

Я.И. Ашихмин  
Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

*Руси есть веселие пити,  
Не можем без этого быти.  
Князь Владимир*

АЛКОГОЛЬ, ВИЧ, СЕРДЦЕ И... ПРОЦИСТЕИН.

На первый взгляд, эти вещи не связанные. Но это только на первый взгляд.

Алкоголем в России граждане злоупотребляют издревле, чему есть множественные исторические свидетельства. Сегодня, по самым скромным оценкам, количество злоупотребляющих составляет 15 миллионов человек. Остроту проблеме добавляют отсутствие эффективных методов лечения алкогольной зависимости и чрезвычайно высокий уровень социального стресса, побуждающий многих мужчин вполне благосклонно относиться к спиртному. По этой ли причине наша страна стабильно занимает первые строчки в мировых рейтингах уровней мужской смертности? Отчасти да... В мире практически нет таких прецедентов, чтобы в невоенное время смертность от травм превышала смертность от онкологических заболеваний. Летальными обычно оказываются черепно-мозговые травмы, а более 3/4 лиц, их получающих, находятся в нетрезвом состоянии.

Количество людей на Земле, живущих с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита (ВИЧ), превышает 40 млн. В России – 350 тыс. человек. К сожалению, распространенность алкоголизма среди ВИЧ-инфицированных лиц очень высока, что порождает ряд дополнительных медицинских и социальных проблем. Отдельно следует отметить тот факт, что действие алкоголя на сердце на фоне ВИЧ-инфекции продолжает оставаться неизученным.

Но настоящим национальным горем, не сравнимым по масштабу более ни с чем, являются болезни сердца. Среди мужчин 35 – 74 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний приближается к 1 200 на 100 тыс, что в 6 раз больше чем, например, в Австралии, Франции, Японии. За год из-за болезней сердца наша страна теряет около миллиона человек. Демографические потери, обусловленные болезнями сердца, сопоставимы с человеческими потерями военного времени. И эти смерти потенциально можно предотвратить.

Как ни странно, болезни сердца постепенно становятся значительной проблемой и при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов. Дело в том, что внедрение агрессивных схем антиретровирусной терапии в клиническую практику ведет к столь значительному продлению их жизни, что примерно у половины таких пациентов успевает развиваться обусловленное ВИЧ-инфекцией поражение сердца.

Общеизвестно, что избыточное потребление алкоголя может приводить к расширению полостей сердца (*дилатационной кардиомиопатии*) и «замещению» сердечной мышечной ткани соединительной. Однако, несмотря на существование множества концепций, четкие механизмы, задействованные на ранних стадиях повреждения миокарда, вызываемого ВИЧ и алкоголем, до сих пор остаются неизученными. Возможно по этой причине в XXI веке специфическое лечение алкогольной болезни сердца остается неразработанным. Несмотря на то что сердечная недостаточность<sup>1</sup> у злоупотребляющих алкоголем лиц зачастую является «энергетической», а просвет сосудов сердца сохраненным, они в настоящее время получают такое же лечение, что и пациенты с резко суженными по причине атеросклероза коронарными артериями.

---

<sup>1</sup> Неспособность сердца перекачивать количество крови, достаточное для обеспечения обмена веществ в тканях.

В свете эпидемиологических данных о пользе потребления алкоголя **в малых количествах** для сердечно-сосудистого здоровья, эти проблемы видятся еще более сложными.

Совсем недавно было открыто, что при избытке алкоголя, социальном стрессе или ВИЧ-инфекции живительный кислород становится источником разрушительных *свободных радикалов*, которые вызывают повреждение сердца или сосудов. Существуют также и особые защитные молекулы – *антиоксиданты*, – которые «гасят» свободные радикалы и таким образом защищают сердце и сосуды от оксидативного (кислородного) стресса.

Наше исследование было направлено на то, чтобы размотать тугой клубок, состоящий из трех смежных проблем:

- Какие конкретные молекулярные механизмы запускают развитие алкогольной и ВИЧ-ассоциированной болезнью сердца?
- К каким последствиям приводит употребление алкоголя на фоне хронической ВИЧ-инфекции?
- Каким образом можно ограничить повреждение миокарда, вызванное алкоголем?

### **Алкоголь и сердце**

Известно, что алкоголь обладает двухфазным действием на сердечно-сосудистую систему. В эпидемиологических исследованиях выясняется, что умеренное потребление алкоголя (1 – 2 дринка<sup>2</sup> в сутки) приводит к достоверному снижению сердечно-сосудистого риска и общей смертности. Потребление **малых доз** алкоголя сопровождается снижением продукции ряда биомолекул (цитокинов), вызывающих воспаление и атеросклеротические изменения сосудистой стенки и повышением в крови концентрации «защитных» липопротеинов высокой плотности.

Однако зависимость между уровнем потребления алкоголя и смертностью является *J-образной*. Это значит, что уже при незначительном превышении суточной дозы в 1-2 дринка даже несколько раз в месяц смертность, в том числе и сердечно-сосудистая, **начинает прогрессивно возрастать**. Именно поэтому мы не можем в условиях отсутствия культуры питья в России широко рекомендовать употребление алкоголя в качестве профилактической меры.

В токсических дозах алкоголь оказывает депрессивное действие на миокард. Самые ранние стадии дебюта алкогольной болезни сердца сегодня продолжают оставаться малоизученными.

Известно, что алкоголь разрывает связь между электрическим возбуждением кардиомиоцитов и сокращением их внутренних «моторчиков» – миофибриллярного аппарата. Главную роль в данном процессе играет повреждение сигнального механизма, осуществляемого ионами кальция. Снижается также и активность ионных насосов клетки, процессы деградации белков начинают преобладать над их синтезом.

Как показывают последние исследования, ключевое значение здесь принадлежит упоминавшемуся выше оксидативному стрессу.

На дальнейшей стадии развития алкогольной болезни сердца, которая носит название *кардиомиопатии*, начинают преобладать процессы замещения миокарда соединительной тканью, дилатации полостей сердца и нарушения смыкания створок клапанов. Это

---

<sup>2</sup> За универсальную единицу потребления спиртных напитков был принят один дринок, соответствующий 12 г (15мл) или 0,5 унции в пересчёте на чистый спирт (это примерно 150 мл вина, или 360 мл пива, или 40 мл водки).

клинически характеризуется началом сердечной недостаточности и различными аритмиями, в том числе внезапно возникающими (феномен «праздничного сердца»), что, по всей видимости, отчасти обуславливает и небезызвестный более высокий уровень сердечной смертности по понедельникам в сравнении с другими днями недели. Женщины более подвержены кардиотоксическим эффектам этанола, и алкогольная кардиомиопатия у них развивается, как правило, при потреблении меньших доз алкоголя в течение более короткого промежутка времени

Интересно, что сердечная недостаточность в данном случае оказывается полностью обратимой при прекращении приема алкоголя.

### **ВИЧ и сердце**

Несмотря на то, что болезни сердца не являются превалирующей проблемой среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, в молодом возрасте, по данным аутопсии, более 50 % таких пациентов демонстрируют повреждение миокарда той или иной степени. С одной стороны, высокоэффективная *антиретровирусная* терапия снижает риск развития ВИЧ-ассоциированной патологии сердечно-сосудистой системы. С другой стороны в случае развития болезни сердца уже на фоне *антиретровирусного* лечения хороший эффект наблюдается при отмене ретровирусной терапии и начале лечения сердечной недостаточности.

Точные механизмы дебюта болезни сердца, вызванной ВИЧ, остаются малоизученными. На сегодняшний день известны лишь основные звенья этого процесса:

1. Вирус проникает через внутреннюю оболочку сосудов за счет макропиноцитоза и «тройного».
2. Оказавшись в миокарде, ВИЧ инфицирует расположенные вокруг сосудов макрофаги и лимфоциты, что вызывает выброс из них сигнальных молекул цитокинов, которые усиливают миграцию дополнительного количества воспалительных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов.
3. Инфицированные макрофаги и лимфоциты являются источниками новых частиц вируса, а также фактора некроза опухоли, который запускает программу самоуничтожения – апоптоза – клеток сердца кардиомиоцитов и дебюту сердечной недостаточности.

### **ВИЧ-трансгенные животные как новая биологическая модель**

Одним из самых сложных этапов представлялся поиск модели, на которой можно подобный эксперимент поставить, так как изучение патогенеза вызванного ВИЧ повреждения органов у людей во многом ограничивается этическими обстоятельствами. Длительное время наиболее приемлемой моделью изучения такого рода поражения была лентивирусная инфекция у приматов, которая очень похожа на ВИЧ-инфекцию у людей. Однако определенные различия в физиологии, течении инфекции и высокая дороговизна методики делали ее не удобной в широком практическом использовании.

Многие аспекты ВИЧ-инфекции оказались бы раскрытыми значительно позже, однако не так давно были получены *трансгенные животные*, несущие гены вируса иммунодефицита человека. В геном мышей и крыс были искусственно встроены все гены ВИЧ-1, кроме критически необходимых для развития реального инфекционного процесса генов gag и pol. Это исключает возможность заражения при работа с такими ВИЧ-трансгенными животными.

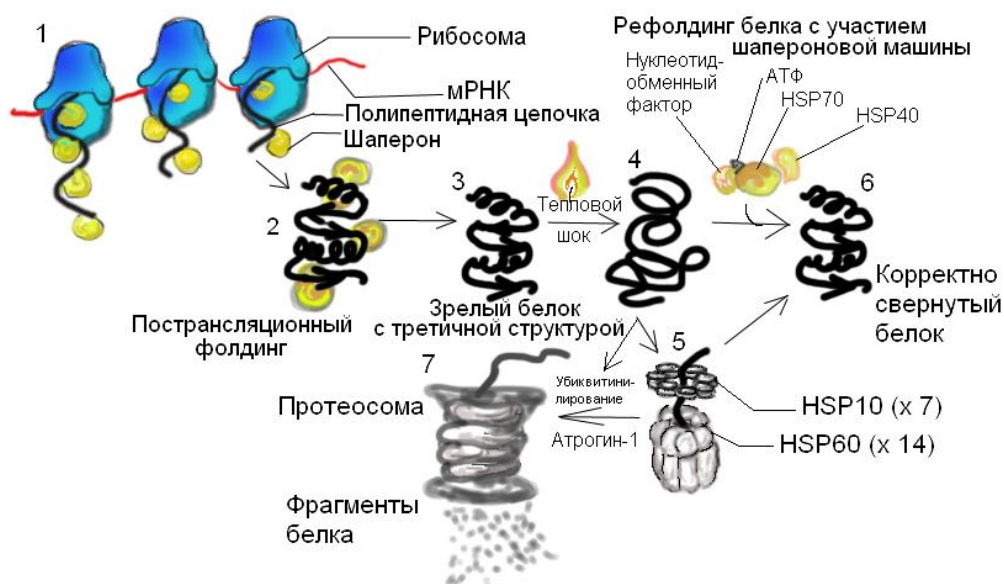
Новая уникальная модель ВИЧ-трансгенных крыс Sprague-Dawley оказалась одной из самых удачных для изучения ВИЧ-ассоциированной патологии. У данных животных наблюдается высокий уровень продукции вирусных белков, включая gp 120, в миокарде и

других тканях. Исследования, посвященные изучению патологии сердечных и скелетных мышц ВИЧ-трансгенных крыс, показали сходство их повреждений с таковыми выявляемыми у ВИЧ-инфицированных людей.

Удобство данной биологической модели обусловило наш выбор данного животного в качестве участника эксперимента. В качестве контрольных животных, мы использовали крыс Sprague-Dawley дикого типа, не несущих генов ВИЧ. В течение 12 недельного эксперимента половина наших животных получала алкоголь (36 % от общего калоража) или воду в составе жидкой диеты по Lieber-DeCarli. Таким образом, было сформировано 4 группы крыс (по 6 животных в каждой): «Алкоголь», «ВИЧ», «ВИЧ + алкоголь» и контрольная.

### Атрогин-1 и путь деградации белков

И в случае алкогольной, и в случае ВИЧ-обусловленной болезнью сердца одним из наиболее важных моментов является атрофия сердечной мышцы. Стенки сердца истончаются, при этом размеры полости напротив увеличиваются. Первостепенное значение здесь имеет дисбаланс между синтезом и деградацией сердечных белков. Что же приводит к тому, что распад белков сердца начинает преобладать над их синтезом? Рассмотрим здесь карму белков в клетке сердца подробнее (рис 1.).



**Рисунок 1. Судьба белков в клетке. 1. Новые полипептидные цепочки – будущие белки – синтезируются на фабриках-рибосомах. Уже на этом этапе необходима поддержка специальных белков-помощников (шаперонов HSP70), которые, связываясь с определенными участками полипептида, поддерживают его в «расправленной» форме и тем самым предотвращают «слипание». 2. Шапероны участвуют в посттрансляционном фолдинге – придании белковой молекуле функциональной конформации (3). 4. После теплового шока или избытка алкоголя/ацетальдегида белковая молекула утрачивает свое «лицо», так называемую вторичную структуру. Именно здесь (6) подключается большая шапероновая машина, которая способна восстановить утраченную вторичную структуру. Другим комплексом шаперонов, участвующим в возвращении белку правильной конформации, является находящийся в энергетических станциях клетки – митохондриях – молекулярный комплекс HSP60 – HSP10 (5), состоящим из «бочонка» (14 молекул HSP 60) и «крышечки» (7 молекул HSP 10). Полипептидная цепочка целиком устремляется в его просвет, после чего**

*«крышечка» из HSP 10 опускается. Внутри «боченка» белок, «кувыркаясь» и перестраивая связующие мостики S-S связей, принимает энергетически выгодную конформацию, так заново формируется его вторичная структура. В цитоплазме клетки работает похожий на него, однако лишенный изящной крышечки, комплекс TSP-1 о восьми субъединицах (на рисунке не показан).*

*Порой восстановление рабочей вторичной структуры белка совершенно невозможно. В этом случае он получает «черные метки» убиквитина, которые на него, будто на новогоднюю елку, «навешивает» особый белок атрогин-1. Такой белок устремляется для разрушения на «фабрику смерти», которая носит название протеосома (7).*

Таким образом получается, что необратимо поврежденные белки, структуру которых уже невозможно восстановить, за счет специальных сшивающих молекул помечаются убиквитином и затем отправляются в протеасому для разрушения. Одной из таких метящих молекул является атрогин-1, который был открыт в 2001 году в скелетных мышцах. Было показано, что атрогин-1 участвует в развитии мышечных дистрофий, так как увеличение синтеза атрогина-1 ведет к более быстрому разрушению белков клетки.

В последствии оказалось, что и в сердце атрогин-1 играет сходную роль и соответственно является важным фактором регуляции баланса между сердечной гипертрофией и атрофией.

Однако до последнего времени не было получено экспериментальных свидетельств о росте уровня атрогина-1 в условиях хронической алкогольной интоксикации и ВИЧ-инфекции. Заметим, что на сегодняшний день отсутствуют и фармакологические агенты, способные влиять на систему деградации сердечных протеинов.

### **ВИЧ и алкоголь: что общего? Эксперимент первый.**

Наша гипотеза состояла в том, что массивное разрушение белков миокарда и, в итоге, атрофия сердечной мышцы в случае избыточного приема алкоголя и/или ВИЧ-инфекции обуславливается активацией каскада деградации белков, связанного с атрогином-1.

Но, в первую очередь, предстояло узнать, развилось ли у наших трансгенных и алкоголизованных крыс повреждение миокарда?

После анализа специально окрашенных полутонких срезов у ВИЧ-трансгенных крыс выявлялся значимое замещение сердечных мышечных клеток элементами соединительной ткани, признаки атрофии отдельных кардиомиоцитов и хаотичность их расположения, особенно выраженные в группе ВИЧ+алкоголь. В одном из образцов из последней группы выявлялась инфильтрация миокарда лимфоцитами. Эти изменения являются характерными и для ВИЧ-ассоциированной болезни сердца у человека. Сердца экспериментальных животных, после поправки на массу тела, весили больше контрольных, что также может свидетельствовать о развившемся повреждении миокарда. Таким образом, нашу модель можно было признать вполне адекватной.

Для того чтобы определить различия в экспрессии гена атрогина-1 в сердцах забитых экспериментальных животных, мы использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-ПЦР). Этот высокотехнологическое и довольно непростое в практическом воплощении исследование позволяет количественно оценить активность работы – степень экспрессии – интересующих генов в любой ткани, в том числе и в сердечной мышце.

После проведения сравнительного анализа уровней экспрессии гена атрогина-1 с использованием RT-ПЦР выяснилось, что статистически достоверно экспрессия атрогина-1

была в 5 раз выше в группе алкоголя, в  $\approx 14$  раз выше – в группе ВИЧ и в  $\approx 32$  раза выше в группе ВИЧ + алкоголь, в сравнении с группой контроля ( $p < 0.05$ ).

Кроме того, у наших животных в миокарде не наблюдалось подъема уровня шаперонов (HSP 72), которые бы могли защитить белки клеток сердца от разрушения (см. рисунок 1) в условиях хронического потребления алкоголя или ВИЧ-инфекции. Огромное количество стимулов: холод, жар, радиация, бег, всевозможные яды, голодание и даже негативные эмоции – приводят к активации главного внутриклеточного стража – шаперонов. Но эта наиболее древняя и мощная внутриклеточная система защиты по данным многих авторов (как и в нашем эксперименте) «дремлет» во время активной алкоголизации. Можно предположить, что именно на фоне провала восстанавливающей поврежденные белки системы шаперонов разрушение белков миокарда, обусловленное атрогином-1, становится наиболее интенсивным.

Но только ли рост концентрации необратимо поврежденных алкоголем и продуктами его метаболизма белков вызывает столь значительное увеличение атрогина-1?

### **TGF $\beta$ и миокард. Эксперимент второй.**

Как мы уже указывали, важным компонентом миокардиопатий является замещение клеток сердечной мышечной ткани клетками соединительной с нарушением структуры миокарда, другими словами миокардиальный фиброз, который и наблюдался у наших животных, получавших алкоголь, и несущих гены ВИЧ-1.

Существует множество концепций, объясняющих возникновение фиброза миокарда при избытке в крови алкоголя. Однако вклад в данный процесс такого мощного вызывающего фиброз фактора, как трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) в случае индуцированной алкоголем болезни сердца, до сих пор не был оценен. Интересно, что, будто двуликий Янус, TGF  $\beta$  с одной стороны вызывает фиброз миокарда, а с другой – защищает сосуды сердца от атеросклероза.

Недавно выяснилось, что продукция атрогина-1 в сердце регулируется именно TGF  $\beta$ , на котором мы и сфокусировали свое внимание во втором эксперименте. Применение метода ПЦР в режиме реального времени показало, что, в действительности, экспрессия мРНК TGF  $\beta$ 1 была статистически достоверно в  $\approx 5$  раз выше в группе животных, получавших алкоголь ( $p < 0.05$ ).

### **Можно ли предотвратить повреждение миокарда? Эксперимент третий.**

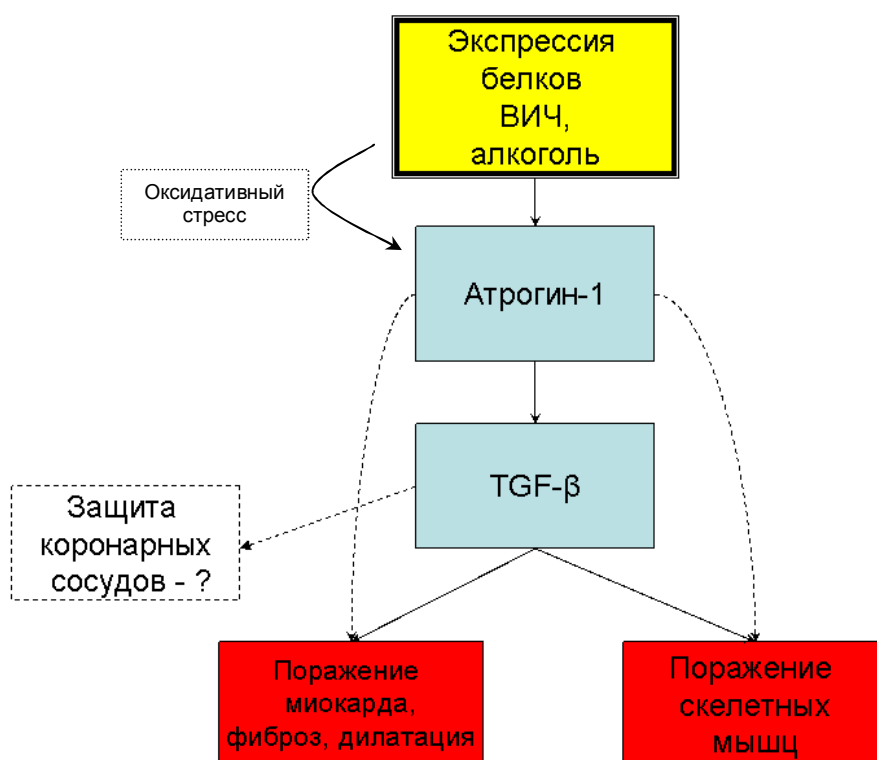
Последние исследования свидетельствуют о том, что вызванный алкоголем оксидативный стресс, приводит к снижению уровня «защитного» антиоксиданта глутатиона. Эта молекула очень эффективно противостоит свободнорадикальному повреждению.

Сам по себе глутатион не очень удобен в использовании, но у него есть аминокислота-предшественник процистеин. После всасывания в кишечнике он легко превращается в тканях в мощный антиоксидант глутатион. Примечательно, что процистеин обладает очень хорошим профилем переносимости и безопасности. Введение его в рацион питания способно значительно снижать уровень оксидативного стресса. Мы предположили, что добавление процистеина в диету экспериментальных животных может способствовать ограничению вызываемого алкоголем повреждения сердца.

Как выяснилось после постановки дополнительного эксперимента, добавление процистеина в диету крыс, получавших алкоголь в течение 6-ти недель, снижало в 6 раз уровень экспрессии атрогина-1 ( $p < 0.01$ ), а TGF  $\beta$  – в 2 раза, однако их экспрессия все же оставалась выше, чем в группе контроля.

### Что дальше?

Открытые изменения уровня мРНК атрогина и TGF  $\beta$ , по всей видимости, представляют собой маленький фрагмент сложной мозаики патогенеза кардиомиопатий. Важность атрогин-1-зависимого пути деградации белков скелетных и сердечных мышц была определена совсем недавно. Атрогин-1, очевидно, является ключевым фактором, определяющим в миокарде баланс между атрофией и гипертрофией. Возросшие уровни атрогина-1 могут вести к увеличению скорости маркировки белков убиквитином белков, эндоцитозу  $\beta$ -адренорецепторов и потере белка, что может являть собой начало прогрессирования атрофии сердца. Возможно, и сам феномен *дилатации* камер сердца (при отсутствии утолщения его стенок) при алкогольной кардиомиопатии может объясняться именно возросшими уровнями атрогина-1. В то же время, фиброз миокарда может быть обусловлен возросшими уровнями TGF  $\beta$ , одновременно имеющего как *антиатеросклеротическую*, так и *профибротическую* активность (рис. 2).



**Рис. 2. Возможный механизм ВИЧ/алкоголь-ассоциированного поражения миокарда и скелетных мышц. Алкоголь и экспрессия белков ВИЧ могут вести к индукции генов атрогина-1, что, в свою очередь, запускает каскад TGF  $\beta$ . Увеличение продукции TGF  $\beta$  (а возможно, и атрогина-1) может обуславливать миокардиальный фиброз и повреждение кардиомиоцитов).**

Клинически, у лиц, употребляющих алкоголь, коронарное русло зачастую оказывается минимально пораженным атеросклерозом, в то время как частота развития нарушения ритма сердца и алкогольной болезни сердца заметно выше.

Тут мы вплотную подходим к необходимости разграничения действия алкоголя на защитное в отношении сосудов сердца и губительное для сердечной мышцы. Именно

активация каскада атрогин-1/TGF  $\beta$  при хроническом употреблении алкоголя может защищать коронарные сосуды и, в то же время, вести к развитию кардиомиопатии.

Оксидативный стресс принимает прямое участие в реализации пагубных эффектов алкоголя. Как было показано в нашей работе, добавление в диету крыс, получающих алкоголь, процистеина может статистически достоверно снижать уровень экспрессии атрогина-1, возможно, за счет ограничения свободнорадикального повреждения.

### Выводы

Важность и неисследованность проблемы сочетанных вторичных поражений миокарда вызвали необходимость проведения настоящего фундаментального медицинского исследования. Мы постарались комплексно исследовать один из фрагментов сложной мозаики ВИЧ/алкоголь-ассоциированных поражений миокарда. По результатам работы удалось найти новый значимый путь патогенеза ВИЧ/алкоголь-ассоциированного поражения миокарда и затормозить его развитие посредством процистеина, мощного агента, ограничивающего уровень оксидативного стресса.

Мы впервые, по нашим сведениям, продемонстрировали, что молекулярный каскад атрогин-1/TGF  $\beta$ , ассоциированный с миокардиальным фиброзом и деградацией пула протеинов, играет одну из ключевых ролей на ранних стадиях развития алкогольной кардиомиопатии и ВИЧ-кардиомиопатии. Определяемая с помощью ПЦР реальное время экспрессия атрогина I и TGF  $\beta$  оказывается выше в экспериментальных группах животных с ВИЧ и получавших алкоголь крыс в сравнении с группами контроля.

Мы показали, что поражение миокарда наиболее выражено при сочетании ВИЧ и алкоголя. Эта группа характеризуется наиболее высокими уровнями экспрессии мРНК атрогина I и TGF  $\beta$ , а также высокой фракцией фиброза, при окрашивании по три-хром.

Введение в рацион питания процистеина снижает уровень экспрессии атрогина-1, что потенциально может противостоять развитию и прогрессированию алкогольной кардиомиопатии, в особенности в условиях хронической ВИЧ-инфекции. Дальнейшие клинические испытания агентов, способных снижать уровень оксидативного стресса, могут стать ключом к решению проблемы поиска эффективного специфического лечения вторичных кардиомиопатий.

### Использованная литература

1. Albert CM, Manson JE, Cook NR, et al: Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among U.S. male physicians. *Circulation* 100:944, 1999.
2. Albert MA et al. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 107:443, 2003
3. Aoyama Y. MFB-1, an F-box-type ubiquitin ligase, regulates TGF-signalling Genes to Cells (2004) 9, 1093–1101
4. Ashikhmin Y.I. ; J.S. Otis; D.M. Guidot Alcohol Induces The Expression Of Atrogin-1, An E3 Ligase Implicated In Muscle Atrophy, In The Myocardium Of Hiv-1 Transgenic And Wild Type Rats RSoA Meeting, Chicago, 2007 (accepted for poster presentation)
5. Bdelah Y et al The atrophy-related ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF-1 are associated with uterine smooth muscle involution in the post partum period *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (September 28, 2006).
6. Bodnar Richard J. Gad E. Klein Endogenous opiates and behavior *Peptides* 26 (2005) 2629–2711
7. Chen Yinhong Chronic Ethanol Consumption Modulates Myocardial Ischaemia–Reperfusion Injury In Murine AIDS *Alcohol & Alcoholism* Vol. 38, No. 1, pp. 18–24, 2003
8. Cotter Bruno R Epidemiology of HIV Cardiac Disease Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 45, No. 4, (January/February) 2003: pp 319–326
9. Dakin C et al. HAART to Heart HIV-related Cardiomyopathy and Other Cardiovascular Complications *AACN Clinical Issues* Volume 17, Number 1, pp. 18–29 C 2006
10. Dekker Marcel AIDS and Heart Disease, New York, 2004
11. Delafontaine Patrice and Akao Makoto Angiotensin II as candidate of cardiac cachexia *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:220–224
12. Fleming M. F., Krupitsky E. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 May ; 10(5): 565–570
13. Freed Eric O and Andrew J Moulard The cell biology of HIV-1 and other retroviruses *Retrovirology* 2006, 3:77
14. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 332:1245, 1995.
15. Glass D Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37 (2005) 1974–1984



16. Gomes A et al, The Effect of 30 Minutes of Passive Stretch of the Rat Soleus Muscle on the Myogenic Differentiation, Myostatin, and Atrogin-1 Gene Expressions Arch Phys Med Rehabil Vol 87, February 2006
17. Hsue P et al. What a Cardiologist Needs to Know About Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection Circulation. 2005;112:3947-3957
18. Ivashkin VT, Drapkina OM, Ashikhmin YI. Specific Characteristics of the Clinical Course of Alcoholic Cardiomyopathy Differentiated from Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // Russian American Medical association Journal, 2005
19. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. Ann Intern Med.1992;117:646-654
20. Lewis W. AIDS Cardiomyopathy Physiological, Molecular, and Biochemical Studies in the Transgenic Mouse Annals New York Academy Of Sciences 2006
21. Lewis W. Use of the transgenic mouse in models of AIDS cardiomyopathy AIDS 2003, 17 (suppl 1):S36-S45
22. Li H-H et al Atrogin-1/muscle atrophy F-box inhibits calcineurin-dependent cardiac hypertrophy by participating in an SCF ubiquitin ligase complex The Journal of Clinical Investigation Volume 114 Number 8 October 2004
23. Lijnen P.J., V.V.Petrov, and R.H.Fagard Induction of Cardiac Fibrosis by Transforming Growth Factor-1 Molecular Genetics and Metabolism 71, 418-435(2000)
24. Malyutina S., Bobak M., Kurilovitch S. et al. Relation between heavy, binge drinking and all-cause, and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. Lancet 2002; 360: 1448-1454.
25. Marcelo D. Gomes, Stewart H. Lecker et al. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy PNAS, December 4, 2001, vol. 98, no. 25
26. Molina P. et al. Chronic Alcohol Accentuates Nutritional, Metabolic, and Immune Alterations During Asymptomatic Simian Immunodeficiency Virus Infection Alcoholism:clinical and experimental research Vol.30,No.12 December2006
27. Moroni Mauro and Spinello Antinori HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era AIDS 2003, 17 (suppl 1):S51-S64
28. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al: Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. N Engl J Med 348:109, 2003.
29. Myers Adam K. Alcohol and Heart Disease London and New York, 2004
30. Oakley C. Aetiology, diagnosis, investigation, and management of the cardiomyopathies BMJ 1997;315:1520-1524
31. Paladugu R et al. HIV Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries Journal Of Vascular Surgery 550 Paladugu et al September 2003
32. Palepu A et al Substance abuse treatment and receipt of liver specialty care among persons coinfectd with HIV/HCV who have alcohol problems Journal of Substance Abuse Treatment 31 (2006) 411- 417
33. Pearson TA, Terry P. What to advice patients about drinking alcohol: the clinician's conundrum. JAMA.1994; 272:967-968. Editorial.
34. Pearson TA. Alcohol and Heart Disease Circulation. 94:3023-3025, 1996
35. Razeghi P and Heinrich Taegtmeyer Cardiac Remodeling: UPS Lost in Transit Circ. Res. 2005;97:964-966
36. Razeghi P. and Taegtmeyer H Hypertrophy and Atrophy of the Heart The Other Side of Remodeling Ann. N.Y. Acad. Sci. 1080: 110-119 (2006).
37. Razeghi Peter, Kedryn et al. Atrophy, hypertrophy, and hypoxemia induce transcriptional regulators of the ubiquitin proteasome system in the rat heart Biochemical and Biophysical Research Communications 342 (2006) 361-364
38. Reid W et al. HIV-1 transgenic rat that develops HIV-related pathology and immunologic dysfunction. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:9271-9276.
39. Renaud S, de Lorgeril M: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 339:1523, 1992.
40. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ 319:1523, 1999.
41. Sekikawa A et al. A "natural experiment" in cardiovascular epidemiology in the early 21st century. Heart 89:255-257; 2003
42. Sudano I et al. Cardiovascular disease in HIV infection (Am Heart J 2006;151:1147-55.)
43. Tedgui A. and Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways // Physiol Rev 86: 515-581, 2006
44. Thadhani R, Camargo CA, Starapfer MJ, et al: Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. Arch Intern Med 162:569, 2002.
45. Van Hoeven H. AIDS cardiomyopathy: first rule out other myocardial risk factors International Journal of Cardiology, 29 (1990) 35-31
46. Wang X and Robbins J Heart Failure and Protein Quality Control Circ. Res. 2006;99:1315-1328
47. Willis M, Patterson C Into the heart: The emerging role of the ubiquitin-proteasome system Journal of Molecular and Cellular Cardiology 41 (2006) 567-579
48. Xin X. et al. Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Hypertension. 38:1112; 2001
49. Zipes D., Braunwald E. et al. Braunwald's Heart Disease, 7e, 2005
50. Zolk O. The ubiquitin-proteasome system: Focus on the heart Cardiovascular Research 70 (2006) 410 - 421