

УДК 577.29

## Моделирование алкогольной кардиомиопатии и современные аспекты ее патогенеза

Пирожков С.В.<sup>1</sup>, Вуколова М.Н.<sup>1</sup>, Булгакова В.В.<sup>1</sup>, Валеева К.И.<sup>1</sup>, Перегуд Д.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Национальный научный центр наркологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119002, Москва, Малый Могилыцевский пер., д. 3

*Обзор посвящен анализу методов моделирования алкогольной кардиомиопатии (АКМ) на животных и современным представлениям о её патогенезе. В развитии АКМ существенную роль играет среднесуточная доза алкоголя и длительность периода его злоупотребления. Повреждение кардиомиоцитов под действием алкоголя связано с активацией различных механизмов и сигнальных путей. Обсуждается роль инициации апоптоза, свободно-радикального перекисного окисления липидов, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и воспалительной реакции ткани в дисфункции сердечной мышцы при АКМ, а также механизмы развития гипертрофии и фиброзной трансформации миокарда.*

**Ключевые слова:** алкогольная кардиомиопатия; моделирование; патогенез; алкоголь-индуцированное перекисное окисление липидов; РААС; апоптоз кардиомиоцитов.

**Для цитирования:** Пирожков С.В., Вуколова М.Н., Булгакова В.В., Валеева К.И., Перегуд Д.И. Моделирование алкогольной кардиомиопатии и современные аспекты ее патогенеза. *Патогенез.* 2023; 21(2): 4–13

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2023.02.4-13

**Для корреспонденции:** Пирожков Сергей Викторович, e-mail: arnhem-domain@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 17.04.2023

## Modeling of alcoholic cardiomyopathy and current aspects of its pathogenesis

Pirozhkov S.V.<sup>1</sup>, Vukolova M.N.<sup>1</sup>, Bulgakova V.V.<sup>1</sup>, Valeeva K.I.<sup>1</sup>, Peregud D.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> National Center of Narcology – Branch of V.P. Serbsky Research Centre for Psychiatry and Narcology, Malyy Mogil'tsevskiy Pereulok 3, Moscow 119002, Russian Federation

*The review provides analysis of methods used to model alcoholic cardiomyopathy (ACM) in laboratory animals. It also considers the present time concepts of pathogenesis of the alcohol-induced myocardium deterioration. ACM development is determined by the dose of alcohol and duration of the intoxication period. Alcoholic injury of cardiomyocytes is initiated by various mechanisms and involves diverse signal pathways. The discussed mechanisms of ACM include changes in plasma membrane fluidity, initiation of apoptosis, free-radical lipid peroxidation, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, inflammatory reaction, as well as development of hypertrophy and fibrous transformation of the heart tissue.*

**Key words:** alcoholic cardiomyopathy; modeling; pathogenesis; RAA system; cardiomyocytes apoptosis; alcohol-induced lipid peroxidation

**For citation:** Pirozhkov S.V., Vukolova M.N., Bulgakova V.V., Valeeva K.I., Peregud D.I. [Modeling of alcoholic cardiomyopathy and current aspects of its pathogenesis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(2): 4–13 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2023.02.4-13

**For correspondence:** Pirozhkov Sergey Viktorovich, e-mail: arnhem-domain@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 17.04.2023

Алкогольная кардиомиопатия (АКМ) является одной из причин летальности больных алкогольной зависимостью в России [1] и снижения продолжительность жизни, в среднем на 5,9 лет для мужчин и 4,7 лет для женщин [1]. Достоверно установлен прямой дозозависимый эффект между приёмом алкоголя и развитием АКМ, причём женщины более чувствительны к токсическому действию этанола на сердце,

чем мужчины. АКМ имеет признаки дилатационной кардиомиопатии и проявляется увеличением объёма левого желудочка, его гипертрофией, уменьшением сократительной способности, а в условиях декомпенсации – снижением сердечного выброса [2]. Кроме того, у больных алкоголизмом часто наблюдаются нарушения ритма сердца: синусовую тахикардию, наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию,

пароксизмальные желудочковые и наджелудочковые тахикардии [3].

Эхокардиографические признаки нарушения диастолического заполнения желудочков регистрируют примерно у 30% мужчин, у которых суммарная доза принятого в течение жизни алкоголя превышает 5 кг/кг [4]. Диастолическую дисфункцию рассматривают как ранний признак АКМ, предшествующий её клиническим проявлениям.

Длительное злоупотребление алкоголем, превышающее 100 г/день (независимо от вида напитка, в пересчёте на количество этилового спирта) у мужчин и 80 г/день у женщин в течение 10 лет приводит к нарушению также и систолической функции левого желудочка [5].

Всестороннее изучение патогенеза АКМ является актуальным направлением исследований. Успешная трансляция экспериментальных данных в клиническую практику в значительной степени определяется использованием адекватных модельных систем.

Целью настоящего обзора является анализ методов моделирования АКМ на животных, а также обобщение полученных к настоящему времени данных о механизмах её развития и особенностях патогенеза.

### Модели алкогольной кардиомиопатии

С целью изучения алкогольной зависимости и её соматических осложнений используют различные экспериментальные модели [6]. Они различаются парадигмой употребления алкоголя (в условиях свободного выбора или принудительное), способами его введения (с жидким рационом, водой, через внутрижелудочный зонд, вдыхание паров раствора этанола, путем оперантно обусловленного доступа), периодичностью приёма (непрерывный или прерывистый), а также длительностью и тяжестью интоксикации.

Классическая модель свободного потребления алкоголя позволяет животному выбирать между водой и раствором этанола (как правило, от 5 до 15 об.%). Этот метод, называемый также двухбутылочным тестом, используют для отбора предпочитающих или отвергающих алкоголь животных. Однако он не вполне подходит для изучения соматических последствий алкогольной интоксикации, так как в общей группе аутбредных животных имеются большие вариации в потребляемой дозе алкоголя, а степень токсической нагрузки обычно невелика.

Периодичность и величину токсического воздействия можно унифицировать с помощью методов непрерывного принудительного потребления алкоголя. Такие модели воспроизводят в течение четырех и более недель на мелких грызунах. В этот период животные получают 10–15% раствор этанола интрагастрально через зонд или потребляют его как единственный источник жидкости. Согласно другой парадигме, алкоголь входит в состав сбалансированного жидкого рациона, в котором на его долю приходится около 30% от общего коли-

чества потребляемых калорий, например, в этанол-содержащей диете Lieber-DeCarli [7] или AIN-93 [8].

К недостаткам первой модели принудительной алкоголизации можно отнести стрессогенность процедуры зондирования и риск повреждения пищевода. Питьё раствора алкоголя как единственного источника жидкости создает риск обезвоживания, так как животных отвращает его вкус. При использовании жидких диет концентрация этанола в крови не достигает высоких значений. Кроме того, необходимость ежедневного приготовления рациона повышает трудоемкость эксперимента.

Для увеличения токсической нагрузки в исследованиях часто используют инбредные линии крыс и мышей, отличающиеся высоким уровнем потребления алкоголя. Путём скрещивания двух разных линий предпочитающих алкоголь мышей вывели линию НАР (high-alcohol-preferring), которая характеризуется добровольным употреблением до 25 г этанола на 1 кг веса за 24 часа и его содержанием в крови более 250 мг/дл [9]. Однако, использование высокоинбредных линий создает риск отбора генотипов с особыми характеристиками, которые будут существенно отличаться от фенотипов общей (дикой) популяции.

Одним из наиболее эффективных методов непрерывной интоксикации можно считать помещение животных в специальные камеры, где они дышат парами алкоголя. В ходе такого непрерывного ингаляционного воздействия на крыс в течение 4 недель при концентрации этанола в воздухе от 7 до 35 мг/л его содержание в крови составляет от 150 до 400 мг в 1 дл [10]. Для поддержания стабильно высокой концентрации алкоголя в крови (в пределах 150–200 мг/дл) при вдыхании его паров животным могут вводить ингибитор алкогольдегидрогеназы пиразол, что сокращает срок формирования физической зависимости и увеличивает степень воздействия токсина на организм [11].

В последние годы большое внимание уделяется моделям прерывистого употребления алкоголя. O'Dell и соавторы сравнили две модели алкоголизации животных: одна группа 4 недели подвергалась ингаляционному воздействию этанола в течение 4 часов с 10-часовым перерывом, а другая — 2 недели круглосуточно непрерывно находилась под воздействием паров этанола [12]. Согласно результатам данного исследования, в группе животных с прерывистой четырёхнедельной интоксикацией потребление алкоголя в оперантной модели было значительно выше, чем у крыс после непрерывной двухнедельной ингаляции паров. Такую модель можно использовать для изучения влияния чередования эпизодов потребления и воздержания на органы, являющиеся мишенью для токсического действия этанола. Также только у животных с прерывистым потреблением алкоголя возникали характерные для синдрома отмены соматические и негативные эмоциональные симптомы, которые появлялись через 6–8 часов после окончания периода интоксикации. Следует отметить, что модели принудительного введения алкоголя, в связи с контро-

лируемым поступлением токсических доз, наиболее предпочтительны для исследования патогенеза алкогольной болезни печени и кардиомиопатии.

Действие алкоголя на клетки внутренних органов моделируют на моделях «двойного удара». В этом случае дополнительный патогенный эффект оказывают такие факторы, как рацион с высоким содержанием жиров [13], введение липополисахарида [14], гепатотоксинов, таких как ацетаминофен [15], ингибиторов ферментов метаболизма этанола [16], ингибиторов каталазы [17], а также посредством нокаута или гиперэкспрессии отдельных генов, например, моделируя гиперэкспрессию белка жировой ткани 27 (FSP-27, fat-specific protein 27) [18].

В некоторых моделях токсическое действие алкоголя усиливают за счет принудительного интрагастрального введения его в большой дозе в конце периода интоксикации. Такое введение делают как однократно, так и повторно каждые 10–12 дней в течение эксперимента [19]. Описанная парадигма служит имитацией алкогольных эксцессов у людей, хронически злоупотребляющих алкоголем.

Показано, что у мышей, получавших стандартный алкогольсодержащий рацион Lieber-DeCarli в течение 4 недель, в крови наблюдали небольшое повышение активности трансаминаз, а в печени слабовыраженный стеатоз [20]. В то же время введение мышам 10% раствора этанола интрагастрально через зонд в дозе 5 г/кг в конце четырёхнедельного периода потребления рациона Lieber-DeCarli вызывало значительное повышение активности трансаминаз и появление признаков макроvesкулярного стеатоза печени [19].

Технически простая, но затратная по времени модель АКМ заключается в запаивании крыс 10% раствором этанола как единственного источника жидкости в течение 24 недель [21]. Наличие АКМ в конце периода алкоголизации определяли на основании уменьшения примерно на 20% фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка (ЛЖ), а также увеличения конечных систолического и диастолического размеров сердца в пределах 20–60%. Морфологические изменения в ткани сердца в данном случае не исследовали.

Использование жидких алкогольсодержащих рационов для моделирования АКМ связано с большей трудоёмкостью, но позволяет точно контролировать объём потребления питательной смеси и этанола, а также изучать влияние компонентов рациона на токсическое действие алкоголя. В этом случае длительный период моделирования (до 6 месяцев) сочетается с необходимостью ежедневно готовить алкогольсодержащую пищу.

Так, в эксперименте самцы мышей C57BL/6 в течение 180 дней потребляли 4% этанол-содержащие рационы Lieber-DeCarli или AIN-93. В результате, в обеих подопытных группах зарегистрировали более чем двукратное увеличение конечных систолического и диастолического объёмов ЛЖ, а также уменьшение на 25% фракции выброса. Примечательно, что в ходе микроскопических исследований существенных структурных изменений в ткани сердца под действием алко-

голя выявлено не было, в то время как в печени мышей, потреблявших алкогольсодержащие рационы, развился выраженный стеатоз [8].

Другие исследователи, используя аналогичную модель потребления 4% алкогольного рациона Lieber-DeCarli мышами C57BL/6, но более короткий период – 12 недель, отметили гипертрофию кардиомиоцитов и небольшое количество коллагеновых волокон вокруг сосудов и в интерстиции ткани сердца [22]. При этом в подопытной группе достоверно возростал конечный систолический объём левого желудочка и снижалась фракция выброса (на 15%). Использование такого же рациона, но уже в течение 8 недель, вызывало снижение фракции выброса и укорочения на 30–50% у мышей C57BL/6J, что сопровождалось повышением активности MB-изоформы креатинфосфаткиназы в сыворотке крови. В ткани миокарда обнаружили сморщивание и нарушения упорядоченности мышечных волокон, разрывы миофиламентов и инфильтрацию воспалительными клетками, а также участки отложения коллагена [23].

Усиления кардиотоксического эффекта этанола можно добиться посредством однократного или многократного принудительного введения его в большой дозе на фоне хронической алкоголизации. В эксперименте самцам мышей C57BL/6J скармливали рацион Lieber-DeCarli, содержащий 5 об.% этанола, в течение 10, 20 и 40 дней. Некоторым подопытным группам животных каждый десятый день через желудочный зонд дополнительно вводили раствор этанола в дозе 5 г/кг массы тела [24]. Исследование гемодинамических параметров методом эхокардиографии не выявило различий между подопытными группами и контрольной по величине фракции выброса и фракции укорочения, но показало достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ в тех группах, в которых алкогольный рацион сочетался с «ударной дозой» алкоголя каждый 10-й день. При использовании инвазивного метода определения петель «давления–объём» с помощью ультразвуковой сонометрии и проводящего катетера снижение фракции выброса было установлено, но только после 40 дней приема алкогольного рациона. Микроструктурные изменения в ткани миокарда включали выраженный стеатоз, начиная с 10-го дня алкоголизации, особенно при ее усугублении «ударными дозами» алкоголя, а признаки фиброза не выявили даже после 40 дней содержания на алкогольном рационе.

Эффекты вдыхания паров алкоголя на сердце крыс исследовали в условиях прерывистого воздействия в течение 8 недель согласно схеме: 14 часов интоксикации, 10 часов перерыв [25]. Условия ингаляции были подобраны таким образом, чтобы содержание этанола в крови поддерживалось в пределах 150–200 мг/дл. При таком режиме алкоголизации не обнаружили существенной дилатации ЛЖ и изменения фракции укорочения во время систолы, но отметили уменьшение толщины задней стенки ЛЖ.

Таким образом, наличие и величина гемодинамических и структурных изменений миокарда зависят от дли-

тельности и способа алкоголизации, а также чувствительности использованных методов исследования, что ставит вопрос о разработке согласованной трансляционной модели АКМ, а также единых критериев её описания и характеристики.

В настоящее время модель АКМ, сочетающая употребление алкогольного рациона и интрагастральное введение алкоголя с 10-дневными интервалами [24], наиболее экономична по времени реализации и позволяет добиться существенных функциональных и структурных изменений ткани миокарда. Эту модель можно рассматривать как трансляционную, так как она в наибольшей степени отражает режим употребления алкоголя зависимыми лицами, у которых регулярный приём спиртосодержащих напитков чередуется с периодами алкогольного эксцесса.

### Патогенез алкогольной кардиомиопатии

Анализ результатов моделирования на животных и исследований пациентов с АКМ позволяет предположить следующую последовательность событий в патогенезе алкогольного поражения сердца: 1) повторное токсическое действие этанола и его метаболитов вызывает изменения вязкостно-эластических свойств мембран кардиомиоцитов, нарушает функцию встроенных в неё белков, активирует апоптоз и аутофагию; 2) снижение сократимости миокарда вследствие алкогольной интоксикации запускает компенсаторные механизмы в виде активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; происходит дальнейшее нарушение регуляции метаболических процессов в клетках миокарда в результате активации или ингибирования ферментов, сигнальных путей, транскрипции генов; 3) под действием ростовых факторов, включая ангиотензин-II, развивается гипертрофия и ремоделирование миокарда; 4) в последующем происходит срыв адаптации вследствие продолжающегося злоупотребления алкоголем, периодически повторяющихся алкогольных эксцессов, гиперактивности симпатической нервной системы в период абстиненции и развития воспалительной реакции иммуноагрессивного типа в ткани миокарда; 5) продолжается ремоделирование миокарда, проявляющееся его гипертрофией, дилатацией желудочков, фиброзом и дистрофией ткани; 6) ткань миокарда приобретает аритмогенные свойства, что усугубляет сердечную недостаточность; наиболее часто наблюдают фибрилляцию предсердий; 7) формируется «порочный круг», при котором адаптивные реакции становятся фактором патологических изменений, а те, в свою очередь, поддерживают и усиливают адаптивные реакции, усугубляя течение патологических процессов.

### Механизмы токсического действия этанола и его метаболитов

Механизмы патогенного эффекта этанола и его метаболитов включают, прежде всего, мембранотропное действие, то есть изменения физико-химических

свойств и состава биологических мембран, а также активацию свободно-радикального перекисного окисления.

Этанол растворяется в липидах мембран, нарушая их упорядоченность и повышая степень флуидизации [26]. При этом нарушается активность встроенных в мембрану белков, ионных каналов и рецепторов [27]. Кроме того, этанол может непосредственно взаимодействовать с мембранными белками, изменяя их конформацию и функции. Повторное употребление алкоголя запускает адаптивный процесс, направленный на поддержание нормальных вязкостных характеристик мембран, в результате чего изменяется их молекулярный состав. Используя метаболомный подход и анализ с помощью баз данных KEGG (Киотская энциклопедия генов и геномов), было показано, что в сердце мышей, потреблявших алкогольный рацион Lieber-DeCarli в течение 12 недель, имеет место отрицательная модуляция синтеза полиненасыщенных жирных кислот, таких как докозапентаеновая ( $C_{22:5}$ ), докозогексаеновая ( $C_{22:6}$ ) и арахидоновая ( $C_{20:4}$ ), и положительная модуляция синтеза менее насыщенной альфа-линоленовой ( $C_{18:3}$ ) и насыщенных жирных кислот, в частности, арахидиновой ( $C_{20}$ ), стеариновой ( $C_{18}$ ) и пальмитиновой ( $C_{16}$ ) [22]. Сдвиги в составе жирных кислот фосфолипидов мембран в сторону большей насыщенности повышают её жесткость и устойчивость к разжижающим эффектам этанола.

Значительно токсичнее этанола продукт его окислительного метаболизма — ацетальдегид. Существует предположение, что именно ацетальдегид опосредует эффекты этанола на миокард, вызывая угнетение его сократимости, изменяя функцию риадинового рецептора, нарушая выход  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикула и работу потенциал-зависимых кальциевых каналов [28]. Однако во многих случаях такие результаты получены в экспериментах *in vitro* или на моделях с применением ингибиторов альдегиддегидрогеназы для увеличения концентрации ацетальдегида. С учетом низкой активности ферментов метаболизма этанола [29] алкогольдегидрогеназы и цитохрома P-450 2E1, а также наличия альдегиддегидрогеназы-2 в ткани сердца, некоторые авторы высказывают сомнения, что ацетальдегид может локально достигать достаточных концентраций для существенного эффекта на сократительный аппарат мышечного волокна [30].

Этанол инициирует окислительный стресс и ингибирует активность антиоксидантной системы в миокарде. Признаки нитрозативно-окислительного стресса обнаруживают в миокарде крыс уже через 10 дней потребления 5% алкогольсодержащего рациона Lieber-DeCarli в сочетании с интрагастральной алкогольной нагрузкой один раз каждые 10 дней [24]. В ткани сердца увеличивалось количество 3-нитротирозина, маркера интенсивности образования оксида азота, и его активного метаболита пероксинитрита, и возрастала экспрессия субъединиц НАДФН-оксидазы gp91phox и p47phox, генерирующих супероксидный анион. В экс-

перименте с использованием 9% алкогольсодержащего рациона Lieber-DeCarli в течение 12 недель в миокарде крыс Wistar обнаружили значительное увеличение содержания продуктов СПОЛ (свободно-радикального перекисного окисления липидов) 4-гидроксиноненаля и малонового диальдегида, а также снижение активности супероксиддисмутазы [31]. Карбонильные продукты СПОЛ вступают в реакции присоединения со свободными аминогруппами белков с образованием оснований Шиффа (третичные продукты СПОЛ), что вызывает модификацию белков с утратой ими функциональной активности и приобретением новых антигенных свойств. Показано, что приём алкоголя в течение двух месяцев в составе 5% рациона Lieber-DeCarli вызывает трехкратное увеличение содержания альдегидов в миокарде мышей [32]. Введение мышам, потребляющим алкогольный рацион, препарата Alda-1, активатора митохондриальной альдегиддегидрогеназы-2 (АЛД-2), не только снижало количество альдегидов в ткани сердца, но и ослабляло проявления АКМ, в частности, уменьшало накопление коллагена и величину апоптоза. Ингибитор АЛД-2 диадзин оказывал противоположное действие.

Хроническое употребление алкоголя сопровождается уменьшением содержания антиоксиданта глутатиона в кардиомиоцитах [33]. В ходе развития АКМ происходит также отрицательная модуляция синтеза таких важных антиоксидантов, как белок металлотioneин МТ1 и фермент параоксоназа-1 (Pon1) [34]. МТ1 в физиологических условиях связывает цинк и медь, формируя клеточные резервы этих микроэлементов. Кроме того, МТ1 нейтрализует свободные радикалы, которые повреждают ДНК [35]. Дефицит антиоксидантов в клетках миокарда при АКМ указывает на развитие оксидативного стресса, вызванного активацией СПОЛ.

### **Воспаление миокарда при хроническом злоупотреблении алкоголем**

При обсуждении механизмов развития АКМ неизбежно возникает вопрос: имеются ли признаки воспаления при этой патологии и играет ли воспалительный процесс значимую роль в патогенезе алкогольного повреждения сердца? В крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и злоупотребляющих алкоголем обнаружено значительное возрастание провоспалительных цитокинов ИЛ-6,  $\alpha$ -ФНО, ИЛ-12, а также сдвиги в клеточном иммунитете в сторону дефицита Т-супрессоров и возрастания соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры [36]. Причем выраженность этих сдвигов коррелирует с тяжестью ХСН и морфофункциональными изменениями в ткани сердца. Таким образом, полученные результаты говорят о значении иммунного воспаления в развитии АКМ и о том, что в ткани миокарда имеются молекулярные комплексы (паттерны), запускающие воспалительную реакцию. Иммуногенными (флогогенными) свойствами могут обла-

дать продукты присоединения ацетальдегида к белкам, а также другие аддукты, включающие альдегидные продукты СПОЛ.

Скармливание крысам жидкого алкогольного рациона, содержащего 9% алкоголь, в течение 12 недель вызвало существенное увеличение плотности и дегрануляции тучных клеток в миокарде, что сопровождалось усилением экспрессии основных медиаторов воспаления ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 [31].

Кроме того, при АКМ в миокарде, наряду с избытком провоспалительных факторов, возникает дефицит сигнальных молекул с противовоспалительным эффектом. Показано, что арахидоновая кислота ингибирует воспаление благодаря связыванию с миелоидным фактором дифференциации 2 (MD2 – myeloid differentiation factor-2) и блокированию активации TLR4 рецептора насыщенными жирными кислотами [37]. Аналогичным противовоспалительным действием обладает докозоексаеновая кислота [38]. Напротив, продукты метаболизма арахидоновой кислоты – простагландины – обладают провоспалительным эффектом [39], а при АКМ в ткани сердца накапливаются простагландины PGK<sub>1</sub> и PGK<sub>2</sub> [22]. Таким образом, отрицательная модуляция синтеза арахидоновой, докозопентаеновой и докозоексаеновой кислот, а также сложных эфиров жирных кислот и гидроксигирных кислот, но положительная модуляция синтеза пальмитиновой кислоты и простагландинов в ткани миокарда [22], создают условия для активного протекания воспалительного процесса в сердце при моделировании АКМ.

### **Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

Циркулирующие компоненты РААС играют большую роль в регуляции водно-солевого баланса и системного артериального давления. Вместе с тем, в отдельных тканях, включая миокард, действует локальная РААС. Избыточная активация РААС при злоупотреблении алкоголем является важным звеном патогенеза АКМ. Так, ангиотензин-II способствует развитию АКМ, усиливая нитрозативно-окислительный стресс, апоптоз кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда [40]. Установлено, что содержание ангиотензина-I, ангиотензина-II и активность ренина последовательно многократно возрастали в ткани миокарда по сравнению с исходными значениями в ходе интенсивной алкоголизации крыс в течение 6 месяцев [41]. Одновременно увеличивалась экспрессия мРНК ренина, ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензина-I.

Важным компонентом системы РААС в миокарде является (про)рениновый рецептор (PRR). PRR связывает ренин и/или проренин, что увеличивает образование ангиотензина-II. Стимуляция этого рецептора активирует ряд сигнальных путей, способствующих фиброзу миокарда и его гипертрофии благодаря вовлечению членов суперсемейства митоген-активируемых

протеинкиназ (МАРК) [42]. Потребление жидкого алкогольсодержащего (9%) рациона крысами увеличивало экспрессию PRR в миокарде, начиная с 4-й недели эксперимента и до его окончания через 12 недель [37]. Кроме того, под влиянием алкоголя в сердце значительно увеличивалась площадь участков фиброза в интерстиции и возрастала экспрессия белков фибронектина, и коллагена I. Все описанные изменения в миокарде алкоголизированных крыс значительно ослаблялись при снижении экспрессии PRR посредством интерферирующих РНК. Аналогичные результаты получили *in vitro* на культуре фибробластов, выделенных из сердца крыс. Таким образом, получены доказательства об участии PRR и РААС в инициации фиброза и ремоделировании сердца при развитии АКМ.

Следует отметить, что активация РААС является следствием, а не причиной сердечной недостаточности в условиях злоупотребления алкоголем. При моделировании АКМ с помощью 9% рациона Lieber-DeCarli конечный диастолический объем левого желудочка увеличивался на 8-м месяце алкоголизации, а активность в плазме крови ангиотензин-превращающего фермента — на 12-м месяце в связи с ремоделированием миокарда [43].

### Активация апоптоза под действием алкоголя

В ткани сердца лиц, злоупотребляющих алкоголем, с помощью метода TUNEL и определения белков Bax и Bcl-2 обнаружили активацию апоптоза, а также положительную модуляцию синтеза миостатина [44]. Таким образом, алкоголь способствует избыточной потере кардиомиоцитов и одновременно препятствует их пролиферации путем усиленного синтеза миостатина. У крыс, содержащихся 4–5 месяцев на жидком рационе Lieber-DeCarli с высокой концентрацией этанола (100 мМ), обнаружили увеличение окрашивания кардиомиоцитов на каспазу-3, ключевого фермента стадии реализации апоптоза [45].

Инициация апоптоза под действием алкоголя может быть обусловлена повреждением внутренней мембраны митохондрий и переходом её в проницаемое состояние с выходом цитохрома С из межмембранного пространства в цитозоль [46]. Другой путь алкоголь-индуцированной активации апоптоза — запуск ответа эндоплазматического ретикулаума (ЭР) на неструктурированные белки (UPR, unfolded protein response). В эксперименте, в котором мышей 8 недель кормили 4%-м алкогольным рационом Lieber-DeCarli, в ткани миокарда подтвердили наличие стресса ЭР на основании увеличения содержания каспазы-12 и белка CHOP (C/EBP homologous protein) [23]. При этом в миокарде алкоголизированных животных возрастало и содержание белков сигнальных путей UPR — фосфо-IRE1, ATF6, фосфо-PERK и фосфо-eIF2 $\alpha$ , а также маркеров апоптоза — клеток, окрашенных по методу TUNEL, и активной каспазы-3. Введение мышам, наряду с алкоголем, препарата атаксан-

тин, ингибирующего стресс ЭР, существенно ослабляло проявления как АКМ, так и апоптоза. Исходя из этого, авторы исследования делают вывод, что процесс апоптоза, дающий существенный вклад в патогенез АКМ, запускается факторами стресса ЭР.

Одним из механизмов активации апоптоза кардиомиоцитов в патогенезе АКМ может служить негативная модуляция экспрессии ингибитора апоптоза XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein), которая опосредована избыточным синтезом микро-РНК miR-186-5p [47]. Последняя, связываясь с комплементарным участком мРНК XIAP, блокирует ее трансляцию.

### Гипертрофия, фиброз и ремоделирование миокарда при АКМ

На ранних стадиях АКМ миоциты адаптируются к снижению сократительной функции в форме гипертрофии. Однако утрата кардиомиоцитов по мере прогрессирования АКМ запускает процессы регенерации, среди которых доминирует фиброгенез. Этот процесс регулируют кардиомиокины, такие как FGF21 [48]. Кардиомиоциты желудочков заменяются фиброзной тканью, что снижает эластичность сердца и его сократительную способность. Этому способствует снижение количества миофибрилярного белка и экспрессия различных изоформ миозина [49]. Такие изменения в итоге приводят к дилатации желудочков, истончению их стенки и сократительной дисфункции.

Массивная алкоголизация крыс посредством интрагастрального введения алкоголя и замены питьевой воды на раствор этанола в течение 16 недель вызывала гиперэкспрессию белков LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1) и протеинкиназы р38 из семейства МАРК в ткани сердца, отложение коллагена I и III типов и фиброз [50]. Аналогичные изменения наблюдали *in vitro* при инкубации изолированных фибробластов сердца в среде, содержащей 200 мМоль/л этанола, в течение 24 часов. Подавление экспрессии гена LOX-1 посредством интерферирующих РНК оказывало противоположное действие — уменьшало синтез коллагена. Результаты экспериментов позволили сделать вывод, что выключение гена LOX-1 замедляет фиброгенез в ткани сердца под действием алкоголя, а в основе этого эффекта лежит инактивация сигнального пути р38МАРК и снижение скорости образования активных радикалов кислорода.

### Заключение

В настоящее время не выработаны общие рекомендации по моделированию АКМ. Кроме того, нет общего мнения о том, какие признаки и критерии токсического поражения миокарда под действием алкоголя следует считать основными и достаточными для утверждения о наличии АКМ. Одни исследователи используют для описания АКМ микроскопические и ги-

стологические изменения ткани сердца, другие — снижение сократительной способности и признаки ремоделирования миокарда. Важной проблемой является то, насколько данная экспериментальная модель соответствует АКМ у человека, то есть в какой мере ее можно считать трансляционной.

Исследование механизмов патогенеза АКМ позволит в будущем разработать методы контроля над процессами ремоделирования миокарда и регенерации кардиомиоцитов для эффективного восстановления функции сердца у зависимых от алкоголя лиц в случае поддержания ими состояния абстиненции.

### Авторский вклад

Пирожков С.В. предложил идею для обзорной статьи, участвовал в подготовке и редактировании текста, Вуколова М.Н. участвовала в подготовке и редактировании текста, Булгакова В.В. и Валеева К.И. участвовали в подборе литературы, Перегуд Д.И. участвовал в редактировании текста.

### Список литературы

1. Кузнецова П.О. Алкогольная смертность в России: оценка с помощью данных репрезентативного обследования. Kuznetsova P.O. Alcohol mortality in Russia: assessment with representative survey data. *Population and Economics*. 2020; 4(3): 75–95. DOI: 10.3897/popecon.4.e51653
2. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Гончаров А.С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (11): 164–172. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-164-172
3. Day E., Rudd J.H.F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019; 114(9): 1670–1678. DOI: 10.1111/add.14703
4. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015; 12(10): 576–587. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.91
5. Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F., Grau J. M., Mont L., Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N. Engl. J. Med*. 1989; 320(7): 409–415. DOI: 10.1056/NEJM198902163200701
6. Проскурякова Т.В., Шохонина В.А., Шамакина И.Ю. Экспериментальные модели формирования физической зависимости от алкоголя. *Российский психиатрический журнал*. 2021; 4: 80–92. DOI: 10.47877/1560-957X-2021-10409
7. Guo F., Zheng K., Benedé-Ubieto R., Cubero F.J., Nevzorova Y.A. The Lieber-DeCarli diet—A flagship model for experimental alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2018; 42(10): 1828–1840. DOI: 10.1111/acer.13840
8. Cao Z., Zhang T., Xu C., Jia Y., Wang T., Zhu B. AIN-93 diet as an alternative model to Lieber-DeCarli diet for alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2019; 43(7): 1452–1461. DOI: 10.1111/acer.14069
9. Matson L.M., Grahame N.J. Pharmacologically relevant intake during chronic, free-choice drinking rhythms in selectively bred high alcohol-preferring mice. *Addict. Biol*. 2013; 18(6): 921–929. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2011.00412.x
10. Ruwe W.D., Bauce L., Flemons W.W., Veale W.L., Pittman Q.J. Alcohol dependence and withdrawal in the rat. An effective means of induction and assessment. *J. Pharmacol. Method*. 1986; 15(3): 225–234. DOI: 10.1016/0160-5402(86)90052-5
11. Gilpin, N.W., Smith, A.D., Cole M., Weiss F., Koob G.F., Richardson H.N. Operant behavior and alcohol levels in blood and brain of alcohol-dependent rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2009; 33(12): 2113–2123. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01051.x
12. O'Dell L.E., Roberts A.J., Smith R.T., Koob G.F. Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2004; 28(11): 1676–1682. DOI: 10.1097/01.alc.0000145781.11923.4e
13. Chang B., Xu M.J., Zhou Z., Cai Y., Li M., Wang W., Feng D., Bertola A., Wang H., Kunos G., Bin G. Short- or long-term high-fat diet feeding plus acute ethanol binge synergistically induce acute liver injury in mice: An important role for CXCL1. *Hepatology*. 2015; 62: 1070–1085. DOI: 10.1002/hep.27921
14. Beier J.I., Luyendyk J.P., Guo L., von Montfort C., Staunton D.E., Arteel G.E. Fibrin accumulation plays a critical role in the sensitization to lipopolysaccharide-induced liver injury caused by ethanol in mice. *Hepatology*. 2009; 49: 1545–1553. DOI: 10.1002/hep.22847
15. Sato C., Matsuda Y., Lieber C.S. Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology*. 1981; 80: 140–148.
16. Griffin W. C. 3rd, Lopez M. F., Becker H. C. Intensity and duration of chronic ethanol exposure is critical for subsequent escalation of voluntary ethanol drinking in mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2009; 33(11): 1893–1900. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01027.x
17. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Попова С.В., Антоненков В.Д. Влияние этанола и ингибитора каталазы аминотриазола на перекисное окисление липидов в миокарде крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1987; 103(4): 407–410.
18. Xu M.-J., Cai Y., Wang H., Altamirano J., Chang B., Bertola A., Odena G., Lu J., Tanaka N., Matsusue K., Matsubara T., Mukhopadhyay P., Kimura S., Pacher P., Gonzalez F.J., Bataller R., Gao B. Fat-specific protein 27/CIDEA promotes development of alcoholic steatohepatitis in mice and humans. *Gastroenterology*. 2015; 149(4): 1030–1041. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.009
19. Xu X., Park J.G., So J.S., Lee A.H. Transcriptional activation of Fsp27 by the liver-enriched transcription factor CREBH promotes lipid droplet growth and hepatic steatosis. *Hepatology*, 2015; 61: 857–869. DOI: 10.1002/hep.27371
20. Petrasek J., Bala S., Csak T., Lippai D., Kodys K., Menashy V., Barrieau M., Min S.-Y., Kurt-Jones E.A., Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J. Clin. Invest*. 2012; 122: 3479–3489. DOI: 10.1172/JCI60777
21. Кожевникова Л.М., Цорин И.Б., Ионова Е.О., Барчуков В.В., Никифорова Т.Д., Шигабудина Л.К., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Колик Л.Г., Дурнев А.Д., Крыжановский С.А. Гендерные особенности изменений состояния сердечно-сосудистой системы при алкогольной кардиомиопатии (экспериментальное исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 23–31. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.23-31
22. Cao Z., Wang T., Xia W., Zhu B., Tian M., Zhao R., Guan D. A pilot metabolomic study on myocardial injury caused by chronic alcohol consumption-alcoholic cardiomyopathy. *Molecules*. 2021; 26(8): 2177. DOI: 10.3390/molecules26082177
23. Wang W., Liu T., Liu Y., Yu L., Yan X., Weng W., Lu X., Zhang C. Astaxanthin attenuates alcoholic cardiomyopathy via inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated cardiac apoptosis. *Toxicol Appl. Pharmacol*. 2021; 412: 115378. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115378
24. Matyas C., Varga Z.V., Mukhopadhyay P., Paloczi J., Lajtos T., Erdelyi K., Nemeth B.T., Nan M., Hasko G., Gao B., Pacher P. Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2016; 310: 1658–1670. DOI: 10.1152/ajpheart.00214.2016
25. Mouton A.J., Maxi J.K., Souza-Smith F., Bagby G.J., Gilpin N.W., Molina P.E., Gardner J.D. Alcohol vapor inhalation as a model of alcohol-induced organ disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2016; 40(8): 1671–1678. DOI: 10.1111/acer.13133
26. Tóth M.E., László Vigh L., Sántha M. Alcohol stress, membranes, and chaperones. *Cell Stress Chaperones*. 2014; 19(3): 299–309. DOI: 10.1007/s12192-013-0472-5
27. Escrivá P.V., González-Ros J.M., Goñi F.M., Kinnunen P.K., Vigh L., Sánchez-Magraner L., Fernández A.M., Busquets X., Horváth I., Barceló-Coblijn G. Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies. *J. Cell Mol. Med*. 2008; 12(3): 829–875. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00281.x
28. Wang S., Ren J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; 1864(6 Pt A): 2003–2009. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.03.016
29. Awtry E.H., Philippides G.J. Alcoholic and cocaine-associated cardiomyopathies. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010; 52(4): 289–299. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.11.004

30. Fernández-Solà F. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020; 12(2): 572. DOI: 10.3390/nu12020572
31. Xiong J., Cao X., Qiao S., Yu S., Li L., Yu Y., Fu C., Jiang F., Dong B., Su Q. (Pro)renin receptor is involved in myocardial damage in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019; 43(11): 2344–2353. DOI: 10.1111/acer.141882019
32. Liu B., Zhang R., Wei S., Yuan Q., Xue M., Hao P., Xu F., Wang J., Chen Y. ALDH2 protects against alcoholic cardiomyopathy through a mechanism involving the p38 MAPK/CREB pathway and local renin-angiotensin system inhibition in cardiomyocytes. *Int. J. Cardiol.* 2018; 257: 150–159. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.094
33. Seiva F.R., Amauchi J.F., Rocha K.K., Ebaid G.X., Souza G., Fernandes A.A., Cataneo A.C., Novelli E.L.B. Alcoholism and alcohol abstinence: N-acetylcysteine to improve energy expenditure, myocardial oxidative stress, and energy metabolism in alcoholic heart disease. *Alcohol*. 2009; 43(8): 649–656. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.09.028
34. Ma X., Liao Z., Li R., Xia W., Guo H., Luo J., Sheng H., Tian M., Cao Z. Myocardial injury caused by chronic alcohol exposure—a pilot study based on proteomics. *Molecules*. 2022; 27(13): 4284. DOI: 10.3390/molecules27134284
35. Migliaccio V., Lionetti L., Putti R., Scudiero R. Exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and metallothionein levels in rats fed with normocaloric or high-fat diet: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1903. DOI: 10.3390/ijms21051903
36. Моисеев В.С., Гончаров А.С., Теребилина Н.Н., Панченко Л.Ф., Киякбаев Г.К., Траянова Т.Г., Александрия Л.Г., Боронец В.Ю. Иммуновоспалительные изменения (миокардит?) при хронической сердечной недостаточности у больных, злоупотребляющих алкоголем. *Терапевтический архив*. 2013; 85(12): 27–35.
37. Zhang Y., Chen H., Zhang W., Cai Y., Shan P., Wu D., Zhang B., Liu H., Khan Z.A., Liang G. Arachidonic acid inhibits inflammatory responses by binding to myeloid differentiation factor-2 (MD2) and preventing MD2/toll-like receptor 4 signaling activation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020; 1866(5): 165683. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165683
38. Wong S.W., Kwon M.J., Choi A.M., Kim H.P., Nakahira K., Hwang D.H. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(40): 27384–27392. DOI: 10.1074/jbc.M109.044065
39. Zhu L., Zhang Y., Guo Z., Wang M. Cardiovascular biology of prostanoids and drug discovery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40(6): 1454–1463. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313234
40. Tan Y., Li X., Prabhu S.D., Brittan K.R., Chen Q., Yin X., McClain C.J., Zhou Z., Cai L. Angiotensin II plays a critical role in alcohol-induced cardiac nitrate damage, cell death, remodeling, and cardiomyopathy in a protein kinase C/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent manner. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(16): 1477–1486. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.034
41. Jing L., Li W.M., Zhou L.J., Li S., Kou J.J., Song J. Expression of renin-angiotensin system and peroxisome proliferator-activated receptors in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32(11): 1999–2007. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00781.x
42. Okamoto C., Hayakawa Y., Aoyama T., Komaki H., Minatoguchi S., Iwasa M., Yamada Y., Kanamori H., Kawasaki M., Nishigaki K., Mikami A., Minatoguchi S. Excessively low salt diet damages the heart through activation of cardiac (pro)renin receptor, renin-angiotensin-aldosterone, and sympatho-adrenal systems in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189099. DOI: 10.1371/journal.pone.0189099
43. Kim S.D., Beck J., Bieniarz T., Schumacher A., Piano M.R. A rodent model of alcoholic heart muscle disease and its evaluation by echocardiography. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25(3): 457–463.
44. Fernández-Solà J., Lluís M., Sacanella E., Estruch R., Antúnez E., Urbano-Márquez A. Increased myostatin activity and decreased myocyte proliferation in chronic alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011; 35(7): 1220–1229. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01456.x
45. Rodriguez A., Chawla K., Umoh N.A., Cousins V.M., Ketegou A., Reddy M.G., AlRubaiee M., Haddad G.E., Burke M.W. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? *Biomolecules*. 2015; 5(4): 3193–3203. DOI: 10.3390/biom5043193
46. Steiner J.L., Lang C.H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2017; 89: 125–135. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.06.009
47. Liu Y., Yui B. MicroRNA-186-5p is expressed highly in ethanol-induced cardiomyocytes and regulates apoptosis via the target gene XIAP. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19(4): 3179–3189. DOI: 10.3892/mmr.2019.9953
48. Planavila A., Fernández-Solà J., Villarroya F. Cardiokines as modulators of stress-induced cardiac disorders. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017; 108: 227–256. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2017.01.002
49. Mirijello A., Tarli C., Vassallo G.A., Sestito L., Antonelli M., d'Angelo C., Ferrulli A., De Cosmo S., Gasbarrini A., Addolorato G. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 43: 1–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.014
50. Zhang Y., Zhang R., Lu L., Zhou N., Lv X., Wang X., Feng Z. Knockdown of lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 ameliorates alcoholic cardiomyopathy via inactivating the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Bioengineered*. 2022; 13(4): 8926–8936. DOI: 10.1080/21655979.2022.2056814

## References

1. Kuznetsova P.O. [Alcohol mortality in Russia: assessment with representative survey data]. *Population and Economics*. 2020; 4(3): 75–95. DOI: 10.3897/popecon.4.e51653 (in Russian)
2. Kobalava Z.D., Lazarev P.V., Goncharov A.S. [A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2019; (11): 164–172. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-164-172 (in Russian)
3. Day E., Rudd J.H.F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019; 114(9): 1670–1678. DOI: 10.1111/add.14703
4. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12(10): 576–587. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.91
5. Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F., Grau J. M., Mont L., Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320(7): 409–415. DOI: 10.1056/NEJM198902163200701
6. Proskuryakova T.V., Shokhonova V.A., Shamakina I.Yu. [Experimental models of the formation of physical dependence from alcohol]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Psychiatric Journal]*. 2021; (4): 80–92. DOI: 10.47877/1560-957X-2021-10409 (in Russian)
7. Guo F., Zheng K., Benedé-Ubieto R., Cubero F.J., Nevzorova Y.A. The Lieber-DeCarli diet—A flagship model for experimental alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2018; 42(10): 1828–1840. DOI: 10.1111/acer.13840
8. Cao Z., Zhang T., Xu C., Jia Y., Wang T., Zhu B. AIN-93 diet as an alternative model to Lieber-DeCarli diet for alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019; 43(7): 1452–1461. DOI: 10.1111/acer.14069
9. Matson L.M., Grahame N.J. Pharmacologically relevant intake during chronic, free-choice drinking rhythms in selectively bred high alcohol-preferring mice. *Addict. Biol.* 2013; 18(6): 921–929. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2011.00412.x
10. Ruwe W.D., Baue L., Flemons W.W., Veale W.L., Pittman Q.J. Alcohol dependence and withdrawal in the rat. An effective means of induction and assessment. *J. Pharmacol. Method.* 1986; 15(3): 225–234. DOI: 10.1016/0160-5402(86)90052-5
11. Gilpin, N.W., Smith, A.D., Cole Y., Weiss F., Koob G.F., Richardson H.N. Operant behavior and alcohol levels in blood and brain of alcohol-dependent rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009; 33(12): 2113–2123. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01051.x
12. O'Dell L.E., Roberts A.J., Smith R.T., Koob G.F. Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004; 28(11): 1676–1682. DOI: 10.1097/01.alc.0000145781.11923.4e
13. Chang B., Xu M.J., Zhou Z., Cole Y., Li M., Wang W., Feng D., Bertola A., Wang H., Kunos G., Bin G. Short- or long-term high-fat diet feeding plus acute ethanol binge synergistically induce acute liver injury in mice: An important role for CXCL1. *Hepatology*. 2015; 62: 1070–1085. DOI: 10.1002/hep.27921
14. Beier J.I., Luyendyk J.P., Guo L., von Montfort C., Staunton D.E., Arteel G.E. Fibrin accumulation plays a critical role in the sensitization to lipopolysaccharide-induced liver injury caused by ethanol in mice. *Hepatology*. 2009; 49: 1545–1553. DOI: 10.1002/hep.22847
15. Sato C., Matsuda Y., Lieber C.S. Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology*. 1981; 80: 140–148.



16. Griffin W. C. 3rd, Lopez M. F., Becker H. C. Intensity and duration of chronic ethanol exposure is critical for subsequent escalation of voluntary ethanol drinking in mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2009; 33(11): 1893–1900. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01027.x
17. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Popova S.V., Antonenkov V.D. [Effect of ethanol and the catalase inhibitor aminotriazole on lipid peroxidation in the rat myocardium]. *Byulleten' ehkspierimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 1987; 103(4): 407–410. (in Russian)
18. Xu M.-J., Cai Y., Wang H., Altamirano J., Chang B., Bertola A., Odena G., Lu J., Tanaka N., Matsusue K., Matsubara T., Mukhopadhyay P., Kimura S., Pacher P., Gonzalez F.J., Bataller R., Gao B. Fat-specific protein 27/CIDEc promotes development of alcoholic steatohepatitis in mice and humans. *Gastroenterology*. 2015; 149(4): 1030–1041. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.009
19. Xu X., Park J.G., So J.S., Lee A.H. Transcriptional activation of Fsp27 by the liver-enriched transcription factor CREBH promotes lipid droplet growth and hepatic steatosis. *Hepatology*, 2015; 61: 857–869. DOI: 10.1002/hep.27371
20. Petrasek J., Bala S., Csak T., Lippai D., Kodys K., Menashy V., Barrierau M., Min S.-Y., Kurt-Jones E.A., Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammation-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3479–3489. DOI: 10.1172/JCI60777
21. Kozhevnikova L.M., Tsoin I.B., Ionova E.O., Barchukov V.V., Nifkorova T.D., Shigabudinova L.K., Stolyaruk V.N., Vititnova M.B., Kolik L.G., Durnev A.D., Kryzhanovskii S.A. [Sex-related changes in the cardiovascular system in alcoholic cardiomyopathy (An experimental study)]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2019; 63(4): 23–31. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.23-31 (in Russian)
22. Cao Z., Wang T., Xia W., Zhu B., Tian M., Zhao R., Guan D. A pilot metabolomic study on myocardial injury caused by chronic alcohol consumption-alcoholic cardiomyopathy. *Molecules*. 2021; 26(8): 2177. DOI: 10.3390/molecules26082177
23. Wang W., Liu T., Liu Y., Yu L., Yan X., Weng W., Lu X., Zhang C. Astaxanthin attenuates alcoholic cardiomyopathy via inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated cardiac apoptosis. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 2021; 412: 115378. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115378
24. Matyas C., Varga Z.V., Mukhopadhyay P., Paloczi J., Lajtos T., Erdelyi K., Nemeth B.T., Nan M., Hasko G., Gao B., Pacher P. Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016; 310: 1658–1670. DOI: 10.1152/ajpheart.00214.2016
25. Mouton A.J., Maxi J.K., Souza-Smith F., Bagby G.J., Gilpin N.W., Molina P.E., Gardner J.D. Alcohol vapor inhalation as a model of alcohol-induced organ disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2016; 40(8): 1671–1678. DOI: 10.1111/acer.13133
26. Tóth M.E., László Vigh L., Sántha M. Alcohol stress, membranes, and chaperones. *Cell Stress Chaperones*. 2014; 19(3): 299–309. DOI: 10.1007/s12192-013-0472-5
27. Escribá P.V., González-Ros J.M., Goñi F.M., Kinnunen P.K., Vigh L., Sánchez-Magraner L., Fernández A.M., Busquets X., Horváth I., Barceló-Coblijn G. Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies. *J. Cell Mol. Med.* 2008; 12(3): 829–875. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00281.x
28. Wang S., Ren J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864(6 Pt A): 2003–2009. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.03.016
29. Awtry E.H., Philippides G.J. Alcoholic and cocaine-associated cardiomyopathies. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52(4): 289–299. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.11.004
30. Fernández-Solà F. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020; 12(2): 572. DOI: 10.3390/nu12020572
31. Xiong J., Cao X., Qiao S., Yu S., Li L., Yu Y., Fu C., Jiang F., Dong B., Su Q. (Pro)renin receptor is involved in myocardial damage in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019; 43(11): 2344–2353. DOI: 10.1111/acer.141882019
32. Liu B., Zhang R., Wei S., Yuan Q., Xue M., Hao P., Xu F., Wang J., Chen Y. ALDH2 protects against alcoholic cardiomyopathy through a mechanism involving the p38 MAPK/CREB pathway and local renin-angiotensin system inhibition in cardiomyocytes. *Int. J. Cardiol.* 2018; 257: 150–159. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.094
33. Seiva F.R., Amauchi J.F., Rocha K.K., Ebaid G.X., Souza G., Fernandes A.A., Cataneo A.C., Novelli E.L.B. Alcoholism and alcohol abstinence: N-acetylcysteine to improve energy expenditure, myocardial oxidative stress, and energy metabolism in alcoholic heart disease. *Alcohol*. 2009; 43(8): 649–656. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.09.028
34. Ma X., Liao Z., Li R., Xia W., Guo H., Luo J., Sheng H., Tian M., Cao Z. Myocardial injury caused by chronic alcohol exposure—a pilot study based on proteomics. *Molecules*. 2022; 27(13): 4284. DOI: 10.3390/molecules27134284
35. Migliaccio V., Lionetti L., Putti R., Scudiero R. Exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and metallothionein levels in rats fed with normocaloric or high-fat diet: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1903. DOI: 10.3390/ijms21051903
36. Moiseev V.S., Goncharov A.S., Terebilina N.N., Panchenko L.F., Kiiakbaev G.K., Traianova T.G., Aleksandriia L.G., Boronets V.Iu. [Immuno-inflammatory changes (myocarditis?) in chronic heart failure in alcoholic patients]. *Terapevicheskii arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2013; 85(12): 27–35. (in Russian)
37. Zhang Y., Chen H., Zhang W., Cai Y., Shan P., Wu D., Zhang B., Liu H., Khan Z.A., Liang G. Arachidonic acid inhibits inflammatory responses by binding to myeloid differentiation factor-2 (MD2) and preventing MD2/toll-like receptor 4 signaling activation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020; 1866(5): 165683. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165683
38. Wong S.W., Kwon M.J., Choi A.M., Kim H.P., Nakahira K., Hwang D.H. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(40): 27384–27392. DOI: 10.1074/jbc.M109.044065
39. Zhu L., Zhang Y., Guo Z., Wang M. Cardiovascular biology of prostanooids and drug discovery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40(6): 1454–1463. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313234
40. Tan Y., Li X., Prabhu S.D., Brittan K.R., Chen Q., Yin X., McClain C.J., Zhou Z., Cai L. Angiotensin II plays a critical role in alcohol-induced cardiac nitrate damage, cell death, remodeling, and cardiomyopathy in a protein kinase C/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent manner. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(16): 1477–1486. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.034
41. Jing L., Li W.M., Zhou L.J., Li S., Kou J.J., Song J. Expression of renin-angiotensin system and peroxisome proliferator-activated receptors in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32(11): 1999–2007. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00781.x
42. Okamoto C., Hayakawa Y., Aoyama T., Komaki H., Minatoguchi S., Iwasa M., Yamada Y., Kanamori H., Kawasaki M., Nishigaki K., Mikami A., Minatoguchi S. Excessively low salt diet damages the heart through activation of cardiac (pro)renin receptor, renin-angiotensin-aldosterone, and sympatho-adrenal systems in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189099. DOI: 10.1371/journal.pone.0189099
43. Kim S.D., Beck J., Bieniarz T., Schumacher A., Piano M.R. A rodent model of alcoholic heart muscle disease and its evaluation by echocardiography. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25(3): 457–463.
44. Fernández-Solà J., Lluís M., Sacanella E., Estruch R., Antúnez E., Urbano-Márquez A. Increased myostatin activity and decreased myocyte proliferation in chronic alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011; 35(7): 1220–1229. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01456.x
45. Rodriguez A., Chawla K., Umoh N.A., Cousins V.M., Ketegou A., Reddy M.G., AlRubaiee M., Haddad G.E., Burke M.W. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? *Biomolecules*. 2015; 5(4): 3193–3203. DOI: 10.3390/biom5043193
46. Steiner J.L., Lang C.H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2017; 89: 125–135. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.06.009
47. Liu Y., Yui B. MicroRNA-186-5p is expressed highly in ethanol-induced cardiomyocytes and regulates apoptosis via the target gene XIAP. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19(4): 3179–3189. DOI: 10.3892/mmr.2019.9953
48. Planavila A., Fernández-Solà J., Villarroya F. Cardiokines as modulators of stress-induced cardiac disorders. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017; 108: 227–256. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2017.01.002
49. Mirijello A., Tarli C., Vassallo G.A., Sestito L., Antonelli M., d'Angelo C., Ferrulli A., De Cosmo S., Gasbarrini A., Addolorato G. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 43: 1–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.014
50. Zhang Y., Zhang R., Lu L., Zhou N., Lv X., Wang X., Feng Z. Knockdown of lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 ameliorates alcoholic cardiomyopathy via inactivating the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Bioengineered*. 2022; 13(4): 8926–8936. DOI: 10.1080/21655979.2022.2056814

---

#### **Сведения об авторах:**

*Пирожков Сергей Викторович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>

*Вуколова Марина Николаевна* — кандидат биологических наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

*Булгакова Варвара Викторовна* — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-4578-6874>

*Валеева Камила Ильдусовна* — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0009-0001-1564-260X>

*Перегуд Данил Игоревич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии Национального научного центра наркологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2733-9640>