

Алкохолът и червеното вино: Влияние върху сърдечно-съдовия риск

Д-р Борислав Георгиев,¹ доц. Даниела Попова²

¹Национална кардиологична болница, ²УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, София

Резюме

Нараства базата данни, свидетелстваща за негативна връзка между консумацията на алкохолни напитки (1–2 пъти дневно) и честотата на сърдечно-съдова болест.^{27, 43, 48, 55} Kiechl et al.²⁴ описват J- или U-образна зависимост, при която най-нисък е рискът за развитие на сърдечно-съдова болест при лицата, консумиращи малко количество алкохол, в сравнение с лицата, консумиращи голямо количество алкохол или неприемащи алкохол. Други автори смятат,^{3, 12, 37, 33, 63} че благоприятните ефекти на консумацията на алкохол се ограничават до консумацията на вино, и то само на червено вино. Редица епидемиологични проучвания^{19, 44, 59} потвърдиха хипотезата, че протективните ефекти на алкохола се отнасят специфично до червеното вино. Тези ефекти на червеното вино стоят в основата на разсъждения като обяснението на феномена „френски парадокс“,⁶ който се обяснява с повишената консумация на червено вино.^{2, 15} Основна цел на този обзор е да представи благоприятните ефекти от консумацията на червено вино и възможните механизми за повлияване на сърдечно-съдовия риск.

Ключови гуми: консумация на алкохол, червено вино, сърдечно-съдов риск

Abstract

Alcohol and Red Wine: influence on the Cardiovascular risk

Dr Borislav Georgiev¹, Assoc. Prof. Dr Daniela Popova²

¹ National heart hospital, Sofia; ² Clinic of Therapeutics, Metabolic Diseases and Dietetics, University Hospital Queen Giovanna-ISUL, Sofia

Growing evidence suggests the existence of a negative correlation between alcoholic beverage consumption of 1–2 drinks/d and the incidence of cardiovascular disease (CVD)^{27, 43, 48, 55}. This J- or U-shaped association was described by Kiechl et al.²⁴, with light drinkers facing a

lower risk of CVD compared with heavy drinkers or abstainers. According to other authors,^{3, 12, 37, 33, 63} the benefits from alcohol consumption arise from the consumption of wine, especially red wine. Further epidemiologic studies^{19, 44, 59} have also supported the view that the protective effect of alcohol is specific to red wine. Such effects of red wine have been the basis for the French Paradox, which suggests that despite an increased intake of saturated fat within France, the French population exhibits a low incidence of CVD mortality.⁶ This paradox too, is thought to be related to the high prevalence of red wine consumption.^{2, 15} The main objective of this review is to critically define the plausible health benefits of red wine consumption and assess possible mechanisms of action by which they manifest themselves with regard to CVD risk.

Key words: alcoholic beverage consumption, red wine, cardiovascular risk

Исторически данни

За благоприятните ефекти на виното върху здравословното състояние има писмени данни от Парацелз, Плиний и Гален. Хипократ (459–377 пр.н.е.) прилагал вино като транквилизатор, аналгетик и диуретик. Документирано е приложението на виното за дезинфекция на лигавицата на стомашно-чревния тракт и за лечение на рани. Цезар препоръчвал вино с месото, за да предпази войниците от стомашно-чревни инфекции. За специфично действие на виното пише Гален от Пергам (около 130–200 г.), който използвал тежко червено вино за предпазване от гастро-интестинални инфекции и богати на танини червени вина за предотвратяване на кървене от

стомаха и червата. Хилдегард от Бинген (Германия, 1098–1179) прилагал специална рецепта за вино, за да „лекува“ сърдечно-съдовата болест – „Herzwein“. Проблемите на алкохолизма също били познати и документирани от фараона Рамзес II, който се оплаквал от разпространената консумация на алкохол сред египетския народ.

Протективната роля на етанола

Епидемиологичните проучвания се опитват да разкрият здравните тенденции в големите популации. Чрез идентификацията и характеризирането на тези тенденции, изследователите могат да концентрират усилията си върху изясняването на наблюдаваните явления. Grønbæk et al.¹⁹ изследват връзката между консумацията на различни алкохолни напитки и смъртността в популация от 13 000 мъже и жени на възраст между 30 и 79 години. В тази популация относителният риск за настъпване на сърдечно-съдово заболяване се редуцира от 1.00 при въздържателите до 0.4 при лицата, приемащи 3–5 чаши вино дневно. Консумацията на 3–5 бутилки бира дневно води до понижение на риска с 0.72 в сравнение с лицата, не консумиращи бира. Обратно, консумацията на дестилирани алкохолни продукти е свързана с различна тенденция – повишение на сърдечно-съдовия риск с 1.08 и 1.35 съответно при ежеседмична и при ежедневна консумация.

Въз основа на тези резултати Grønbaek et al.¹⁹ правят заключението, че J- или U-образната зависимост между приема на алкохол и смъртността, исторически свързани с благоприятните или увреждащите ефекти на етанола, вероятно е резултат от комбинирания ефект от действието на виното, бирата и другите видове алкохол. В същото проучване се установява двукратно понижен риск за настъпване на смърт при лицата, консумиращи 3–5 чаши вино дневно в сравнение с лицата, които никога не са приемали вино. Обратно, консумацията на 3–5 чаши алкохол дневно е свързана с повишение на смъртността. Изследователите заключават, че консумацията на вино в малки до умерени количества води до дозо-зависимо понижение на общата смъртност, което се дължи на понижение на сърдечно-съдовата смъртност.

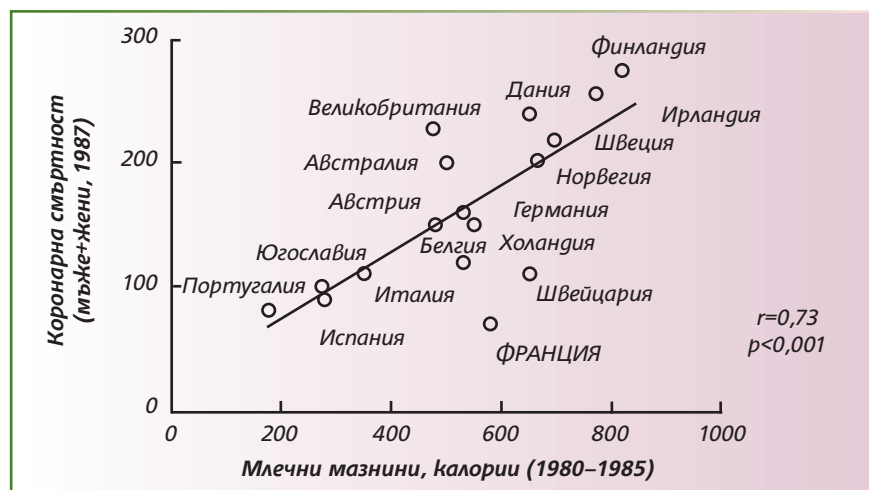
Truelson et al.⁵⁹ изследват влиянието на консумацията на различни видове алкохолни напитки върху риска от настъпване на първи инсулт в обширна популация в Дания. След ажустиране на допълнителните фактори, изследователите установяват, че рискът за настъпване на инсулт е понижен сигнификантно за лицата, приемащи вино ежеседмично, а за лицата, приемащи вино ежедневно, тази зависимост е гранично значима. Приемът на бира и други алкохолни напитки не е свързан с промяна на риска. На базата на тези наблюдения, Truelson et al.⁵⁹ заключават, че приемът на вино в умерено количество понижава риска за настъпване на инсулт.

Renaud et al.⁴⁵ оценяват ефекта на консумацията на вино върху смъртността в източна Франция. Анализът е базиран на популация от 34 014 мъже на възраст между 40 и 60 години, проследени в пери-

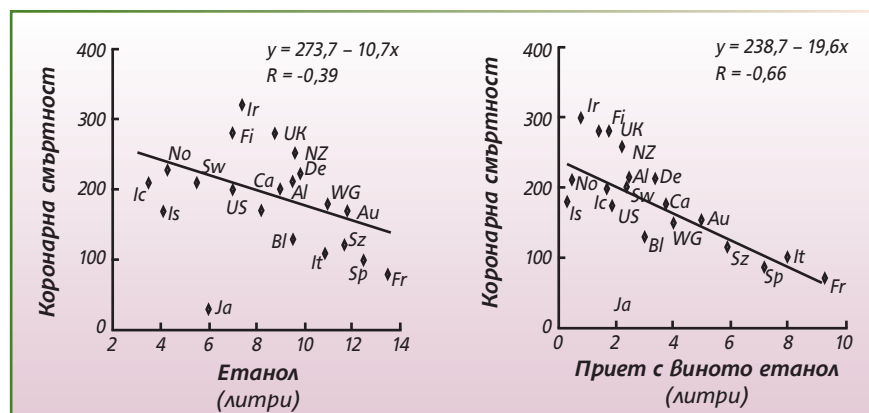
ода 1978–1983 г. След ажустиране на допълнителните фактори, изследователите установяват понижение на риска за настъпване на сърдечно-съдово и коронарно заболяване с 27–39% за всички нива на прием на алкохол над 22 г дневно и над 2 чаши вино дневно. Заключението на изследователите е, че умерената консумация на алкохол, основно под формата на червено вино, има протективен ефект по отношение на общата сърдечно-съдова и коронарната смъртност.

Големината на извадката в тези епидемиологични проучвания не е ограничаващ фактор за изведените от тях резултати и заключения. Затруднена е оценката на резултатите от гледна точка на метода за набиране на данни от изследваните лица. Използването на въпросници е метод, подлежащ на критика, поради повишената възможност на изследваните лица да дадат неверни отговори; този метод понижава достоверността на набраните данни.⁴² Този начин на набиране на данни е полезен за наблюдение на общите тенденции в големи популации, но не дава възможност за прецизна преценка дали наблюдаваните тенденции са репрезентативни за популацията.

Оценката на асоциацията между консумацията на определен вид алкохолна напитка и сърдечно-съдовата болест е възможно в условията на обсервационно проучване, при което консумацията на алкохолната напитка да може да бъде свързана директно със сърдечно-съдовата болест.^{48, 62} Такъв вид данни не са представени от наличните епидемиологични проучвания. Прегледаните кохортни проучвания установяват силна обратна зависимост между консумацията на алкохол и сърдечно-съдовата болест.^{19, 44, 59} Използвайки получените резултати, авторите приемат, че един тип алкохолна напитка, в случая червеното вино, оказва най-изразен благоприятен ефект върху сърдечно-съдовия статус. Основното затруднение, свързано с тези проучвания, са вероятно различните схеми на консумация на алкохолни напитки и различния начин на живот като цяло, свързан с избора на определен вид алкохолна напитка в дадена популация. В проучванията, в които е установена сигнификантна зависимост между приема на червено вино и редуцията на сърдечно-съдовия риск, повечето от изследваните лица консумират виното в

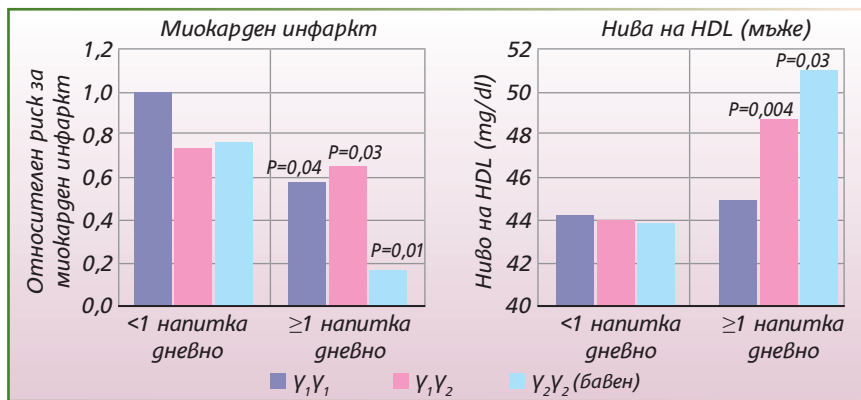


Фиг. 1. Зависимост между коронарната смъртност и приема на наситени мазнини с храната за различните страни. Относителният риск за Франция и Швейцария е нисък и се отклонява от регресионната линия⁴⁶



Фиг. 2. Зависимост между коронарната смъртност и приема на етилов алкохол (Вляво) или червено вино (Вдясно) за различните страни. Приемът на алкохол под формата на вино е в по-точна корелация с коронарната смъртност в сравнение с общия прием на етилов алкохол⁶

Al, Австралия; Au, Австрия; Bl, Белгия; Ca, Канада; De, Дания; Fi, Финландия; Fr, Франция; Ic, Исландия; Ir, Ирландия; Is, Израел; It, Италия; Ja, Япония; No, Норвегия; NZ, Нова Зеландия; Sp, Испания; Sw, Швеция; Sz, Швейцария; US, САЩ; WG, Западна Германия



Фиг. 3. Зависимост между генетичната вариация на алкохол-дехидрогеназата и относителния риск от настъпване на миокарден инфаркт (вляво) и нивото на HDL (вдясно) при прием на различно количество алкохол дневно. Генотипът Y₂Y₂ определя бавен метаболизъм на алкохола и при тези индивиди повишеният прием на алкохол е свързан със значимо понижение на честотата на миокардния инфаркт и значимо повишение на нивото на HDL-холестерола²¹

границите на нормата, обикновено 1–2 чаши дневно. Друго важно съображение е и дали напитките се приемат по време на хранене или по-нерегулярно, в различни моменти от деня. Тези разлики в схемата на прием също имат значение за наблюдаваните тенденции.^{15, 24, 43, 48, 59,}

Ефекти на алкохола и виното върху сърдечно-съдовата смъртност

Досега са проведени много епидемиологични проучвания, съобщаващи за протективните ефекти на умерената консумация на алкохол и вино.^{9, 13, 26, 28, 29} Смята се, че алкохолните напитки оказват ефект върху липидния метаболизъм и хемостазата.^{7, 45, 49, 50} Проучването Health Professionals Follow-Up Study, изследващо 50 000 мъже, предоставя голяма база данни. Относителният риск от развитие на симптоматична коронарна болест е редуциран с ¼ при ежедневен прием на алкохол в количество 5–30 g.^{45, 46, 49, 50} „Френският парадокс“ представлява изключение от правилото, че коронарната смъртност е тясно свързана с приема на млечни мазнини. Тази зависимост не се наблюдава на територията на Франция и Швейцария – коронарната смъртност в тези страни е доста ниска в сравнение с високата консумация на млечни мазнини (фиг. 1).^{6, 45} Когато тази зависимост се коригира за дневния прием на вино, Франция и Швейцария сигнификантно се доближават до регресионната линия на други страни (фиг. 2),⁶ което потвърждава протективния му ефект.

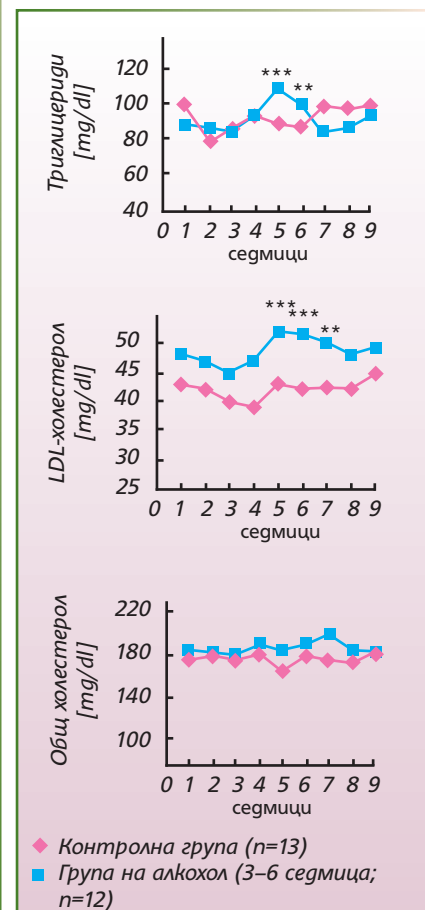
Тези наблюдения могат да се дължат и на начина на живот на пациенти-

те, консумиращи червено вино, което по правило е по-скъпо в сравнение с другите напитки. Следователно може да се допусне, че лицата, консумиращи червено вино, имат по-добър достъп до лекарска помощ, а така също и по-добър контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори.

Проучването Copenhagen Heart Study проследява проспективно 6 000 мъже и 7 000 жени за период от 12 години и установява обратна зависимост между количеството консумиран алкохол и коронарния риск само за консуматорите на вино, но не и за консуматорите на бира и други алкохолни напитки.^{18, 19} По подобен начин се установява U-образна крива за зависимостта с честотата на исхемичния инсулт; консумацията на вино, два пъти дневно, води до редукция на риска от възникване на инсулт с 40%,¹⁷ рискът обаче се повишава при консуматорите на твърд алкохол.⁶⁰ Наскоро проведено проучване обаче не потвърждава тези зависимости и не открива разлика за консуматорите на различни видове алкохол по отношение на коронарната болест на сърцето.³⁵ Въпреки това, злоупотребата с алкохол повишава риска в сравнение с регулярната консумация на алкохол в умерено количество.^{31, 35} В подкрепа на благоприятните ефекти на алкохола са данните за генетичните вариации на алкохолната дехидрогеназа. Рискът от миокарден инфаркт се понижава значимо при лицата, които бавно метаболизират алкохола (фиг. 3). Това се съпровожда от сигнификантно повишение на нивото на холестерола в състава на липопротеините с висока плътност (HDL) при мъже (фиг. 3).²¹ Взети заедно, епидемиологич-

ните данни потвърждават благоприятните ефекти на алкохола. Трябва да се отбележи, че наскоро проведени проучвания с пациенти от Франция показват, че алкохолът оказва по-благоприятни ефекти при пациентите с висок риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент в сравнение с пациентите с нисък риск.^{7, 45} Освен това, благоприятните ефекти на алкохола не се проявяват по отношение на жените.^{4, 7, 13, 18, 19, 26.} Това може да се дължи на относително ниския сърдечно-съдов риск при жените преди менопауза,³⁶ а така също и на повишената концентрация на алкохол в кръвта след консумация.¹⁴ При жените е по-нисък и прагът за развитие на алкохолна цироза на черния дроб.³⁹ Повишената консумация на алкохол корелира с повишена честота на рака на млечната жлеза.²⁸

Друг проблем е консумацията на алкохол от пациенти, прекарвали миокарден инфаркт. Резултатите от две проучвания показват, че умерената консумация на алкохол редуцира честотата на коронарните усложнения.^{34, 50} Наблюдавано



Фиг. 4. Време-зависим ефект на алкохолната консумация върху липидните нива (триглицериди, общ холестерол и HDL-холестерол) при индивиди, консумиращи алкохол, в сравнение с контролна група от въздържатели

е понижено на относителния риск 0.38 при пациенти, преживели миокарден инфаркт, приемащи алкохол 7 пъти седмично, като не се отчита разлика за различните алкохолни напитки.

Ефект на виното и другите алкохолни напитки върху сърдечно-съдовите рискови фактори

Серумни липиди. Редовната консумация на алкохол повишава нивото на вазопротективната HDL-фракция.^{8, 16} Дневният прием на 10–20 g алкохол повишава концентрацията на HDL-холестерола с около 12% след 4–5 седмици.³⁸ Ефектът се дължи на засилен транспорт на аполипотеините на HDL – апо A-I и апо A-II (фиг. 4).⁸ От друга страна, ексцесивната консумация на алкохол повишава серумните нива на триглицеридите, повишавайки следователно съдовия риск.

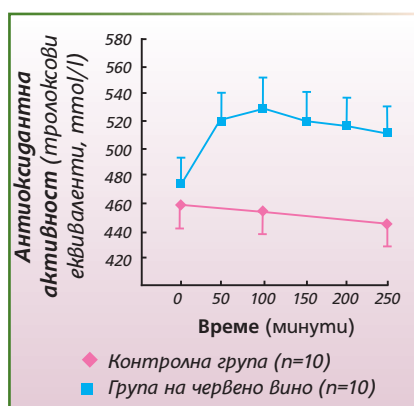
Хемостаза. Антитромботичното действие на виното и алкохола се изразява в редуция на АДФ-медираната и стимулираната от колагена агрегация на тромбоцитите, показва проучването Caerphilly Prospective Heart Disease Study, включващо 1600 мъже на възраст 49–66 години.^{7, 45} Резултатите от изследвания *in vitro* доказваха, че фенолните компоненти в червеното вино трансесвератрол и кверцетин инхибират директно тромбоцитната агрегация.⁴⁰ Освен това, сокът от грозде, но не и сокът от портокал и грейпфрут, инхибира тромбоцитната агрегация.²² Тези ефекти корелират с концентрацията на полифеноли в сока. При регулярна и умерена консумация на алкохол се наблюдава и понижено ниво на фибриногена.^{32, 51} Има наблюдения, че концентрация на тъканния плазминогенов активатор също е в тясна зависимост с честотата на консумация на алкохол.³⁰

Антиоксидантни ефекти на червеното вино. Ендотелната функция може да бъде нарушена под действието на кислородсъдържащите радикали. Критична роля в индукцията на този процес играе увреждането на ендотелната структура от окислените липопротеини с ниска плътност (LDL).²⁹ В едно проучване при 10 лица на хранителен режим, богат на наситени мазнини от месен произход, се наблюдава сигнификантно

повишение на оксидативния капацитет. При консумация на месото с червено вино Бордо се установява значимо повишение на плазмени антиоксидантен капацитет (фиг. 5).^{12, 30} Предполага се, че едновременната консумация на месо с червено вино води до редуция на окислителните процеси на LDL, критичен процес в развитието на атеросклерозата.²⁹ Не на последно място, ефектите на фенолите на червеното вино са много по-изразени в сравнение с ефектите на α -токоферол (фиг. 6).¹²

Ефекти върху С-реактивния протеин. Добре известно е, че атеросклерозата се съпровожда от възпалителни процеси. Повишеното ниво на С-реактивния протеин (CRP) е предиктор за настъпване на усложнения на сърдечно-съдовата болест.⁴⁷ Резултатите от кръстосаното проучване Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation Study, включващо 1732 мъже и 1101 жени, показват дозо-зависимо понижено ниво на концентрацията на CRP при консумация на алкохол. Този ефект е независим от липидните ефекти на алкохола, напр. повишението на нивото на HDL.¹ Изследователите заключават, че алкохолът може да понижи сърдечно-съдовата смъртност, поне отчасти, по пътя на противовъзпалителните си ефекти.^{1, 23}

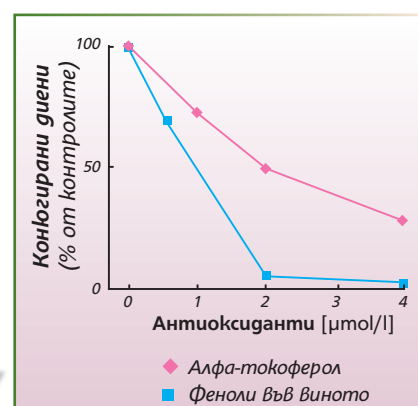
Директни ефекти върху съдовата функция. Освобождаването от ендотела азотен оксид (NO) е важен регулатор на съдовия тонус.²³ Ендотелната дисфункция се приема за ранен етап на атеросклерозата.⁵² Проучвания *in vitro* показват, че виното, отлежаващо



Фиг. 5. Време-зависимо повишение на серумната антиоксидантна активност при индивиди, консумиращи месна храна заедно с червено вино (Бордо), в сравнение с индивиди, не приемащи алкохол.³⁰

в дъбова бъчва, повишава освободеното количество азотен оксид в изолирани коронарни пръстени от експлантирани човешки сърца *in vitro*.¹⁰ Този ефект се потиска от инхибитора на NO-синтазата L-NMMA. Леките бели и червени вина нямат такива ефекти, което потвърждава хипотезата, че компоненти от дъбовите бъчви или фенолни компоненти от състава на червеното вино индуцират освобождаването на NO от ендотела. Тези наблюдения се потвърждават и в друго проучване, където консумацията на червено вино, но не на водка, води до повишение на коронарния ендотел-медиран кръвоток при коронарна ангиография.⁵⁶ Повишен кръвоток в областта на предмишницата се наблюдава след консумация на червено вино, но не и след прием на концентрат.⁵⁸ Има съобщения, че екстрактите от червено вино повишават активността на ендотелната NO-синтаза *in vitro*.⁶¹ Наличните данни потвърждават вазопротективните ефекти на виното по пътя на стимулация на освобождаването на NO от ендотела.

Антипролиферативни ефекти на виното и алкохола. Вината, отлежавани в дъбова бъчва, като Barolo и Chateaufeuf du Pape, инхибират растежа на съдови гладкомускулни клетки в култура, медиран от тромбоцитния растежен фактор (PDGF) и рецепторите за ангиотензин II (фиг. 7).¹¹ Тези ефекти се дължат на действието на таниновата киселина и кверцетина и настъпват при високи концентрации на тези вещества в червеното вино. PDGF играе критична роля в развитието на атеросклерозата чрез стимулация на растежа и миграци-



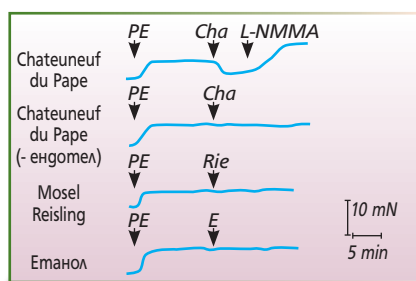
Фиг. 6. Инхибиция на окислението на човешки LDL *in vitro* под действие на феноли на червеното вино или алфа-токоферол. Ефектите на винените феноли са много по-изразени от ефектите на алфа-токоферол.¹²

ята на съдовите гладкомускулни клетки⁵² по пътя на трансмембранни сигнални пътища с участието на рецепторните тирозин-кинази на α - и β -рецепторните типове за PDGF.⁵⁴ Инхибицията на PDGF-рецепторите има антиатеросклеротичен ефект при дефицитни на апо Е трансгенни миши линии и инхибира неointималната формация при примати.^{20, 54} Нови експериментални данни показват, че червеното вино, но не и бялото вино, инхибира сигналните пътища с участието на рецептори за PDGF.⁵² Други проучвания разкриват, че флавоноидите от фамилията на катехина, които се натрупват в червеното вино при ферментацията, инхибират фосфорилирането на β -PDGF-рецептора и инхибират напълно PDGF-медираните сигнални пътища.⁵² Сред различните компоненти в състава на червеното вино, катехините имат най-мощни антипролиферативни ефекти.⁵²

Протективна роля на допълнителните вещества

Много изследователи смятат за малко вероятно описаните ефекти да се дължат на съдържанието на етанола в състава на алкохолните напитки, поради което насочват вниманието си към останалите компоненти на алкохолните напитки.^{3, 22, 12, 33, 37, 41, 57, 63} Предполага се, че протективните си ефекти червеното вино дължи на по-голямото количество фенолни компоненти в състава му в сравнение с други алкохолни напитки.^{3, 22, 12, 33, 37, 41, 57, 63} Изследователите проучват различните ефекти на бирата, алкохолните напитки, сока от грозде и червеното и бялото вино, за да установят ефектите им върху сърдечно-съдовия статус.

Разбирането на механизмите, чрез които компонентите на червеното вино повлияват биологичните процеси в организма, може да бъде постигнато само в условията на обсервационни и експериментални проучвания. Проведени са няколко проучвания, имащи за цел да дадат научно обосновано обяснение на тенденциите, установени в епидемиологичните проучвания. Pellegrini et al.⁴¹ провеждат рандомизирано, кръстосано проучване, за да оценят ефекта на умерената консумация на червено вино върху процесите на тромбоцитна агрегация и параметрите на хемостазата. Цел на проучването е да разграничи ефектите на алкохола от тези



Фиг. 7. Налягане в човешки коронарни артерии, с или без ендотел, експонирани на различни вина (червено вино: Chateauf du Pape; бяло вино: Mosel-Riesling). За сравнение е представен и ефектът на етанол. Артериите в присъствие на червеното вино Chateauf du Pape (отлежавало в дъбова бъчва, с богато съдържание на фенолни компоненти) са в състояние на релаксация. Този ефект се преустановява при отстраняване на ендотела и се инхибира при приложение на инхибитора на NO-синтазата L-NMMA. Бялото вино Mosel-Riesling и етиловият алкохол не оказват ефект върху коронарните артерии¹¹

на не-алкохолните компоненти в състава на виното.

Не са установени сигнификантни разлики във времето на кървене при отделните групи. Установява се сигнификантно понижаване на индуцираната от колаген тромбоцитна агрегация при прием на алкохол, докато не-алкохолните компоненти не оказват ефект. АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация обаче не се повлиява нито от алкохола, нито от не-алкохолните компоненти. Наблюдавано е сигнификантно понижаване на нивото на фибриногена при прием на алкохол, докато не-алкохолните компоненти предизвикват малко, несигнификантно повишение на концентрацията на фибриногена. Тези резултатите показват, че благоприятните ефекти се дължат на алкохола в състава на алкохолните напитки и не са свързани с не-алкохолните компоненти. Въз основа на тези данни, изследователите заключават, че умереният прием на алкохол може да редуцира нивото на фибриногена, а следователно и да понижи нивото на поне един голям рисков фактор за развитие на сърдечно-съдова болест. Валидността на тези заключения се подлага на съмнение отчасти поради неотчитане на допълнителни фактори, като околна среда и начин на хранене, които биха могли да окажат значимо влияние върху получените резултати. Също така липсва информация за методите и критериите за селекция на изследваните лица, включително дефиниране на нивото

на обичайна алкохолна консумация, което подлага под съмнение представителността на субектната популация. Противоположни резултати съобщават Keevil et al.²² – значителна инхибиция на тромбоцитната активация при здрави лица след прием на 2 чаши червен гроздов сок седмично. Изследването на тромбоцитната агрегация в това проучване, чрез агрегометрия на пълна кръв, с колаген, се смята за по-чувствителен метод поради по-високата чувствителност на агонистите на АДФ и тромбина в сравнение с чувствителността на същите реагенти към богата на тромбоцити плазма. Тази методологична разлика може да обясни липсата на ефекти при не-алкохолните компоненти на напитките.⁴¹

Wollny et al.⁶³ провеждат експерименти *in vivo* с плъхове, за да съпоставят ефектите на етиловия алкохол, бялото и червеното вино върху хемостазата и тромбозата, като изследват и ефектите на виното след отстраняване на алкохола върху тези параметри. Авторите заключават, че червеното вино модифицира параметрите на хемостазата и предотвратява възникването на тромбоза в експериментални условия, независимо от съдържанието на алкохол в него. Бялото вино няма такива ефекти, докато червеното вино без съдържание на алкохол е ефективно колкото и виното с алкохолно съдържание, въз основа на което изследователите приемат, че не-алкохолните компоненти на червеното вино определят неговите ефекти. Етиловият алкохол не повлиява параметрите на хемостазата, но се наблюдава понижаване на експериментално предизвиканата тромбоза. Това наблюдение потвърждава факта, че хроничната, дългосрочна консумация на алкохол има антитромботичен ефект, допускайки участието на механизъм, различен от този на не-алкохолните компоненти на червеното вино. Ограниченията на проучването се състоят в затруднението да бъдат анализирани всички компоненти на виното, диференциране на ефектите на вината, различаващи се по сорта грозде, методите на култивиране и продукция и възможните негативни ефекти на лиофилизацията върху компонентите на виното – методи, които се използват за получаване на вино без съдържание на алкохол. Характеристиките на червените и белите вина са изследвани с помощта на серия аналитични процедури, включително HPLC (течна хро-

матография под високо налягане). При използването на този метод се определя общото ниво на фенолите, флавоноиди, антоцианини и танини. Nigdikar et al.³⁷ отдават предимство на HPLC-методологията по отношение на анализа на полифеноли. В обобщение, резултатите от тези проучвания подкрепят наблюденията в епидемиологичните проучвания за възможна протекция от сърдечно-съдови заболявания при консумация на червено вино.

Frankel et al.¹² изследват възможността на червеното вино да инхибира катализираното от медни йони окисление на LDL при хора. Естествените флавоноиди, открити във виното, са донори на водородни йони и встъпват в реакция със супероксидните аниони, хидроксилните радикали и липидните пероксидни радикали, които предизвикват липидна пероксидация *in vivo*. Допускат се два възможни механизма за това действие на червеното вино – първо, фенолните компоненти да образуват комплексни съединения с Cu^{2+} и да го редуцират до Cu^+ , който на свой ред редуцира хипероксидазите, и второ, по време на пероксидацията на LDL фенолите във виното могат да действат като само-регенериращи се редуциращи вещества. Изследователите заключават, че редовната консумация на фенолите с антиоксидантно действие в състава на червеното вино е свързана с понижаване на окислителните процеси на липопротеините, което води до подобряване на атеросклерозата и понижаване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.

Заключенията от това проучване, отнасящи се до ефектите от консумацията на вино върху процесите на окисление на LDL и тромботичните процеси, все още не са потвърдени от останалите налични данни. Това проучване не взема в съображение всички възможни допълнителни фактори, като възрастова разлика между изследваните лица, хранителен режим, физическа активност, условия на околната среда, които могат сериозно да повлияят качествените характеристики на LDL. Поради това валидността на резултатите от проучването може да се постави под въпрос. Въпреки тези ограничения, Miyagi et al.³³ провеждат подобно проучване, за да потвърдят инхибицията на окислението на LDL под действието на флавоноиди при хора. Авторите съпоставят ефектите на флавоноидите от

червеното вино и гроздовия сок. Получените от тях резултати потвърждават, че както червеното вино, така и гроздовият сок инхибират Cu^{2+} -катализираното окисление на човешки LDL *in vitro*. Изследователите обаче съобщават, че само консумацията на червено вино повлиява резистентността на LDL към окисление *in vivo*. Въз основа на тези наблюдения авторите правят заключението, че чревната резорбция на флавоноидите на червеното вино се повишава в присъствието на алкохол. Carbonneau et al.⁵ и Serafini et al.⁵⁵ отбелязват, че алкохолът е естествен стабилизиращ агент за полифенолните компоненти в червеното вино. Carbonneau et al.^{67,5} подлагат на критика резултатите от тези експерименти *in vitro*¹² поради невъзможността да бъде определена реалната концентрация на полифенолните компоненти в плазмата след консумация на вино.

Други *in vivo* проучвания, изследващи ефектите на сока от червено грозде върху ендотелната функция и окислението на LDL, са проведени от Stein et al.⁵⁷ В проучването са включени 15 лица на средна възраст 62 години с документирана ангиографски коронарна артериална болест. Изследваните лица са приемали червен гроздов сок в количество 7.7 mL/kg дневно в продължение на 14 дни. Авторите установяват, че краткосрочната консумация на сок от червено грозде подобрява сигнификантно ендотелната функция и понижава чувствителността на LDL към катализираното от Cu^{2+} окисление при тези пациенти с коронарна болест. Тези благоприятни ефекти са били наблюдавани независимо от употребата на антиоксидантни витамини и медикаменти, понижаващи липидните нива. Ендотелната функция е изследвана чрез оценка на кръвоток-медираната вазодилатация на брахиална артерия с помощта на ултразвукова техника с висока резолюция. Въпреки малкия брой изследвани лица, оценката на ендотелната функция по тази методология се смята за много чувствителна и възпроизводима.⁵⁷ Въз основа на получените резултати, изследователите заключават, че флавоноидите в сока от червено грозде, независимо от алкохолното съдържание на продукта, имат протективен сърдечно-съдов ефект, реализиращ се по вече посочените механизми.

Nigdikar et al.³⁷ сравняват ефектите на червени и бели вина, полифенолите

от червеното вино и контролна алкохолна напитка върху окислителните процеси на LDL при хора. Анализът на тези резултати не установява сигнификантна разлика между групите, приемали полифеноли от червено вино под различна форма. Сигнификантна разлика обаче се наблюдава между групите, приемали бяло вино и контролна алкохолна напитка в сравнение с групите, приемали полифеноли от червеното вино под различна форма. Изследователите заключават, че консумацията на червено вино води до повишение на плазменото ниво на полифенолите и повишава антиоксидантната активност, оценена чрез понижението на общото ниво на липидните пероксиди и понижението на нивото на липидните пероксиди в процесите на Cu^{2+} -катализираната пероксидация на LDL-конюгирани диени. Следователно може да се приеме, че понижението на нивото на окислителните процеси на LDL чрез консумацията на червено вино може да предотврати развитието на сърдечно-съдова болест.

Наскоро проведено проучване на Caccetta et al.³ има за цел да определи дали специфични фенолни киселини могат да бъдат установени в циркулацията след консумация на червено вино и дали наличието им в кръвната плазма оказва ефект върху окислителните процеси с участието на LDL. Наличието на алкохол в червеното вино не оказва сигнификантен ефект върху абсорбцията на фенолните киселини в циркулацията през първите 4 часа след приема. Консумацията на червено вино или червено вино без съдържание на алкохол не оказва сигнификантен ефект върху окислителните процеси в серума и LDL през първите 4 часа. Тези резултати не потвърждават резултатите от други проучвания, в които консумацията на червено вино е асоциирана с редуция на окислителните процеси на LDL при хора.^{3, 12, 37} Тези разлики отразяват сложността на потенциалните механизми на действие на полифенолните компоненти на виното. Caccetta et al.³ предлагат и алтернативна хипотеза за обяснение на благоприятните ефекти, наблюдавани след прием на различни напитки. Изследователите посочват, че съществуват данни, че приемът на алкохол може да индуцира оксидативния стрес чрез продукцията на свободни радикали, които взаимодействат със защитните антиоксидантни механизми, или чрез ензи-

ми, участващи в антиоксидантните процеси. Авторите смятат, че общият ефект от приема на алкохолни напитки върху окислението на LDL вероятно е резултат от баланс между тези два процеса, а именно – между прооксидантния и антиоксидантния потенциал на компонентите в състава на напитката. Те заключават, че макар и консумацията на червено вино с и без съдържание на алкохол да води до сигнификантно повишение на плазменото ниво на фенолните киселини, те не оказват ефект върху окислителните процеси на LDL през първите 4 часа след приема на напитката.³ Очевидно възниква въпросът, дали този 4-часов период е правилният момент за определяне на окислителните процеси с участието на LDL. Необходими са допълнителни дългосрочни, контролирани проучвания, които да оценят ефектите и механизмите, по които полифенолните компоненти оказват ефекта си.

Въпреки множеството възможни механизми за наблюдаваните ефекти на червено вино върху сърдечно-съдовия статус, необходими са допълнителни изследвания в тази насока.^{3, 22, 12, 37, 41, 57, 63} Тези механизми определят биологичните ефекти, лежащи в основата на асоциацията между консумацията на червено вино и редуцията на сърдечно-съдовата заболеваемост. Наблюдаваните механизми обаче могат да се различават в резултат от продължителната или еднократната консумация на алкохол. Трудно е да се дефинира терминът „продължителна употреба“ на алкохол, като повечето изследователи обозначават като продължителен приемът през определен период от време^{37, 41, 63} или изобщо

не отчитат хроничните навици.¹² Трудно е да бъдат оценени тези разлики, тъй като провеждането на продължителни изследвания с хора поставя етически проблем поради хроничната експозиция на алкохола и неговите възможни негативни ефекти. Само едно проучване сред проследените в литературната справка на настоящия обзор споменава за възможни различия, дължащи се на различните видове вина, приготвени от различни сортове грозде, култивирани в различни географски региони и по различни методи,⁶³ което определя вариращите концентрации на полифенолни компоненти в тях и различните им биологични ефекти. Възможно е тези различия да повлияват и резултатите от проведените проучвания, изследващи зависимостта между консумацията на червено вино в популацията и сърдечно-съдовата смъртност.⁶

Заключение

От наличните литературни данни за благоприятни ефекти както на фенолните компоненти, така и на самия алкохол, възникват нови въпроси (фиг. 8). Поради мултифакторната природа на изследваната тема, получените резултати са трудни за интерпретация и окончателно заключение. Наблюдаваните благоприятни здравословни ефекти и механизми могат да се дължат на социални, генетични и фактори от околната среда, които не са взети в съображение в наличната литература. Епидемиологичните проучвания установяват понижаване на относителния риск от развитие на сърдечно-съдова болест при регулярен

прием на алкохол. Наличната база данни и анализи показва, че тези ефекти се наблюдават предимно при консумация на червено вино. Експерименталните проучвания описват множество ефекти на червеното вино и установяват, че някои от тях се дължат на алкохола, а други – на не-алкохолните компоненти в състава на виното и сока от червено грозде. Смята се, че алкохолът оказва ефект на ниво хемостаза, а фенолните компоненти на червеното вино и гроздовия сок имат отношение към окислителните процеси с участието на LDL.

Консумацията на червено вино сама по себе си не предотвратява развитието на сърдечно-съдова болест и прескрипцията му за тази цел трябва да бъде оценявана индивидуално. Наличните към момента данни не са достатъчни за оповестяването на благоприятните сърдечно-съдови ефекти на червеното вино пред широката общественост, тъй като в научната общност все още няма съгласие по отношение на механизмите му на действие и ефектите му. Съществува и проблемът „ако малко алкохол действа добре, то повече действа по-добре“ – последиците за здравето в резултат от подобна тенденция не трябва да бъдат пренебрегвани.

Съществуват данни, че специфични компоненти от състава на червеното вино редуцират сърдечно-съдовия риск, независимо от благоприятните ефекти на етанола. Бе доказано, че червеното вино повлиява положително маркерите на сърдечно-съдовата болест, като освобождаване на NO в съдовата стена, оказва противовъзпалителен и антиоксидантен ефект и инхибира фосфорилирането на β -PDGF-рецептора. Следователно, потвърдени са потенциално благоприятните ефекти на червеното вино върху сърдечно-съдовия статус, като е необходимо внимателно балансиране на положителните ефекти от консумацията на вино спрямо риска от злоупотреба с алкохол и нейните последиствия, като чернодробна цирроза и неопластични заболявания. 🍷

Книгопис

1. Albert M, Glynn R, Ridker P. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003; 107:1–5.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.



Фиг. 8. Схематично представяне на ефекта на алкохола върху сърдечно-съдовите рискови фактори