

Таблица 5. Динамика показателей качества жизни больных АГ в процессе терапии бетаксололом

Показатель	Исходно	Через 8 нед
	(2) n=26	(2) n=23
Физическое функционирование	71,3±4,8	82,6*±2,9
Рольевые ограничения вследствие физических проблем	54,6±4,2	59,5±3,5
Физические боли	53,1±4,8	61,8±3,1
Восприятие общего состояния здоровья	40,5±3,1	49,9*±2,8
Энергичность/жизнеспособность	55,3±3,7	68,2**±2,9
Социальное функционирование	66,2±2,8	70,4±1,9
Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем	75,5±4,6	75,3±3,6
Психическое здоровье	50,3±2,6	56,9*±1,8

Примечание. *, ** – значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; $p < 0,01$ соответственно.

и внимания.

При оценке динамики качества жизни у обследованных людей в результате лечения бетаксололом оказалось, что наблюдалось улучшение физического состояния больных, энергичности, ощущения психического здоровья и восприятия общего состояния здоровья (табл. 5). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности селективного β -адреноблокатора бетаксолола у больных АГ I–II степени, способности препарата снижать активность СНС и избыточную стресс-реактивность, улучшая тем самым показатели качества жизни больных.

Выводы

Селективный β -адреноблокатор бетаксолол (локрен) в дозе 10 мг/сут однократно на протяжении 8 нед терапии больных АГ I–II степени, риском 2–3 обладает высокой гипотензивной эффективностью, стабилизирует вегетативный баланс регуляции ритма сердца, проявляя при этом антиаритмические свойства, снижает степень стресс-реактивности и усиливает функцию торможения ЦНС, в конечном итоге улучшает качество жизни пациентов.

Литература

1. De Quattro V, Fenq M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. I): 64–9.
2. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-1 formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001; 23: 89 (11): 977–82.
3. Белоусов Ю.Б., Вилковский Ф.А., Леонова М.В., Маклакова Е.В. Сравнительная эффективность кардиоселективных пролонгированных β -адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Фарматека*. 2003; 6: 1–6.
4. Белоусов Ю.Б., Малай Н.П. Клиническая фармакология бетаксолола (Локрена). 1997; 31.
5. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Гусейнзаде М., Шакурова М.Ю. Фармакодинамические эффекты Локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертензии у пожилых. *Тер. арх.* 1998; 6: 44–7.
6. Paran E, Neumann L, Cristal N. Effects of mental and physical stress on plasmacatecholamine levels before and after beta-adrenoreceptor blocker treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43 (1): 11–5.
7. Suzuki Y, Kuwajima I, Aono T et al. The effect of ACE inhibitors, beta blockers and calcium antagonists on the responses to pressor stress tests in the elderly hypertensive patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1996; 31 (1): 27–32.
8. Ольбинская Л.И., Хананова Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальной гипертензии. Руководство для врачей и студентов старших курсов. 1997; 35.
9. Бавский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.М., Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. 1984; 157.
10. Steptol A, Savade Y, Voge G. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. *Circulation* 1991; 83 (suppl. II): 14–24.
11. Дьякович М.П., Казакова Н.В. Влияние условий производства полиэтиленовой пленки на некоторые психофизиологические показатели и состояние здоровья работающих. *Физиология человека*. 2002; 28 (5): 88–91.
12. Козак Л.М., Коробейникова Л.Г., Коробейников Г.В. Физическое развитие и состояние психофизиологических функций у детей младшего школьного возраста. *Физиология человека*. 2002; 28 (2): 35–43.
13. Юров А.С., Семенова О.А. Влияние индивидуальных особенностей ЦНС на эффективность формирования релаксационных навыков при использовании биологической обратной связи у детей 9–10 лет. *Физиология человека*. 2003; 29 (4): 61–4.
14. Васильев А.В. Психофизиологические основы профотбора и профориентации. 1976; 100.
15. He H, Sun Y, Zhou B. The relationship of variability of blood pressure with cardiac structure and functions in hypertension. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001; 22 (4): 296–9.
16. Predel HG, Mainke W, Schillings W et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (10): 715–21.
17. Jimenez AH, Tofler GH, Chen X et al. Effect of nadolol on hemodynamic and barometric responses to potential mental and physical triggers of myocardial infarction in subjects with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72 (1): 47–52.

Влияет ли генотип алкогольдегидрогеназы-2 на реакцию сердечно-сосудистой системы на острую алкогольную нагрузку у здоровых мужчин?

Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, Н.С.Овчинникова, П.П.Огурцов, В.С.Моисеев
Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Цель. Изучить особенности реагирования сердечно-сосудистой системы на острую алкогольную нагрузку у здоровых мужчин-добровольцев в зависимости от генотипа алкогольдегидрогеназы-2 (АДГ2) с помощью суточного мониторирования артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Методы. Группу наблюдения составили 32 здоровых мужчины (средний возраст 22,9 года), эпизодически употребляющие алкоголь без анамнеза аномальных реакций, артериальной гипертензии (АГ), не принимающие антигипертензивные препараты, с уровнем клинического АД <140/90 мм рт. ст. Алкогольная нагрузка составляла 1,5 г безводного этанола на 1 кг массы тела. В качестве контрольного считали уровень АД в те же часы в день приема безалкогольного напитка. В день приема алкоголя и безалкогольного напитка проводили суточное мониторирование АД. Генотипы АДГ2 и альдегиддегидрогеназы 2 (АлДГ2) определяли по стандартному протоколу методом полимеразно-цепной реакции.

Результаты. 20 (62,5%) человек были носителями генотипа АДГ2–1/1, гомозигот АДГ2–2/2 не было, все участники имели генотип АлДГ2–1/1. В общей группе не было выявлено различий систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (СрАД) и пульсового давления (ПД) в день употребления водки и контрольного безалкогольного напитка в среднем за сутки, дневное и ночное время. В день приема алкоголя отмечались достоверно более высокие значения ЧСС и двойного произведения, максимальные различия выявлялись в ночное время. В группе АДГ2–1/1 отмечались незначительное повышение САД и ПД и достоверное повышение ЧСС в день приема водки по сравнению с контрольным напитком. Лица с генотипом АДГ2–2/1 на прием алкоголя реагировали достоверным снижением АД и менее выраженным повышением ЧСС в дневное время и более отчетливым повышением ЧСС ночью. Такое же направление различий показателей АД отмечалось в период максимальной концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе. В период элиминации алкоголя АД и ЧСС после упо-

требления водки достоверно не отличались от показателей после приема безалкогольного напитка, но сохранялась тенденция к более высоким значениям в группе с генотипом АДГ2–1/1, а в группе с генотипом АДГ2–1/2 сохранялись только более высокие значения ЧСС.

Выводы. Установлены различия реагирования АД и ЧСС на прием алкоголя у здоровых добровольцев в зависимости от генотипа АДГ2. Повышение АД у лиц с генотипом АДГ2–1/1 позволяет предположить возможное развитие алкоголь-индуцированной АГ у лиц с этим генотипом в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Does the genotype of alcohol dehydrogenase-2 affect a cardiovascular responsiveness to acute alcohol load in healthy males?

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, N.S. Ovchinnikova, P.P. Ogurtsov, V.S. Moiseyev

Summary. Objective. To study the specific features of cardiovascular responsiveness to acute alcoholic load in healthy male volunteers in relation to the genotype of alcohol dehydrogenase-2 (ADG2) by 24-hour monitoring of blood pressure (BP) and heart rate (HR).

Methods. A study group comprised 32 healthy males (mean age 22.9 years) episodically consuming alcohol without a history of abnormal reactions, arterial hypertension (AH) and taking no antihypertensive agents, who had a level of clinical BP of $<140/90$ mm Hg. The alcohol load was 1.5 g of absolute ethanol per kg body weight. The BP measured at the same o'clock on the day of taking a soft drink was regarded as a control level. 24-hour monitoring was made on the day of using alcohol and a soft drink. The genotypes of ADG2 and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) were determined by polymerase chain reaction according to the standard protocol.

Results. 20 (62.5%) persons were carriers of the ADG2–1/1 genotype; the homozygotes of ADG2–2/2 were absent; all the participants had the ALDH2–1/1 genotype. The total group showed no differences in the average values of systolic (SBR), diastolic (DBP), mean (BPmean), and pulse pressures (PP) on the day of taking vodka and a control soft drink during a day, daylight and night hours. The ADG2–1/1 group exhibited an insignificant increase in SBP and PP and a significant rise in HR on the day of taking vodka versus the control drink. The persons with the AGD2–2/1 genotype responded to alcohol use as an insignificant decrease in BP and a less marked increase in HR during daylight hours and a more pronounced rise in HR at night. The same direction of differences in BP values was noted in the period of the maximum alcohol concentration in the expired air. In the period of alcohol elimination, BP and HR after alcohol use did not differ from these parameters after taking the soft drink, but the tendency for higher values in the ADG2–1/1 genotype group persisted, while in the ADG2–1/2 genotype group, the higher values of HR only remained.

Conclusions. Differences were established in BP and HR reactions to the ingestion of alcohol in healthy volunteers according to the genotype of ADG2. Elevated BP in persons with the ADG2–1/1 genotype suggests that alcohol-induced arterial hypertension may develop in the individuals with this genotype during chronic alcohol intoxication.

Устойчивая взаимосвязь потребления алкоголя и уровня артериального давления (АД) установлена в многочисленных эпидемиологических исследованиях [1–3]. Проблема злоупотребления алкоголем и алкоголь-индуцированной соматической патологии, в том числе сердечно-сосудистой системы, традиционно актуальна для России.

Этанол метаболизируется несколькими ферментными системами организма, поэтому можно предположить, что эффекты алкоголя на функции организма могут зависеть от активности этих ферментных систем и, следовательно, от полиморфизма генов, их кодирующих.

Чувствительность к алкоголю зависит от активности алкогольдегидрогеназы-2 (АДГ2) и альдегиддегидрогеназы-2 (АлДГ2), ответственных за метаболизм 90% экзогенно поступающего этанола. Аллели генов, кодирующих эти ферменты, – АДГ2–2 и АлДГ2–2 – широко распространены в восточно-азиатских популяциях, определяют аномальную активность алкоголь-окисляющих ферментов, повышенную чувствительность к этанолу и снижение риска злоупотребления алкоголем. У носителей аллеля АлДГ2–2 отмечается низкая активность АлДГ2. При употреблении даже незначительных доз алкоголя у них накапливается в крови альдегид, и они незамедлительно испытывают так называемую флэш-реакцию в виде чувства жара, покраснения кожных покровов, тошноты, а также сердцебиения, подъема АД, болей в области сердца и страха. Флэш-реакция представляет собой отравление альдегидом с выраженной неприятной симптоматикой. Систематическое употребление алкоголя у носителей аллеля АлДГ2–2 встречается редко, чаще всего в малых дозах. В экспериментах *in vitro* образуемые геном АДГ2–2 изоформы АДГ2 демонстрировали в отношении этанола высокую каталитическую активность. Однако данных *in vivo* о накоплении альдегида в крови у его носителей при употреблении алкоголя не получено, характерный флэш-синдром не описывается [4].

Изучение потенциального модулирующего эффекта генотипов АДГ2 и АлДГ2 на взаимосвязь потребления алкоголя и уровня АД представляет большой интерес с

точки зрения генетико-средовых отношений [5]. Несмотря на то что в эпидемиологических исследованиях установлена роль алкоголя как фактора риска артериальной гипертензии (АГ), на сегодняшний день нет однозначного ответа, влияет ли полиморфизм генов ферментов, ответственных за метаболизм алкоголя, на реакцию АД.

Целью нашего исследования было изучить особенности реагирования сердечно-сосудистой системы на острую алкогольную нагрузку у здоровых мужчин-добровольцев в зависимости от генотипа АДГ2 с помощью суточного мониторингирования АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Материал и методы

При проведении исследования руководствовались рекомендациями Национального института проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма США [6]. Единственное отступление от рекомендованных принципов касалось возраста испытуемых, так как продажа алкоголя в Российской Федерации разрешена лицам 18 лет и старше (в США – начиная с 21 года).

В исследование включались мужчины в возрасте 18–40 лет, эпизодически употребляющие алкоголь в социально приемлемых форме и дозах. Испытуемые отбирались из однородной социокультуральной среды и были представлены в основном студентами медицинского вуза, постоянно проживающими в Москве.

Не включались в исследование этнические монголы, лица с алкогольной зависимостью, с анамнезом аномальных реакций на алкоголь, в том числе с так называемым флэш-синдромом, с известной АГ и/или принимающие антигипертензивные средства, и/или с АД $>140/90$ мм рт. ст. при контрольном осмотре, хроническими заболеваниями легких, сердца и печени, носители аллеля АлДГ2–2. Группу наблюдения составили 32 здоровых мужчины в возрасте от 18 до 38 лет (табл. 1).

Испытуемые знакомились с целью, задачами, методами и протоколом исследования, давали письменное информированное согласие, по завершении исследования получали денежное вознаграждение. Протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом.

Не менее чем за 2 сут до начала исследования запрещалось употребление каких-либо алкогольных напитков.

У каждого испытуемого определяли рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), предварительно опрашивали о количестве алкоголя, которое вызывает у них неприятные ощущения, о максимальном количестве алкоголя, которое им приходилось выпивать в условиях социального давления (праздники, вечеринки на работе и пр.). Для каждого добровольца была рассчитана стандартная алкогольная нагрузка из расчета 1,5 г чистого этанола на 1 кг массы тела. Употребление алкоголя в такой дозе позволяет гарантировать легкое алкогольное опьянение. Выбранная доза алкоголя ни у кого из испытуемых не превышала ранее употребляемых максимальных количеств алкоголя.

Доза алкоголя, вид напитка (водка) и регламент употребления алкоголя (на протяжении 1 ч) соответствовали сложившемуся стилю потребления алкогольных напитков в московской популяции – так называемому северному стилю, т.е. одновременному употреблению 200–400 мл водки.

Исследование проводилось при участии врача психиатра-нарколога, владеющего приемами оказания неотложной медицинской помощи.

Условия проведения исследования были максимально приближены к типичной бытовой ситуации, смоделированной в условиях лаборатории, в которой каждый испытуемый проводил все время исследования. Перед началом эксперимента всем испытуемым проводился исходный контроль трезвости путем исследования содержания паров алкоголя в выдыхаемом воздухе. Употребление алкоголя производилось в течение 1 ч дробно, одинаковыми порциями с интервалом в 10–12 мин со стандартной закуской (консервы, сыр, мясо, колбасные изделия и т.д.). Состав и количество продуктов были идентичными при употреблении напитков (водки и контрольного безалкогольного напитка).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования (n=32)

Показатель	Значение
Возраст, лет	22,9±3,2
ИМТ, кг/м ²	23,6±1,8
Курение, n (%)	26 (81,3)
САД, мм рт. ст.	123,4±8,2
ДАД, мм рт. ст.	81,2±7,4
ЧСС, уд/мин	68,4±5,5

После ужина (22.00) испытуемые проводили ночь в лаборатории под наблюдением медицинского персонала. Для ночного отдыха всем предоставлялась отдельная комната. Утром добровольцы получали завтрак и покидали стационар при условии отсутствия паров алкоголя в выдыхаемом воздухе.

Измерение АД (трижды с интервалом 1 мин с усреднением данных двух последних измерений) и ЧСС производилось в положении сидя до приема напитков, в период максимальной концентрации алкоголя, в постинтоксикационном периоде (при пробуждении утром после употребления напитков). В постинтоксикационном периоде АД измерялось в положении лежа до подъема испытуемого с кровати, затем – в положении сидя. Для измерения АД индивидуально для каждого испытуемого использовали автоматический осциллометрический аппарат UA-767PC ("AND", Япония) с возможностью запоминания результатов измерений.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием осциллометрического аппарата Cardiotens-01 ("Meditech", Венгрия), блок регистрации АД которого соответствует стандартам точности BHS и AAMI/ANSI. Исследование начиналось в 13.00–15.00 ч за 2–4 ч до начала употребления алкоголя и продолжалось до 11 ч следующего дня. Показатели АД и ЧСС регистрировались с интервалом 15 мин в период с 7.00 до 23.00 и 30 мин с 23.00 до 7.00. ЭКГ регистрировалось каждые 2 мин по 20 с. Во время исследования испытуемые вели дневник активности, приема пищи и напитков, курения и самочувствия.

Данные СМАД [средние значения систолического (САД), диастолического (ДАД), СрАД, пульсового (ПАД) АД, ЧСС и двойного произведения (ДП)] анализировались в среднем за сутки, отдельно за время бодрствования и сна, за 3-часовой период максимальной концентрации алкоголя (через 1 ч после приема последней дозы алкоголя), а также период элиминации алкоголя (пьяный период) – от момента пробуждения до 11.00 вторых суток исследования. Для анализа ночных показателей использовали два метода: полный анализ периода сна и метод "узкого окна". Полученные показатели сравнивали с данными СМАД за соответствующие временные интервалы периода приема безалкогольного напитка.

Для определения генотипов АДГ2 и АлДГ2 использовали венозную кровь, которую помещали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Кровь хранили при t–20°C.

Таблица 2. Среднесуточные показатели АД и ЧСС по данным суточного мониторирования в дни приема водки и безалкогольного напитка (n=32)

Показатель	Контрольный напиток (1)	Водка (2)	Δ2–1 (%)
Среднесуточные показатели			
САД, мм рт. ст.	118,8±6,6	118,9±7,5	0,06 (0,1)
ДАД, мм рт. ст.	68,7±4,8	68,0±4,7	-0,7 (1,0)
СрАД, мм рт. ст.	85,4±4,8	84,88±4,95	-0,5 (0,6)
ПД, мм рт. ст.	50,3±5,3	51,0±6,0	0,75 (1,5)
ЧСС, уд/мин	73,3±6,9	79,8±7,2*	6,54 (8,9)*
ДП, ед	8861,1±1112,5	9612,63±1175,5*	751,5 (8,5)*
День			
САД, мм рт. ст.	126,3±7,6	126,4±7,9	0,12 (0,1)
ДАД, мм рт. ст.	76,1±5,7	76,2±5,2	0,15 (0,2)
СрАД, мм рт. ст.	92,9±5,8	93,0±5,6	0,11 (0,1)
ПД, мм рт. ст.	50,1±5,2	50,1±5,6	0,03 (0,1)
ЧСС, уд/мин	81,7±8,2	86,7±8,4*	4,91 (6,0)
ДП, ед	10378,6±1440,2	11001,1±1443,2*	622,49 (6,0)
Ночь			
САД, мм рт. ст.	106,8±6,6	108,7±8,8	1,8 (1,7)
ДАД, мм рт. ст.	56,4±5,3	55,5±5,5	-0,9 (1,6)
СрАД, мм рт. ст.	73,2±4,9	73,0±5,3	-0,1 (0,2)
ПД, мм рт. ст.	50,5±6,3	52,6±6,96	2,3 (4,1)
ЧСС, уд/мин	59,3±5,5	69,4±7,4*	10,1 (17,0)
ДП, ед	6374,1±733,3	7528,8±1029,4*	1154,6 (18,1)

Примечание. СрАД – среднее АД; * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольным напитком.

Идентификацию аллелей 1 и 2 гена АДГ1В производили по стандартному протоколу [6] методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, рестрикции эндонуклеазой MspI, электрофореза в полиакриламидном геле. Определение генотипа АДГ2 осуществляли методом сиквенса.

Статистический анализ производили с помощью программы STATISTICA 6.0 с использованием методов непараметрической статистики. Все данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ средних показателей АД в общей группе добровольцев показал отсутствие различий по САД, ДАД, СрАД и ПД в день употребления водки и контрольного безалкогольного напитка как в среднем за сутки, так и в дневное и ночное время (табл. 2). Однако в день приема алкоголя отмечены достоверно более высокие значения ЧСС и двойного произведения, при этом максимальные различия отмечались в ночное время.

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика участников исследования в зависимости от генотипа АДГ2

Показатель	АДГ2-1/1 (n=20)	АДГ2-1/2 (n=12)
Возраст, лет	25,1 $\pm$ 3,5	21,2 $\pm$ 3,0
ИМТ, кг/м ²	23,6 $\pm$ 1,8	24,0 $\pm$ 1,2
Курение, п (%)	16 (80,0)	10 (83,3)
САД, мм рт. ст.	124,1 $\pm$ 7,0	122,4 $\pm$ 8,4
ДАД, мм рт. ст.	82,5 $\pm$ 5,4	80,2 $\pm$ 6,0
ЧСС, уд/мин	68,0 $\pm$ 5,2	69,4 $\pm$ 6,2

Таблица 4. Показатели суточного мониторингирования АД и ЧСС в день приема водки и безалкогольного напитка (контроль) в зависимости от генотипа АДГ2

Показатель	АДГ2-1/1 (n=20)			АДГ2-1/2 (n=12)		
	контрольный напиток (1)	водка (2)	$\Delta 2-1$ (%)	контрольный напиток (3)	водка (4)	$\Delta 4-3$ (%)
Среднесуточные значения						
САД, мм рт. ст.	118,63 $\pm$ 7,02	121,1 $\pm$ 7,74	2,47 (2,08)	119,29 $\pm$ 6,13	115,25 $\pm$ 5,61 †	-4,04 (3,4)
ДАД, мм рт. ст.	68,0 $\pm$ 5,61	68,0 $\pm$ 5,28	0 (0)	70,0 $\pm$ 2,38	67,92 $\pm$ 3,63	-2,08 (2,98)
СрАД, мм рт. ст.	84,85 $\pm$ 5,48	85,6 $\pm$ 5,62	0,75 (0,88)	86,4 $\pm$ 2,9	83,7 $\pm$ 3,5	-2,76 (3,2)
ПД, мм рт. ст.	50,78 $\pm$ 4,98	53,2 $\pm$ 5,3	2,38 (4,68)	49,29 $\pm$ 6,16	47,5 $\pm$ 5,5 †	-1,79 (3,62)
ЧСС, уд/мин	72,34 $\pm$ 7,09	79,6 $\pm$ 7,84	7,26 (10,04)*	75,14 $\pm$ 6,41	80,17 $\pm$ 6,15	5,02 (6,69)
ДП, ед	8738,91 $\pm$ 1076,88	9770,2 $\pm$ 1310,3	1031,29 (11,8)	9105,57 $\pm$ 1228,01	9350,0 $\pm$ 898,83	244,43 (2,68)
День						
САД, мм рт. ст.	126,67 $\pm$ 8,26	128,7 $\pm$ 8,07	2,03 (1,6)	125,43 $\pm$ 6,53	122,5 $\pm$ 5,96 †	-2,93 (2,33)
ДАД, мм рт. ст.	75,89 $\pm$ 6,9	76,4 $\pm$ 5,88	0,51 (0,68)	76,43 $\pm$ 2,44	75,92 $\pm$ 4,1	-0,51 (0,67)
СрАД, мм рт. ст.	92,94 $\pm$ 6,73	93,85 $\pm$ 6,32	0,92 (0,98)	92,71 $\pm$ 3,5	91,5 $\pm$ 4,12	-1,21 (1,31)
ПД, мм рт. ст.	50,64 $\pm$ 5,03	52,3 $\pm$ 4,62	1,66 (3,27)	49,0 $\pm$ 5,74	46,5 $\pm$ 5,28 †	-2,5 (5,1)
ЧСС, уд/мин	80,69 $\pm$ 8,96	86,5 $\pm$ 9,42	5,81 (7,2)	83,86 $\pm$ 6,52	86,92 $\pm$ 6,82	3,06 (3,65)
ДП, ед	10250,21 $\pm$ 1505,52	11188,9 $\pm$ 1621,0	938,69 (9,16)	10635,3 $\pm$ 1373,9	10688 $\pm$ 1077,21	52,71 (0,5)
Ночь (полный период)						
САД, мм рт. ст.	105,39 $\pm$ 7,04	110,15 $\pm$ 10,04	4,76 (4,52)	109,71 $\pm$ 4,92	106,17 $\pm$ 5,64	-3,55 (3,23)
ДАД, мм рт. ст.	54,59 $\pm$ 4,73	54,85 $\pm$ 6,39	0,26 (0,48)	60,0 $\pm$ 4,65	56,58 $\pm$ 3,4	-3,42 (5,69)
СрАД, мм рт. ст.	71,45 $\pm$ 4,84	73,0 $\pm$ 6,42	1,55 (2,17)	76,57 $\pm$ 3,15	73,08 $\pm$ 3,06	-3,49 (4,56)
ПД, мм рт. ст.	50,8 $\pm$ 5,81	54,45 $\pm$ 6,8*	3,65 (7,2)	50,0 $\pm$ 7,6	49,42 $\pm$ 6,2†	-0,58 (1,17)
ЧСС, уд/мин	58,58 $\pm$ 5,6	68,3 $\pm$ 7,68*	9,72 (16,6)	60,9 $\pm$ 5,5	71,3 $\pm$ 6,8*	10,4 (17,1)
ДП, ед	6191,19 $\pm$ 665,9	7518,4 $\pm$ 1169,3*	1327,21 (21,4)	6740,0 $\pm$ 773,1	7546,0 $\pm$ 789,9*	806,0 (11,96)

Примечание. Здесь и в табл. 5–7 достоверность различий: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в день приема контрольного безалкогольного напитка в группе с соответствующим генотипом, † – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой с генотипом АДГ2-1/1 в день приема водки.

Таблица 5. Показатели АД и ЧСС в период ночного сна ("узкое окно") после приема водки и контрольного напитка

Показатель	АДГ2-1/1 (n=20)			АДГ2-1/2 (n=12)		
	контрольный напиток (1)	водка (2)	$\Delta 2-1$ (%)	контрольный напиток (3)	водка (4)	$\Delta 4-3$ (%)
САД, мм рт. ст.	105,3 $\pm$ 8,2	109,2 $\pm$ 9,1	3,8 (3,65)	110,3 $\pm$ 7,4	104,5 $\pm$ 7,2	-5,8 (5,3)
ДАД, мм рт. ст.	53,4 $\pm$ 5,5	54,4 $\pm$ 8,5	1,0 (1,8)	59,4 $\pm$ 4,2	54,7 $\pm$ 4,3	-4,7 (7,9)
СрАД, мм рт. ст.	70,7 $\pm$ 5,8	72,6 $\pm$ 8,0	1,9 (2,7)	76,4 $\pm$ 3,3	71,3 $\pm$ 4,4	-5,1 (6,6)
ПД, мм рт. ст.	51,9 $\pm$ 6,53	54,8 $\pm$ 7,4	2,91 (5,6)	50,89 $\pm$ 9,2	49,8 $\pm$ 6,7†	-1,13 (2,2)
ЧСС, уд/мин	58,3 $\pm$ 7,0	69,4 $\pm$ 8,5*	11,1 (19,1)	58,4 $\pm$ 6,5	71,5 $\pm$ 8,1*	13,1 (22,4)
ДП, ед	6137,5 $\pm$ 781,0	7615,3 $\pm$ 1316,1*	1477,9 (24,1)	6445,2 $\pm$ 783,6	7468,7 $\pm$ 873,6*	1023,5 (15,9)

В период элиминации алкоголя (похмелья) показатели САД и ЧСС после употребления водки достоверно не отличались от показателей после приема безалкогольного напитка (табл. 7), но сохранялась тенденция к более высоким значениям САД и ПД в группе с генотипом АДГ2-1/1. В группе лиц с генотипом АДГ2-1/2 показатели АД в период похмелья практически не отличались от таковых в день приема контрольного напитка, но сохранялись несколько более высокие значения ЧСС.

В подгруппе с генотипом АДГ2-1/1 реакция САД, ДАД и ЧСС на изменение положения тела не изменялась по сравнению с таковой в день приема контрольного безалкогольного напитка. В подгруппе с генотипом АДГ2-1/2 в период похмелья при переходе в вертикальное положение стало более выраженным повышение ДАД и менее выраженным повышение ЧСС (табл. 8)

Обсуждение

В клинических исследованиях, проводившихся с целью изучения реакций сердечно-сосудистой системы на алкоголь, получены разнообразные и противоречивые данные. В нашем эксперименте предпринята попытка объяснить различия в реагировании сердечно-сосудистой системы у здоровых мужчин-добровольцев на алкоголь с учетом генотипа, определяющего активность специфического этанолметаболизирующего фермента – АДГ2.

Среди обследованных 32 добровольцев выявлено 20 носителей гомозиготного генотипа АДГ2-1/1 (62,5%) и 12 носителей гетерозиготного генотипа АДГ2-1/2 (37,5%). Гомозигот АДГ2-2/2 в исследуемой группе не оказалось. Таким образом, распределение частот генотипов в группе добровольцев достоверно отличалось от частот выявленных нами ранее в популяционном контроле (30% – 58% – 12%, $n=50$; $\chi^2=10,309$; $df=2$; $p=0,006$) [8]. Вероятно, это связано с тем, что описанное ранее протекторное в отношении злоупотребления алкоголем действие генотипов АДГ2-1/2 и особенно АДГ2-2/2 сказалось уже на стадии отбора добровольцев, способных, по условию данного эксперимента, переносить нагрузку алкоголем в относительно высоких, субтоксичных дозах – 1,5 г этанола на 1 кг массы тела.

При анализе изменения АД и ЧСС в общей группе добровольцев показано отсутствие реакции со стороны АД на прием водки в течение всего периода наблюдения, но отмечено достоверное повышение ЧСС и ДП. Однако анализ в подгруппах, выделенных в зависимости от генотипа АДГ2, показал противоположную дина-

мику АД в ответ на прием алкоголя у лиц с генотипами АДГ2-1/1 и АДГ2-1/2. Следует отметить, что по исходным клинико-демографическим характеристикам, а также по уровню АД до приема алкоголя и в дни приема контрольного безалкогольного напитка различий в зависимости от генотипа АДГ2 выявлено не было.

Лица с европейским генотипом (АДГ2-1/1) реагировали на прием алкоголя повышением АД и ЧСС, лица с азиатским генотипом (АДГ2-1/2) – снижением АД и менее выраженным приростом ЧСС в дневное время. Анализ ночных значения АД и ЧСС по методу "узкого окна" (с 2 до 5 ч) позволил показать, что в это время (через 8–11 ч после приема последней дозы водки) у лиц с АДГ2-1/2 наблюдается отсроченный прирост ЧСС, но уровень АД остается более низким относительно приема контрольного безалкогольного напитка.

Выявлены различия реакции АД и в период опьянения (максимальной концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе): в группе с АДГ2-1/2 отмечено снижение АД и отсутствие увеличения ЧСС, в то время как в группе с европейским геном АДГ2-1/1 уровень АД не изменился, но достаточно существенно увеличилась ЧСС.

Тенденция к повышению АД после приема водки в группе с европейским геном АДГ2-1/1 прослеживалась и на следующее утро, тогда как в группе с генотипом АДГ2-1/2 АД не отличалось от контрольного дня. В обеих группах в период похмелья отмечено незначительное повышение ЧСС, более выраженное у лиц с АДГ2-1/2.

Таким образом, установлены различия реагирования АД на прием алкоголя у здоровых добровольцев. Повышение АД у лиц с генотипом АДГ2-1/1 позволяет предположить возможное развитие алкоголь-индуцированной АГ у лиц с этим генотипом в условиях хронической алкогольной интоксикации. Полученные данные согласуются с результатами исследования K.Saito и соавт., 2001 [5], которые в популяции, гетерогенной по употреблению алкоголя, продемонстрировали более устойчивую взаимосвязь количества потребляемого алкоголя и уровня АД у лиц с генотипом АДГ2-1/1, чем у носителей генотипов АДГ2-1/2 и АДГ2-2/2.

Представляет интерес изучение острых эффектов алкоголя не только у здоровых людей, но и у больных АГ и алкоголизмом [9–16]. Проведение подобных исследований у лиц с АГ сопряжено с рядом этических проблем ввиду доказанной роли алкоголя как фактора риска АГ, а также субстанции, существенного изменяющей фармакокинетические и фармакодинамические свойства ряда антигипертензивных препаратов.

Таблица 6. Показатели АД и ЧСС в период максимальной концентрации алкоголя в зависимости от генотипа АДГ2

Показатель	АДГ2-1/1 (n=20)			АДГ2-1/2 (n=12)		
	контрольный напиток	водка	Δ2-1 (%)	контрольный напиток	водка	Δ4-3 (%)
САД, мм рт. ст.	126,9±10,6	126,7±9,0	-0,2 (0,2)	131,1±5,9	119,8±9,1*†	-11,3 (8,6)
ДАД, мм рт. ст.	76,3±8,4	75,1±6,1	-1,2 (1,6)	79,3±1,9	73,8±6,2*	-5,5 (6,9)
СрАД, мм рт. ст.	93,2±8,6	92,3±6,8	-0,9 (0,9)	96,6±2,9	89,2±6,5*	-7,4 (7,7)
ПД, мм рт. ст.	50,6±6,7	51,6±5,0	0,9 (1,9)	51,8±5,0	46,0±7,0*†	-5,8 (11,1)
ЧСС, уд/мин	78,6±9,1	91,2±12,3*	12,6 (16,1)	89,7±7,5	89,0±9,3	-0,7 (0,8)
ДП, ед	10024,4±1589,2	11624,2±2043,9*	1599,8 (16,0)	11807,4±1298,8	10727,6±1704,5	-1079,8 (9,1)

Таблица 7. Показатели АД и ЧСС в период элиминация алкоголя (похмелья) в сравнении с соответствующим периодом времени дня приема безалкогольного напитка

Показатель	АДГ2-1/1 (n=20)			АДГ2-1/2 (n=12)		
	контрольный напиток (1)	водка (2)	Δ2-1 (%)	контрольный напиток (3)	водка (4)	Δ4-3 (%)
САД, мм рт. ст.	123,27±7,52	127,5±9,55	4,23 (3,43)	122,76±8,86	122,03±6,58	-0,73 (0,6)
ДАД, мм рт. ст.	73,76±6,76	75,05±8,69	1,29 (1,75)	75,33±4,24	74,78±6,34	-0,56 (0,74)
СрАД, мм рт. ст.	90,26±6,61	92,53±8,48	2,27 (2,51)	91,14±5,24	90,53±6,11	-0,62 (0,68)
ПД, мм рт. ст.	49,51±5,04	52,45±6,32*	2,94 (5,93)	47,43±6,94	47,25±4,19†	-0,18 (0,38)
ЧСС, уд/мин	78,51±9,19	80,39±9,64	1,88 (2,39)	77,93±6,59	82,12±10,09	4,19 (5,37)
ДП, ед	9718,49±1397,61	10327,24±1760,68	608,74 (6,26)	9614,73±1342,08	10118,17±1681,73	503,44 (5,24)

Таблица 8. Показатели АД и ЧСС в положении лежа, сидя, стоя в период похмелья в зависимости от генотипа АДГ2

Положение	АДГ2-1/1 (n=20)					
	контрольный напиток			водка		
	САД	ДАД	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС
Лежа	119,71±16,06	70,29±14,53	57,71±5,28	127,14±16,11	68,79±11,86	62,86±8,39
Сидя	130,43±11,9	74,29±4,27	67,57±7,93	130,64±13,82	73,71±7,08	72,21±9,64
Стоя	123,14±10,62	80,71±10,77	81,86±5,84	128,21±13,96	78,0±8,71	88,43±9,21
Дстоя-лежа	3,43 (2,86%)	10,43 (14,84%)	24,14 (41,83%)	1,07 (0,84%)	9,21 (13,4%)	25,57 (40,86%)

Положение	АДГ2-1/2 (n=12)					
	контрольный напиток			водка		
	САД	ДАД	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС
Лежа	112,33±12,58	66,33±1,53	65,0±14,11	121,5±20,94	67,75±10,79	72,43±13,72
Сидя	123,0±9,17	76,67±3,21	66,67±7,09	122,63±9,72	77,38±4,34	75,25±12,12
Стоя	122,33±12,01	77,33±10,5	86,0±8,89	126,75±9,57	83,5±6,46	90,38±13,43
Дстоя-лежа	10,0 (8,09%)	11,0 (16,58%)	21,0 (32,31%)	5,25 (4,32%)	15,75 (23,25%)	17,95 (24,78%)

В исследовании, подобном нашему, описаны острый депрессорный эффект алкоголя у 16 больных АГ с фенотипическими признаками хронического злоупотребления алкоголем [9] и изменение нейрогуморального статуса в ответ на однократный прием этанола (1 г/кг массы тела) в сравнении с безалкогольным напитком. Среднее АД в день приема алкоголя было достоверно ниже и сопровождалось увеличением ЧСС и сердечного выброса по данным ЭхоКГ, снижением общего периферического сопротивления. Плазменные концентрации катехоламинов и активность ренина возрастали ко 2-му часу после приема алкоголя. Эти результаты показали, что у больных АГ имеется выраженная гипотензивная реакция на острый прием алкоголя, реализующаяся через системную вазодилатацию [9].

Имеются данные, подтверждающие периферическую вазодилатацию и гипотензию вследствие употребления алкоголя, которые рассматриваются как следствие прямого действия этанола на гладкомышечные клетки микро- и макрососудистого русла. Относительно недавно выявлены еще два механизма вазодилатации: 1) угнетение нормальной вазомоторной активности гладкомышечных клеток, 2) снижение сократительного ответа на воздействие эндогенных нейрогуморальных веществ, которые играют основную роль в формировании сосудистого тонуса и регуляции кровотока [10]. Существуют также данные, косвенно подтверждающие нарушение тока Ca^{2+} через мембраны клеток. Показано, что ацетальдегид и уксусная кислота не способны вызывать дилатацию микрососудистого русла [11].

В то же время имеются экспериментальные данные о том, что в определенной концентрации этанол может вызывать вазоконстрикцию некоторых периферических сосудов (церебральные, коронарные) и усиливать влияние гормонов, эффекты которых зависят от концентрации свободного и ионизированного кальция [17].

Принимая во внимание данные о возможном гипотензивном эффекте алкоголя у лиц с АГ, мы проанализировали данные СМАД в группе пациентов с генотипом АДГ2-1/2, у которых в ответ на алкогольную нагрузку отмечалось снижение АД. Ни у одного из добровольцев данные СМАД не давали оснований диагностировать амбулаторную АГ.

Ранее нами было показано, что концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе у добровольцев с азиатским генотипом АДГ2-1/2 достоверно выше, чем у носителей европейского генотипа АДГ2-1/1 [18]. В связи с этим острый депрессорный эффект алкоголя у гетерозигот АДГ2-1/2 можно объяснить, возможно, его более выраженным собственно фармакологическим (наркотическим) действием на фоне относительно высокого

по сравнению с носителями АДГ2-1/1 содержания в биологических средах организма.

Несмотря на преобладание в общей российской популяции носителей генотипа АДГ2-1/2 [8], проблема сердечно-сосудистой патологии у злоупотребляющих алкоголем лиц в нашей стране чрезвычайно актуальна. Среди больных алкоголизмом (явных, диспансерно-учетных и скрытых, социально-адаптированных), которых по оценке экспертов насчитывается в России около 10 млн человек, большинство составляют обладатели европейского генотипа АДГ2-1/1 [8]. Данный генотип, вероятно, представляет собой фактор риска АГ и сердечно-сосудистых осложнений при злоупотреблении алкоголем в гетерогенных по полиморфизму АДГ2 евразийских популяциях.

Литература

1. Arthur I. Klatsky. Blood pressure and alcohol consumption. *Handbook of Hypertension*, vol.20: Epidemiology of Hypertension. 2000; 249–73.
2. Kaplan NM. Alcohol and hypertension. *Lancet* 1995; 345: 1588.
3. Saunders JB, Bevers BC, Paton A. Alcohol induced hypertension. *Lancet* 1981; 2: 653–6.
4. Itoh T, Matsumoto M, Nakamura M et al. Effects of daily alcohol intake on the blood pressure differ depending on an individual's sensitivity to alcohol: oriental flushing as a sign to stop drinking for health reasons. *Hypertension* 1997; 15 (11): 1211–7.
5. Saito K, Yokoyama T, Yoshiike N et al. Do the ethanol metabolizing enzymes modify the relationship between alcohol consumption and blood pressure? *J Hypertens* 2003; 21: 1097–105.
6. NIAAA. Recommended Council Guidelines on Ethyl Alcohol Administration in Human Experimentation, 1989.
7. Xu Yi, Carr LG, Bosron WF et al. Genotyping of human alcohol dehydrogenases at the ADH2 and ADH3 loci following DNA sequence amplification. *Genomics* 1988; 2: 209–14.
8. Ogurtsov PP, Garmash IV, Mianidina GI et al. Alcohol dehydrogenase ADH2-1 and ADH2-2 allelic isoforms in Russian population correlate with type of alcoholic disease. *Addict Biol* 2001; 6: 377–83.
9. Kaurano Y, Abe H, Kojima S et al. Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 219–226.
10. Abe H, Kaurano Y, Kojima S et al. Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994; 89 (6): 2626–33.
11. Stott DJ, Ball SG, Inglis GC et al. Effects of a single moderate dose of alcohol on blood pressure, heart rate, and associated endocrine and metabolic changes. *Clin Sci* 1987; 73: 411–6.
12. Kupari M. Acute Cardiovascular effects of ethanol. A controlled non-invasive study. *Br Heart J* 1983; 49: 174–82.
13. Carlsson C. Haemodynamic studies in alcoholics in the withdrawal phase. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1971; 3: 61–3.
14. Beckman H, Frank RR, Robertson RD et al. Evaluation of blood pressure during early alcohol withdrawal. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 32–5.
15. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A et al. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; 33 (2): 653–7.
16. Kahkonen S, Bondarenko BB. Cardiovascular changes in alcoholic patients during withdrawal phase. *Germ J Psych* 2000; 3: 1–6.
17. Potter JF, Bevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984; 1 (8369): 119–22.
18. Ogurtsov PP, Garmash IV, Orzhimnikova NS et al. Metabolic, aversive and less rewarding effects of ADH1B2 in the Moscow population. *Clin Exp Res* 2004; 8 (Suppl. 28): 67.