumption in small and moderate doses. The influence of alcoholic beverages type, doses and pattern of alcohol ingestion on CHD risk is considered in the article. Effects of genetic factors in the development of cardiovascular diseases associated with alcohol consumption have been shown.