

А.О. БУЕВЕРОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, П.О. БОГОМОЛОВ², д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ВРАГ, СПОСОБНЫЙ СТАТЬ ДРУГОМ

К ВОПРОСУ О ПОЛЬЗЕ АЛКОГОЛЯ

В то время как высокие дозы алкоголя являются доказанным фактором риска поражения различных органов и систем, в отношении малых и умеренных доз накоплены противоположные данные. Так, регулярное употребление спиртных напитков в небольших количествах уменьшает вероятность развития ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, остеопороза и некоторых других заболеваний, а также снижает общую смертность. Малые дозы алкоголя подавляют активность воспаления и перекисного окисления, нормализуют гемокоагуляцию, улучшают липидный профиль, благоприятно влияют на тонус сосудистой стенки и чувствительность тканей к инсулину. Наиболее изучены позитивные эффекты вина, что обычно объясняется содержанием в нем полифенолов, в меньшей степени – пива; однако следует учитывать, что в большинстве проведенных исследований фигурировали разные виды спиртных напитков. Таким образом, можно признать нецелесообразным полный запрет на употребление алкоголя лицам без зависимости и специфических органных поражений.

Ключевые слова: алкоголь, вино, пиво, низкие дозы, заболеваемость, смертность.

A.O. BUEVEROV^{1,2}, MD, Prof., P.O. BOGOMOLOV², MD, Prof.

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

² Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

WHEN AN ENEMY BECOMES A FRIEND. ON THE BENEFITS OF ALCOHOL CONSUMPTION

While use of high doses of alcohol is a proven risk factor for various organs and systems, use of small and moderate doses bears evidence of the opposite data. Thus, regularly drinking a small amount of alcoholic drinks could reduce a person's chances of developing coronary heart disease, stroke, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis and some other diseases, and also reduce overall mortality. Small doses of alcohol suppress the inflammation and peroxidation, normalize hemocoagulation, improve the lipid profile, favourably affect blood vessel tone and the insulin-signaling pathways. Positive effects of wine are the most studied, which is usually explained by the fact that it contains polyphenols, while positive effects of beer are studied to a lesser extent; however, it should be borne in mind that the studies were aimed at different types of alcoholic beverages. Thus, it can be considered inappropriate to completely prohibit the use of alcohol to persons without dependence and specific organ damage.

Keywords: alcohol, wine, beer, low doses, morbidity, mortality.

О вреде алкоголя написаны тысячи книг и сотни тысяч статей. Действительно, фатальные последствия злоупотребления алкоголем трудно переоценить. Согласно приблизительной оценке, 3,8% летальных исходов в мире прямо или косвенно связаны с избыточным потреблением спиртных напитков [1, 2]. Вместе с тем в отношении алкоголя возникают следующие вопросы: 1) какое его количество является избыточным? и 2) можно ли говорить о существовании полезных доз? Ответ на первый вопрос обычно принципиальных разногласий не вызывает. Под злоупотреблением чаще всего понимают прием более 21 порции алкоголя в неделю для мужчин и более 14 порций для женщин. Одна порция – это 14 г этанола, что соответствует 280 мл пива (5 объемных процентов или градусов), 140 мл вина (10 градусов) или 35 мл крепких напитков (40 градусов) [3]. Уже в исследованиях 1980-х гг. было продемонстрировано, что ежедневный прием 3–5 порций повышает общую смертность на 50%, а >6 – удваивает ее [4].

В то же время опубликованные примерно в аналогичный период работы выявили более частое развитие ИБС и инсульта у трезвенников [5]. В последующие два десяти-

летия эти данные нашли веское подтверждение. Опубликованный в 2006 г. метаанализ 34 проспективных исследований дал основания представить ассоциацию потребления алкоголя и общей, а также сердечно-сосудистой летальности в виде J-образной или U-образной кривой [6]. Однако четыре года спустя появился новый метаанализ, ставящий под сомнение протективную роль малых доз этанола в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Кроме того, изучение влияния разных доз алкоголя на заболеваемость и смертность вызывает несколько закономерных вопросов. Во-первых, опрос респондентов часто дает неточные результаты, особенно если предметом изучения служит ретроспективное употребление. Во-вторых, иногда трезвенники в настоящем злоупотребляли спиртным в прошлом, что может серьезно повлиять на результаты. Наконец, не всегда учитываются такие факторы, как тип употребления, вид напитка, этническая принадлежность и сопутствующая патология.

Разобраться в калейдоскопе часто противоречащих друг другу проспективных и ретроспективных исследований, метаанализов, систематических обзоров непросто. Но все же попытаемся.

БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

24-летнее наблюдение в рамках ставшего классическим Фремингемского исследования позволило выявить строгую U-образную зависимость сердечно-сосудистой смертности у мужчин от потребления алкогольных напитков, причем независимо от их вида, а также от курения. В то же время у некурящих более выраженное снижение смертности от кардиоваскулярной патологии отмечено при употреблении пива и вина по сравнению с крепкими напитками [8]. В еще одной работе, выполненной в США, кардиоваскулярная смертность за 25-летний период у лиц, употребляющих малые и умеренные дозы алкоголя, была достоверно ниже, чем у трезвенников [9].

Кумулятивный анализ 8 проспективных исследований, выполненных в Северной Америке и Европе с участием 192 067 женщин и 74 919 мужчин, исходно не имевших сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, установил наличие обратной корреляции между потреблением алкоголя и развитием кардиоваскулярной патологии во всех возрастных группах [10]. Наблюдение за 8 867 американскими врачами в течение 16 лет позволило констатировать у умеренно пьющих сниженный риск инфаркта миокарда [11].

Полученные на Западе результаты подтверждаются работами, выполненными на Востоке. Так, проспективное когортное исследование, включавшее 64 597 китайских мужчин 40 лет и старше без клинически манифестной кардиоваскулярной патологии, продемонстрировало достоверное снижение риска ИБС и инфаркта миокарда на фоне употребления алкоголя при наблюдении в течение почти 500 пациенто-лет [12]. Суточное потребление этанола в дозе <46 г для мужчин и <23 г для женщин уменьшало общую смертность в японской популяции, что было установлено на основании кумулятивного анализа 6 когортных исследований, включавших в совокупности 309 082 человека [13].

Следует принимать во внимание большую чувствительность женского организма к алкоголю, поэтому у женщин протективный эффект оказывают лишь минимальные дозы спиртных напитков. В частности, наблюдение за 26 399 женщинами в течение 12,2 лет продемонстрировало, что прием от 5 до 14,9 г этанола в день ассоциировался, согласно мультивариантному анализу, со сни-

жением частоты ССЗ на 26%, общей летальности на 35% и сердечно-сосудистой летальности на 51% [14].

Необходимо отметить, что в ряде работ не выявлено положительного влияния небольших доз алкоголя на общую и сердечно-сосудистую летальность. Они относительно немногочисленны и включают меньшее число участников по сравнению с рассмотренной выше группой (табл.). Так, в шотландском исследовании показатели общей смертности были одинаковыми в группах трезвенников и употребляющих до 14 порций алкоголя в неделю, а при приеме >22 порций летальность достоверно возрастала [15]. Схожие результаты продемонстрированы в российской популяции [16]. Метаанализ 14 исследований показал нивелирование кардиопротективного эффекта умеренного употребления алкоголя при его сочетании с эпизодами приема высоких доз (>60 г этанола) [17].

В 2016 г. был опубликован систематический обзор и метарегиональный анализ 87 исследований, включавший 3 998 626 человек и изучавший причины 367 103 летальных исходов. Результатом его явилась классическая J-образная кривая, отражающая более низкий риск смерти у употребляющих низкие дозы алкоголя (1,3–24,9 г этанола в день; ОР 0,86, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,83–0,90)¹. Сходный показатель отмечен у эпи-

Таблица. Наиболее крупные/длительные исследования, демонстрирующие влияние малых и умеренных доз алкоголя на общую и сердечно-сосудистую смертность

Страна, контингент, ссылка	Число участников	Период наблюдения, лет	Зависимость смертности от дозы алкоголя
Протективный эффект			
США, врачи [94]	89 299	5,5	Обратная зависимость
США [9]	245 207	5	Обратная зависимость
США [8]	4 745	24	U-образная зависимость
Великобритания, врачи [95]	12 321	13	U-образная зависимость
Франция [96]	34 014	10–15	U-образная зависимость
США [97]	490 000	9	U-, J- или L-образная зависимость
Япония [13]	309 082	12,4	U- или J-образная зависимость
США, женщины [98]	116 186	8	Обратная зависимость
Нейтральный эффект			
Китай [99]	54 090	4,2	Положительного влияния нет
Финляндия, пожилые мужчины [100]	1 808	29	Положительного влияния нет; высокие дозы повышают смертность
Шотландия, мужчины [15]	5 766	21	Положительного влияния нет; повышение смертности при употреблении >22 доз в неделю
США, афроамериканцы [101]	2 054	19	Положительного влияния нет
Россия [16]	4 153	13	Положительного влияния нет

¹ Здесь и далее указаны только статистически достоверные результаты.

зодически пьющих (<1,3 г в день; ОР 0,84, 95%-ный ДИ 0,79–0,89), тогда как у прекративших пить риск оказался повышен (ОР 1,22, 95%-ный ДИ 1,14–1,31). В то же время в исследованиях высокого качества значимого снижения летальности у малопьющих по сравнению с трезвенниками не выявлено (ОР 0,97, 95%-ный ДИ 0,88–1,07) [18].

Однако новый (2017 г.) метаанализ 45 проспективных исследований с контрольной группой трезвенников, выполненный той же группой авторов, все же выявил достоверное снижение смертности от ИБС как среди малопьющих (ОР 0,80, 95%-ный ДИ 0,69–0,93), так и среди всех употребляющих алкоголь лиц (ОР 0,88, 95%-ный ДИ 0,78–0,99). Снижение риска не зависело от пола, возраста, этнической принадлежности и исходной сердечной патологии. Вместе с тем употребление алкоголя, напротив, ассоциировалось с повышением летальности у лиц 55 лет и младше к моменту начала наблюдения. Для употреблявших спиртные напитки в прошлом ОР составил 1,45, для эпизодически пьющих – 1,44 [19].

Сердечная недостаточность

Умеренное потребление алкоголя снижает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) независимо от преобладающих факторов; этот факт доказан в том числе в исследованиях, проведенных среди врачей [2, 20, 21]. В метаанализе 6 исследований периодический прием малых/умеренных доз спиртных напитков уменьшал риск ХСН на 10–20% [22]. В работе Klatsky et al. большие дозы алкоголя (≥6 порций ежедневно) способствовали повышению риска неишемической кардиомиопатии, однако не повышали риск ХСН, обусловленной ИБС [23].

В то же время пациентам с уже имеющейся ХСН рекомендуется воздерживаться от алкоголя. Так, в работе Gargiulo et al. продемонстрировано снижение долгосрочной выживаемости пожилых пациентов на фоне даже умеренного употребления (ОР 1,29; 95%-ный ДИ 1,05–1,97) [24].

Хотя абстиненция рассматривается в качестве важнейшего условия стабилизации сократительной функции сердца у больных алкогольной кардиомиопатией, в 4-летнем проспективном испанском исследовании фракция выброса левого желудочка улучшалась как у полностью прекративших пить пациентов, так и у ограничивших прием дозой ≤60 г этанола в день [25].

Фибрилляция предсердий

Дозы этанола <36 г в день не увеличивают риск мерцательной аритмии, однако он значительно возрастает при превышении этого порога [26]. В Копенгагенском исследовании злоупотребление алкоголем было достоверно ассоциировано с фибрилляцией предсердий в 5% случаев [27]. Анализируя накопленные к настоящему времени данные, Stephan et al. приходят к выводу об отсутствии как проаритмогенного, так и антиаритмогенного эффекта малых доз алкоголя [28].

Инсульт и патология периферических сосудов

Малые и умеренные дозы этанола обладают протек-

тивным эффектом в отношении ишемического инсульта, в то время как высокие демонстрируют обратный эффект [29]. В метаанализе 27 проспективных исследований, включавших в совокупности 1 425 513 участников, малые дозы алкоголя ассоциировались со снижением общего риска развития инсульта (ОР 0,85; 95%-ный ДИ 0,75–0,95), ишемического инсульта (ОР 0,81; 95%-ный ДИ 0,74–0,90) и обусловленной инсультом летальности (ОР 0,67; 95%-ный ДИ 0,53–0,85); значимого снижения риска геморрагического инсульта не отмечено. Умеренные дозы оказывали минимальный позитивный эффект на все перечисленные события либо не оказывали вовсе, тогда как высокие были сопряжены с повышенным общим риском инсульта (ОР 1,20; 95%-ный ДИ 1,01–1,43), но не отдельных его типов, а также летальности [30].

Снижение риска под воздействием небольших доз алкоголя отмечено также в отношении поражения периферических артерий [31].

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Липидный профиль

Чаще всего снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у умеренно пьющих связывают с повышением под влиянием этанола уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс). Так, в исследовании ARIC уровни ЛПВП-хс и аполипопротеина А1 значимо повышались независимо от вида и, что интересно, от количества спиртных напитков [32]. В систематическом обзоре и метаанализе 44 исследований алкоголь способствовал увеличению сывороточной концентрации ЛПВП-хс, аполипопротеина А1 и адипонектина в сочетании со снижением уровня фибриногена, но в отсутствие влияния на триглицериды [33]. В то же время связь алкоголя, ЛПВП-хс и сердечно-сосудистой патологии подтверждается не всеми авторами [34].

Артериальная гипертензия

Данные по связи артериальной гипертензии и употребления алкоголя противоречивы [21]. Так, в метаанализе 12 когортных исследований, проведенных в США, Японии и Корее, риск АГ линейно возрастал с увеличением дозы алкоголя. Значимый протективный эффект наблюдался только у женщин с ежедневным употреблением менее 5 г [33]. 20-летнее наблюдение за молодыми пациентами не выявило связи между развитием АГ и потреблением спиртных напитков, за исключением женщин белой расы, у которых эта связь была отрицательной [35]. В работе Sesso et al. низкие и умеренные дозы алкоголя снижали риск АГ у женщин, но повышали у мужчин [36].

Факторы свертывания

Хорошо известен так называемый «французский парадокс», заключающийся в низкой частоте ИБС, несмотря на высокое потребление насыщенных жиров. Действительно, во французской популяции прием 20–30 г эта-

нола в день, преимущественно вина, ведет к снижению заболеваемости ИБС примерно на 40%. Традиционно этот эффект связывается с позитивным влиянием на уровень ЛПВП-хс, однако практически одновременно появились сведения о снижении под действием алкоголя, по крайней мере вина, агрегационной способности тромбоцитов [37]. В метаанализе 42 исследований употребление 30 г этанола в день обуславливало умеренное повышение уровня сывороточного фибриногена, но при этом снижение концентрации ингибитора активатора плазминогена, а также агрегации тромбоцитов [38]. Помимо этого, умеренные дозы алкоголя улучшают функцию эндотелия [39].

Воспаление

Умеренные дозы алкоголя оказывают благоприятное воздействие на уровень маркеров воспаления, таких как лейкоциты, С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкины-1α и -6, фактор VIII, моноцитарные и эндотелиальные молекулы адгезии и др. [40, 41]. В работе Pai и соавт. употребление 1–2 порций этанола в день на 26% снижают

уровень С-реактивного белка и на 36% – интерлейкина-6 [42]. Имеются серьезные основания полагать, что снижение активности воспаления под влиянием небольших доз алкоголя играет не последнюю роль в профилактике кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [2].

Преко кондиционирование алкоголем

Ишемическое преко кондиционирование служит эффективной защитой от повреждения миокарда, обусловленного феноменом ишемии-реперфузии. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у регулярно употребляющих алкоголь перед развитием инфаркта миокарда лиц повышаются шансы на выживании [43]. На животных моделях длительный прием алкоголя уменьшал ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, при этом в качестве предполагаемых механизмов рассматриваются активация аденозиновых рецепторов и транслокация ε-протеинкиназы С [44]. По-видимому, аналогичная цепь процессов наблюдается и у людей [45].

Основные биохимические эффекты умеренных доз этанола показаны на рисунке.

Рисунок. Положительные эффекты умеренных доз алкоголя (по Movva R, Figueredo VM, 2013 [2], с изменениями)



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Регулярный прием малых и умеренных доз алкоголя обратно коррелирует с риском диабета 2-го типа, что было продемонстрировано в исследованиях, включавших лиц разных национальностей, возрастов и профессий [46–48]. Систематический обзор и метаанализ 20 когортных исследований выявил U-образную зависимость частоты развития диабета от потребления алкоголя как у мужчин, так и у женщин [49]. Умеренные дозы улучшают чувствительность тканей к инсулину у мужчин среднего возраста, причем этот эффект опосредуется повышением уровня адипонектина [50]. В гнездовом исследовании «случай – контроль» Veulens et al. также установили, что инверсивная связь между приемом спиртных напитков и диабетом 2-го типа не зависит от циркулирующих биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также уровня тощакового инсулина, но коррелирует с концентрацией адипонектина [51].

В 2015 г. опубликованы результаты очень крупного метаанализа, включавшего 38 исследований с 1 902 605 участниками, у 125 926 из которых диагностирован диабет 2-го типа. В 33 исследованиях в качестве группы сравнения изучались лица, не употребляющие алкоголь в настоящем, в 5 – не употреблявшие никогда. Прием спиртных напитков достоверно снижал риск диабета до дозы 63 г этанола в день, при превышении которой он начинал нарастать. Наиболее значимый протективный эффект, проявляющийся в уменьшении частоты развития диабета на 18%, отмечен при приеме 10–14 г этанола в день [52]. Эта концепция подтверждается и более поздними работами [53].

НАЖБП

Несмотря на убедительные доказательства кумулятивного взаимодействия больших доз алкоголя и патогенетических факторов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), накоплены данные о, напротив, позитивном влиянии умеренного потребления на инсулинорезистентность и другие метаболические показатели [54].

Dunn et al. сравнивали влияние разных спиртных напитков на НАЖБП у 11 754 участников исследования NHANES III. Согласно полученным результатам, употребление не более 7 порций вина (но не другого алкоголя) в неделю ассоциировалось с меньшим риском НАЖБП [55].

В кишечной микробиоте больных НАЖБП обнаружено повышенное содержание этанолпродуцирующих бактерий [56], что нельзя трактовать однозначно. С одной стороны, есть основания предполагать повреждающие эффекты эндогенного этанола, выступающие одним из патогенетических звеньев НАЖБП; с другой – алкоголь может играть роль компенсаторно-протективного фактора, учитывая рассмотренные ранее его противовоспалительные эффекты.

В метаанализе 7 исследований дозы менее 40 г этанола в день у мужчин и менее 20 г у женщин в значительной степени ассоциировались с более низкой рас-

пространенностью метаболического синдрома [57]. Аналогичные результаты были получены в NHLBI Family Heart Study, причем вне зависимости от типа потребляемых напитков [58].

В работе Sogabe et al. у японских мужчин, употреблявших <20 г этанола в день, по сравнению с непьющими отмечено более редкое развитие НАЖБП, а также меньшая активность трансаминаз. Логистический регрессионный анализ позволил установить, что низкие дозы алкоголя выступают в роли защитного фактора в отношении НАЖБП у мужчин с метаболическим синдромом [59].

Более крупное исследование Takahashi et al. продемонстрировало двухфазное действие алкоголя на НАЖБП. Малые дозы алкоголя существенно снижали риск НАЖБП у представителей обоих полов, причем у лиц с избытком веса снижение было более существенным (ОР 0,39 и 0,74, соответственно). Напротив, дозы более 50 г этанола в день выступали фактором риска у мужчин без избытка массы тела (ОР 1,29) и у всех женщин (ОР 2,22 для нормального и 6,6 для избыточного веса). Интересно, что дозы >50 г этанола у тучных мужчин также снижали вероятность развития НАЖБП (ОР 0,62) [60].

Кросс-секционное исследование Sinn et al., включавшее 10 581 мужчин 30 лет и старше, показало, что у пациентов с НАЖБП прием алкоголя в дозе <20 г в день способствует предотвращению образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях. У малопьющих по сравнению с трезвенниками реже наблюдался не только атеросклероз (ОР 0,74, 95%-ный ДИ 0,60–0,92), но и стеноз сонных артерий (ОР 0,62, 95%-ный ДИ 0,43–0,90). В процессе статистической обработки было нивелировано влияние таких факторов, как возраст, курение и наличие метаболического синдрома [61].

При сравнении 234 трезвенников (с исключением ранее злоупотреблявших) и 300 умеренно пьющих пациентов с гистологически доказанной НАЖБП установлено, что у последних существенно реже выявлялся стеатогепатит (ОР 0,58, 95%-ный ДИ 0,40–0,84), а также такие его составляющие, как баллонная дистрофия (ОР 0,67), портальное воспаление (ОР 0,68) и фиброз (ОР 0,58) [62].

Недавно опубликованная экспериментальная работа Kanuri et al. позволила сделать шаг к расшифровке протективного действия малых доз алкоголя при НАЖБП. Согласно полученным данным, небольшая концентрация этанола у мышей не оказывает влияния на жировую инфильтрацию печени, но снижает активность воспаления. Установлено, что данный эффект опосредован воздействием этанола на сиртуин-1/адипонектин-зависимый сигнальный каскад [63].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Хотя злоупотребление спиртными напитками повышает вероятность развития злокачественных опухолей, имеются весомые доказательства профилактической роли умеренных доз алкоголя в отношении рака толстой кишки, яичников, предстательной железы, кожи, почек [64–66]. Тогда как злоупотребление алкоголем повыша-

ет риск рака желудка, у умеренных доз подобный эффект отсутствует [67]. Дозы менее 30 г этанола в день уменьшают вероятность колоректального рака, особенно в сочетании со средиземноморской диетой, предусматривающей в качестве доминирующего напитка вино [68]. Один стакан вина в день снижает риск пищевода Барретта – признанного предракового изменения слизистой пищевода [69].

Метаанализ продемонстрировал, что умеренное употребление вина имеет обратную ассоциацию с частотой развития рака легких; для дозы, составляющей менее 1 порции в день в пересчете на чистый этанол, ОР равнялся 0,77, для более высоких доз – 0,78 [70]. У женщин, страдающих неходжкинской лимфомой и периодически употребляющих вино, наблюдалась более высокая по сравнению с непьющими общая и безрецидивная выживаемость – 75% vs. 69% и 70% vs. 67% соответственно [71]. По сравнению с трезвенницами у женщин с диагнозом «рак», пьющих вино в течение не менее 25 лет(!), на 26% ниже риск рецидива или метастатической опухоли и на 33% меньше вероятность летального исхода [65].

Как видно из приведенных выше результатов исследований, большинство противоопухолевых эффектов алкоголя относятся: а) к женщинам и б) к вину. Меньшая доказательная база собрана в отношении пива, еще меньшая – в отношении крепких напитков [65].

ОСТЕОПОРОЗ, ЖКБ, ДЕМЕНЦИЯ...

Результаты большинства исследований указывают на увеличение под влиянием умеренных доз алкоголя минеральной плотности костей и снижение риска переломов, обусловленных остеопорозом [72–74]. Marrone et al. изучали здоровых женщин в постменопаузе, употреблявших 19 ± 1 г этанола в день. 2-недельный отказ от алкоголя приводил к повышению уровня маркеров метаболизма костной ткани, который возвращался к исходным значениям после возобновления приема [75]. Недавнее крупное исследование (223 800 участников, средний срок наблюдения 13 лет) подтвердило протективный эффект низких доз этанола в отношении переломов шейки бедра [74].

Весьма любопытны результаты метаанализа Wang et al., объединившего 8 когортных исследований и 10 исследований типа «случай – контроль». Авторами выявлена не J- или U-образная, а обратная линейная(!) зависимость вероятности развития желчнокаменной болезни от дозировки алкоголя. Согласно полученным результатам, каждые дополнительные 10 г суточного этанола снижали риск желчнокаменной болезни на 12% [76].

Накапливаются данные по протективному влиянию небольших доз алкоголя в отношении деменции и нейродегенеративных заболеваний. В качестве возможных механизмов, помимо обозначенного выше позитивного влияния на липидный профиль, коагуляцию, воспаление и состояние эндотелия, рассматривается стимуляция высвобождения ацетилхолина в гиппокампе [77, 78].

Опубликованный в 2018 г. систематический обзор и метаанализ Kojima et al. показал, что прием ≥24 г в день

этанола мужчинами и ≥12 г в день женщинами 55 лет и старше достоверно снижает частоту эпизодов слабости [79].

ЧТО ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ?

В ряде эпидемиологических исследований имеются указания на более значимый протективный эффект вина в отношении ССЗ по сравнению с другими спиртными напитками, что обычно объясняют содержанием в нем полифенолов [2, 80, 81]. Среди полифенолов наибольшее внимание привлекает ресвератрол, что может определяться его ингибирующим влиянием на стерол-регулирующий протеин SREBP-1c – ключевой транскрипционный фактор липогенеза, а также подавлением оксидативного стресса [82]. Вместе с тем накапливаются данные, что его биологическая роль, возможно, преувеличена [83].

В метаанализе Di Castelnuovo et al., включившем 209 418 участников, относительный риск ССЗ для пьющих вино составил 0,68 (95%-ный ДИ 0,59–0,77) с четкой J-образной зависимостью от дозы. В отношении пива, выступавшего в качестве напитка сравнения, статистически значимая зависимость не выявлена [84]. В испанской популяции пиво и крепкие напитки, но не вино ассоциировались с развитием артериальной гипертензии независимо от стиля потребления [85]. Помимо антиоксидантного действия, испытания *in vitro* обнаружили такие позитивные эффекты вина, как подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [86], релаксацию коронарных артерий [87], ингибирование синтеза эндотелина-1 [88] и транскрипции гена моноцитарного тканевого фактора [89].

Интересно, что, по данным Fuhrman et al., у здоровых добровольцев только красное, но не белое вино ассоциировалось с уменьшением ЛПНП-ассоциированной перекиссацией липидов [90].

Пиво характеризуется высоким содержанием углеводов, аминокислот, минералов, витаминов и полифенолов. Несмотря на менее выраженную, по сравнению с вином, антиоксидантную активность, пиво также демонстрирует протективные эффекты, в частности в отношении ИБС [65]. В качестве ведущих противовоспалительных механизмов называется ингибирование индуцибельной синтазы оксида азота, а также циклооксигеназы 1 и 2 кантохумолом [91].

Согласно опубликованному в 2016 г. консенсусу по влиянию пива на состояние здоровья, употребление в день не более 1 порции женщинами и не более 2 порций мужчинами (280 и 560 мл соответственно) не только безопасно, но и способствует снижению риска ряда заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [78].

В отношении крепкого алкоголя сведения немногочисленны, хотя следует учитывать, что в большинстве упомянутых ранее работ фигурировали разные виды спиртных напитков. В систематическом обзоре и метаанализе Cleophas et al. показано, что 1–4 порции вина, пива или крепких напитков в день одинаково снижают риск ИБС [92]. Аналогичные результаты получены авторской группой Rimm et al. [93]. Вместе с тем нельзя упускать из виду важные факты – крепкий алкоголь легче передозировать, для его употребления более характерно

«залповое пьянство» (binge drinking) и он чаще вызывает формирование зависимости.

«Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным» – постулат Парацельса сохраняет актуальность и поныне. Избыток жиров и углеводов может привести к метаболическому синдрому, воды – к отеку головного мозга, кислорода – к судорогам и сосудистому коллапсу. Алкоголь, в том числе эндогенный, был, есть и будет в жизни человека. Часто высказываемое опасение на тему «посоветуешь пациенту бокал

вина, а он выпьет литр водки и скажет, что доктор разрешил» применимо разве что к алкоголикам, нуждающимся не в рекомендациях, а в специализированной помощи. Информационные волны плохо аргументированной агрессии, направленные на алкоголь как таковой, а не на злоупотребление им, разбиваются о рифы доказательной медицины.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 2009, 373: 2223–2233.
2. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*, 2013, 164: 267–276.
3. Fung P, Prysopoulos N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*, 2017, 9: 567–585.
4. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med*, 1981, 95: 139–145.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med*, 1988, 319: 267–273.
6. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 2437–2445.
7. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1339–1347.
8. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol*, 1986, 124: 481–489.
9. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1328–1335.
10. Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*, 2010, 121: 1589–1597.
11. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 2145–2150.
12. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among Chinese men. *Int J Cardiol*, 2009, 135: 78–85.
13. Inoue M, Nagata C, Tsuji I et al. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. *J Epidemiol Community Health*, 2010, doi: 10.1136/jech.2010.121830.
14. Djousse L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 2009, 120: 237–244.
15. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *BMJ*, 1999, 318: 1725–1729.
16. Deev A, Shestov D, Abernathy J, Kapustina A, Muhina N, Irving S. Association of alcohol consumption to morality in middle-aged U.S. and Russian men and women. *Ann Epidemiol*, 1998, 8: 147–153.
17. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 633–644.
18. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do «moderate» drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs*, 2016, 77: 185–198.
19. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol consumption and mortality from coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Stud Alcohol Drugs*, 2017, 78: 375–386.
20. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation*, 2007, 115: 34–39.
21. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89: 382–393.
22. Padilla H, Gaziano J, Michael, Djousse L. Alcohol consumption and risk of heart failure: a meta-analysis. *Phys Sportsmed*, 2010, 38: 84–89.
23. Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005, 96: 346–351.
24. Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Mazzella F, Galizia G, Della-Morte D et al. Moderate alcohol consumption predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17: 480–485.
25. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 2002, 136: 192–200.
26. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 710–713.
27. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 2005, 112: 1736–1742.
28. Stephan LS, Almeida ED, Markoski MM, Garavaglia J, Marcadenti A. Red wine, resveratrol and atrial fibrillation. *Nutrients*, 2017, 9: pii: E1190.
29. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289: 579–588.
30. Zhang C, Qin YY, Chen Q, Jiang H, Chen XZ, Xu CL et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*, 2014, 174: 669–677.
31. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 332–338.
32. Volcik KA, Ballantyne CM, Fuchs FD, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship of alcohol consumption and type of alcoholic beverage consumed with plasma lipid levels: differences between Whites and African Americans of the ARIC study. *Ann Epidemiol*, 2008, 18: 101–107.
33. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011, 342: d636.
34. Magnus P, Bakke E, Hoff DA et al. Controlling for high-density lipoprotein cholesterol does not affect the magnitude of the relationship between alcohol and coronary heart disease. *Circulation*, 2011, 124: 2296–2302.
35. Halanach JH, Safford MM, Kertesz SG et al. Alcohol consumption in young adults and incident hypertension: 20-year follow-up from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 532–539.
36. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension*, 2008, 51: 1080–1087.
37. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, 339: 1523–1536.
38. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 1999, 319: 1523–1528.
39. Suzuki K, Elkind MS, Boden-Albala B et al. Moderate alcohol consumption is associated with better endothelial function: a cross sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009, 9: 8.
40. Estruch R, Sacanella E, Badia E et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 2004, 175: 117–123.
41. Mukamal KJ, Cushman M, Mittleman MA, Tracy RP, Siscovick DS. Alcohol consumption and inflammatory markers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 2004, 173: 79–87.
42. Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis*, 2006, 186: 113–120.
43. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA*, 2001, 285: 1965–1970.
44. Miyamae M, Rodriguez MM, Camacho SA, Diamond I, Mochly-Rosen D, Figueredo VM.

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

- Activation of epsilon protein kinase C correlates with a cardioprotective effect of regular ethanol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8262–8267.
45. Churchill EN, Disatnik MH, Mochly-Rosen D. Time-dependent and ethanol-induced cardiac protection from ischemia mediated by mitochondrial translocation of varesipron PKC and activation of aldehyde dehydrogenase 2. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46: 278–284.
 46. Djousse L, Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS. Alcohol consumption and type 2 diabetes among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15: 1758–1765.
 47. Imamura F, Lichtenstein AH, Dallal GE, Meigs JB, Jacques PF. Confounding by dietary patterns of the inverse association between alcohol consumption and type 2 diabetes risk. *Am J Epidemiol*, 2009, 170: 37–45.
 48. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 1025–1030.
 49. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, 32: 2123–2132.
 50. Sierksma A, Patel H, Ouchi N et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2004, 27: 184–189.
 51. Beulens JW, Rimm EB, Hu FB, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption, mediating biomarkers, and risk of type 2 diabetes among middle-aged women. *Diabetes Care*, 2008, 31: 2050–2055.
 52. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1804–1812.
 53. Polsky S, Akturk HK. Alcohol consumption, diabetes risk, and cardiovascular disease within diabetes. *Curr Diab Rep*, 2017, 17: 136.
 54. Liangpunsakul S, Chalasanani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 976–978.
 55. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2008, 47: 1947–1954.
 56. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, 2013, 57: 601–609.
 57. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 624–635.
 58. Djousse L, Arnett DK, Eckfeldt JH, Province MA, Singer MR, Ellison RC. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? *Obes Res*, 2004, 12: 1375–1385.
 59. Sogabe M, Okahisa T, Taniguchi T, Tomonari T, Tanaka T, Tanaka H. Light alcohol consumption plays a protective role against non-alcoholic fatty liver disease in Japanese men with metabolic syndrome. *Liver Int*, 2015, 35: 1707–1714.
 60. Takahashi H, Ono M, Hyogo H, Tsuji C, Kitajima Y, Ono N. Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 1114–1123.
 61. Sinn DH, Gwak GY, Cho J, Son HJ, Paik YH, Choi MS et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 270–275.
 62. Dunn W, Brunt EM, Sanyal AJ et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [abstr]. *Hepatology*, 2009, 50(Suppl): 390A.
 63. Kanuri G, Landmann M, Priebs J, Spruss A, Löscher M, Ziegenhardt D et al. Moderate alcohol consumption diminishes the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in ob/ob mice. *Eur J Nutr*, 2016, 55: 1153–1164.
 64. Bianchini F, Vainio H. Wine and resveratrol: mechanisms of cancer prevention? *Eur J Cancer Prev*, 2003, 12: 417–425.
 65. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, 2012, 4: 759–781.
 66. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*, 2018, 28: 62–79.
 67. Jarl J, Heckley G, Brummer J, Gerdtham UG. Time characteristics of the effect of alcohol cessation on the risk of stomach cancer – a meta-analysis. *BMC Public Health*, 2013, 13: 600. doi: 10.1186/1471-2458-13-600.
 68. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate alcohol consumption and colorectal cancer risk. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39: 1280–1291.
 69. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2009, 136: 799–805.
 70. Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16: 2436–2447.
 71. Han X, Zheng T, Foss FM, Ma S, Holford TR, Boyle P et al. Alcohol consumption and non-hodgkin lymphoma survival. *J Cancer Surviv*, 2010, 4: 101–109.
 72. Mikosch P. Alcohol and bone. *Wien Med Wochenschr*, 2014, 164: 15–24.
 73. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40: 657–671.
 74. Papadimitriou N, Tsilidis KK, Orfanos P, Benetou V, Ntzani EE, Soerjomataram I et al. Burden of hip fracture using disability-adjusted life-years: a pooled analysis of prospective cohorts in the CHANCES consortium. *Lancet Public Health*, 2017, 2: e239–e246.
 75. Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA et al. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause*, 2012, 19: 974–979.
 76. Wang J, Duan X, Li B, Jiang X. Alcohol consumption and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29: e19–e28.
 77. Sofi F, Macchi C, Casini A. Mediterranean diet and minimizing neurodegeneration. *Curr Nutr Rep*, 2013, 2: 75–80.
 78. de Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26: 443–467.
 79. Kojima G, Liljas A, Iliffe S, Sivraj S, Walters K. A systematic review and meta-analysis of prospective associations between alcohol consumption and incident frailty. *Age Ageing*, 2018, 47: 26–34.
 80. Covas MI, Gambert P, Fito M, de la Torre R. Wine and oxidative stress: up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 297–304.
 81. Artero A, Artero A, Tarin JJ, Cano A. The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 2015, 80: 3–13.
 82. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006, 444: 337–342.
 83. Xiang L, Xiao L, Wang Y, Li H, Huang Z, He X. Health benefits of wine: don't expect resveratrol too much. *Food Chem*, 2014, 156: 258–263.
 84. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*, 2002, 105: 2836–2844.
 85. Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Beunza JJ, Alonso A. Alcohol consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: the SUN study. *Rev Esp Cardiol*, 2009, 62: 633–641.
 86. Araimo O, Ballantyne J, Waterhouse AL, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *J Vasc Surg*, 2002, 35: 1226–1232.
 87. Flesch M, Schwarz A, Bohm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol*, 1998, 275(4 Pt 2): H1183–1190.
 88. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature*, 2001, 414: 863–864.
 89. Casani L, Segales E, Vilahur G, Bayes de Luna A, Badimon L. Moderate daily intake of red wine inhibits mural thrombosis and monocyte tissue factor expression in an experimental porcine model. *Circulation*, 2004, 110: 460–465.
 90. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61: 549–554.
 91. Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 1941–1954.
 92. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother*, 1999, 53: 417–423.
 93. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ*, 1996, 312: 731–736.
 94. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 96–105.
 95. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994, 309: 911–908.
 96. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology*, 1998, 9: 184–188.
 97. Thun MJ, Peto R, Lopez AD et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1705–1714.
 98. Freiberg MS, Chang YF, Kraemer KL, Robinson JG, Adams-Campbell LL, Kutler LL. Alcohol consumption, hypertension, and total mortality among women. *Am J Hypertens*, 2009, 22: 1212–1218.
 99. Schooling CM, Sun W, Ho SY et al. Moderate alcohol use and mortality from ischaemic heart disease: a prospective study in older Chinese people. *PLoS One*, 2008, 3: e2370.
 100. Strandberg AY, Strandberg TE, Salomaa VV, Pitkala K, Miettinen TA. Alcohol consumption, 29-y total mortality, and quality of life in men in old age. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 1366–1371.
 101. Sempos CT, Rehm J, Wu T, Crespo CJ, Trevisan M. Average volume of alcohol consumption and all-cause mortality in African Americans: the NHEFS cohort. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27: 88–92.