

ФРАНЦУЗСКИЙ ПАРАДОКС: ДА? НЕТ? МОЖЕТ БЫТЬ? (Предварительный обзор по данным зарубежной печати)

**THE FRENCH PARADOX: YES? NO? MAYBE?
(A preliminary review according to the foreign press)**

**FRANTSUZ PARADOKSI: Ha? YO'Q? BALKIM?
(Xorijiy manbalarning ma'lumotlari bo'yicha dastlabki sharh)**

Сухинин Андрей Анатольевич,
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой оперативной хирургии и
топографической анатомии, к.м.н., доцент, sukhininaa@ksma.ru

Онбыш Татьяна Евгеньевна,
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.ф.н., доцент, te_onbysh@mail.ru

Норматова Шахноза Анваровна,
Central Asian Medical University, PhD, доцент, shahnozaid@mail.ru

Ботиров Муроджон Тургунбоевич,
Central Asian Medical University, PhD, доцент, arsif@mail.ru

Сухинин Андрей Анатольевич, Онбыш Татьяна Евгеньевна, Норматова Шахноза Анваровна, & Ботиров Муроджон Тургунбоевич. (2022). ФРАНЦУЗСКИЙ ПАРАДОКС: ДА? НЕТ? МОЖЕТ БЫТЬ? (Предварительный обзор по данным зарубежной печати). Acta CAMU, 1(ISSN: 2181-4155), 22–36. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7575775>

Аннотация. Под французским парадоксом (ФП) понимают низкие показатели сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от ССЗ во Франции, регистрируемые несмотря на высокое потребление французами насыщенных жиров. Эффект ФП связывают прежде всего с умеренным потреблением красного вина. Считается, что антиокислительный и антирадикальный, гипохолестеринемический, антитромботический эффекты обеспечивают этиловый спирт, полифенолы и другие минорные компоненты вина. Однако существуют исследования, оспаривающие эффекты ФП. Для использования ФП в качестве элемента терапии необходимо дать ответы на следующие вопросы: существует ли ФП вообще? Что является действующим фактором/факторами отмечаемого при ФП эффекта? Возможно ли перенос культуры употребления вина, характерный для юга Франции в другие регионы и для каких социальных групп этот режим питания применим.

Ключевые слова: французский парадокс, красное вино, биоактивность, умеренное потребление вина.

Abstract. The French paradox (FP) is understood as the low rates of cardiovascular diseases and mortality from CVD in France, recorded despite the high consumption of saturated fats by the French. The effect of FP is associated first of all with moderate consumption of red wine. It is believed that the antioxidant and antiradical, hypocholesterolemic, antithrombotic effects are provided by ethyl alcohol, polyphenols and other minor components of wine. However, there are researches challenging the effects of FP. To use FP as an element of therapy, it is necessary to answer the following questions: does FP exist at all? What is the active factor/factors of the effect observed in FP? Is it possible to transfer the culture of wine consumption characteristic of the south of France to other regions and for which social groups this diet is applicable?

Keywords: French paradox, red wine, bioactivity, moderate wine consumption.

Annotatsiya. Frantsuz paradoksi (FP) Frantsiyada to'yingan yog'larning yuqori iste'mol qilinishiga qaramay, Frantsiyada yurak-qon tomir kasalliklari va yurak-qon tomir kasalliklaridan o'limning past ko'rsatkichlariga ishora qiladi. FP ning ta'siri birinchi navbatda qizil sharobni

o'rtacha iste'mol qilish bilan bog'liq. Etil spirti, polifenollar va sharobning boshqa kichik komponentlari antioksidant va antiradikal, hipokolesterolemik, antitrombotik ta'sir ko'rsatadi, deb ishoniladi. Biroq, AF ta'sirini inkor etadigan tadqiqotlar mavjud. AFni terapiya elementi sifatida ishlatish uchun quyidagi savollarga javob berish kerak: AF umuman mavjudmi? AFda kuzatilgan ta'sirning faol omili/omillari nima? Frantsiya janubiga xos bo'lgan sharob ichish madaniyatini boshqa mintaqalarga o'tkazish mumkinmi va bu parhez qaysi ijtimoiy guruhlar uchun qo'llaniladi.

Kalit so'zlar: frantsuz paradoksu, qizil sharob, bioaktivlik, o'rtacha vino iste'moli.

Введение. В истории человечества использование алкогольных напитков занимает особое место. Производство и потребление их является отражением религиозных, культурных и исторически сложившихся, особенностей (традиций) народов различных стран [1]. Родившись, вероятно, около 10000 лет назад на Ближнем Востоке, около 6000 лет до н.э. виноделие начало активно развиваться в районах Закавказья, Восточной Анатолии и Месопотамии и распространилось на ранние средиземноморские цивилизации.

Вино стало не только компонентом рациона раннего человечества. Наряду с хлебом, оно являлось продуктом, которому многие религии придавали сакральный характер. Использование вина в медицине восходит к временам древнеегипетской медицины, античными греками вино широко использовалось для профилактики и ухода, римляне применяли его для обезболивания. Производство вина было существенным фактором в развитии сельского хозяйства [2], торговля вином связывала регионы, организуя и улучшая социальное взаимодействие народов. И конечно вино использовалось людьми для развлечения и личного употребления [3].

Наука XIX века, ставшая началом современной энологии [4], подготовила теоретическую базу превращения винограда в алкогольные напитки [4], а также теорию и практику хранения и транспортировки вин [4, 5]. В период с середины XIX века до начала первой мировой войны произошло становление классической винодельческой промышленности [6]. Сегодня производство и потребление вина — это глобальное предприятие, не ограниченное выращиванием виноградных лоз [1] а включающее коммерческую, культурную, научную и преподавательскую составляющие [7]. Виноградарство и виноделие распространены по всему земному шару. К 2015 году производство вина составило порядка 267 миллионов гектолитров, в десятку крупнейших стран-производителей вина входят Италия, Франция, Испания, США, Австралия, Китай, Южная Африка, Чили, Аргентина и Германия. При этом в десятку стран-потребителей вина вошли США, Франция, Италия, Германия, Китай, Великобритания, Испания, Аргентина, Россия и Австралия [8].

Нужно отметить, что медицинский интерес к вину как к терапевтическому средству уменьшался с конца XIX века. Однако в течение последних десятилетий, интерес медиков к вину снова возрос. Основой этого послужил ряд исследований, свидетельствующих о положительном влиянии умеренного потребления красного вина на сердечно-сосудистую смертность. Впервые это явление было описано Сэмюэлем Блэком в 1819 году [9]. Современный этап исследования полезных эффектов употребления вина восходит к 70-м годам XX века, когда журнал Lancet опубликовал статью St. Leger et al. (1979), в которой была показана сильная и высокоспецифичная отрицательная связь между умеренным потреблением красного вина и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В 1986 году Friedman и Kimball сообщили о U-образной кривой зависимости между потреблением алкоголя и ИБС у заядлых курильщиков и некурящих мужчин [11]. Эпидемиологические исследования как в странах Средиземноморья в 1991-1992 гг. подтвердили гипотезу об отрицательной корреляции между умеренным потреблением красного сухого вина и ишемической болезнью сердца (ИБС) [12, 13]. Данные о низком уровне ССЗ, связанном с умеренным потреблением вина и других алкогольных напитков подтвердились и в более поздних исследованиях [14, 15, 16]. Наиболее часто подобный эффект упоминается в связи с т.н. французским парадоксом [17].

ФРАНЦУЗСКИЙ ПАРАДОКС: ДА!

Под французским парадоксом (ФП) принято понимать неожиданно низкие показатели сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от ССЗ во Франции, регистрируемые несмотря на высокое потребление французами насыщенных жиров [18]. Словосочетание «Французский парадокс» («French paradox») вошло в научную терминологию после публикации в журнале «Lancet» статьи Renaud и de Lorgeril (1992) [19], в которой авторы, основываясь на результатах проекта MONICA (система мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний), указали на наличие связи между уровнем потребления насыщенных жиров и высокой смертностью ИБС. При этом они отметили парадоксальную ситуацию во Франции: высокое потребление насыщенных жиров, привычка к курению и недостаток физических упражнений у жителей юга страны сопровождались меньшей частотой инфаркта миокарда (примерно на 40% по сравнению с другими европейскими странами) и более низкой смертностью от ИБС.

Считается, что потребление алкоголя во Франции, на 25% превышающее этот показатель в других странах ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития), в 2015 году привело к 2,3 миллионам смертей, вызванных раком, аритмиями, внезапной сердечной смертью, алкогольной кардиомиопатией и гипертонией, а также болезнями печени [20]. Снижение риска развития ИБС и смерти по этой причине у жителей юга Франции обеспечивает общее снижение риска смертности даже на фоне увеличения смертности от других причин [21].

В целом, французская гастрономия включает более чем четыре сотни сыров, закуски, майонез, масло, фуа-гра и т.д., она богата насыщенными жирными кислотами и не сильно отличается от американской или британской. Низкий показатель смертности был ниже в Тулузе, где наблюдается потребление красного вина, по сравнению с Лиллем, где любимым напитком является пиво [22]. На основании этого, авторы отдали основную роль относительно высокому потреблению красного вина, связанном с приёмом пищи: французы потребляют 89 литров напитка в год против 7,7 у британцев и являются одними из крупнейших потребителями вина в мире [23]. Было предположено, что потребление вина на уровне, принятом во Франции (20-30 г/сут. алкоголя) может снизить риск развития ИБС как минимум на 40%. Рекомендации к употреблению вина для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы противоречили принятым тогда установкам [24], поэтому они активно обсуждались как врачами, так и учеными.

На основе наблюдаемой взаимосвязи между умеренным потреблением алкоголя и снижением риска ИБС было высказано предположение, что высокое потребление красного вина может быть основной причиной ФП [25]. Умеренное употребление алкоголя с целью снижения сердечно-сосудистого риска было включено в число факторов здорового образа жизни для первичной профилактики ИБС и сердечной недостаточности [26].

Современные исследования подтверждают благоприятное влияние умеренного потребления красных сухих вин на здоровье человека [15, 26, 27, 28, 29], особенно при профилактике сердечно-сосудистых болезней [30, 31]. Подтверждением кардиопротекторного действия вина при ИБС являются результаты исследования GISSI (Итальянская группа по борьбе с инфарктом миокарда) [32], показавшего, что потребление вина в количестве менее 0,5 л/сут. связано со значительным снижением риска сердечно-сосудистых событий. Данные о снижении риска развития инфаркта миокарда у китайских мужчин при умеренном потреблении вина [33], являются предпосылкой для использования энотерапии в странах со слаборазвитой культурой употребления вина.

Важным становится определение оптимальной дозы употребления вина для достижения эффекта ФП. Renaud и de Lorgeril (1992) [19] предположили, что потребление 20-30 г/сут. алкоголя (150-240 мл сухого вина с содержанием этилового алкоголя 12,5% может снизить риск развития ИБС как минимум на 40%. Эти данные были подтверждены в работе Costanzo (2011), в которой максимальный эффект в U-образной кривой зависимости между потреблением алкоголя и ИБС наблюдался при потреблении 21 г алкоголя в день в виде вина

[34]. Примерно такого же мнения придерживается J.P.Rifler (2018), описывая идеальную суточную дозу как два-три стандартных бокала вина в день [35].

Ряд эпидемиологических исследований и мета-анализов подтвердили вывод, что употребление вина в объеме одной стандартной дозы в день является привычкой, связанной с благоприятным действием на сердечно-сосудистую систему [36, 37]. Мета-анализ Yusuf et al. (2004) [38] показал, что потребление двух стандартных доз алкоголя в сутки является фактором защиты сердечно-сосудистой системы, таким же, как снижение уровня ЛПНП, отказ от курения, потребление фруктов и овощей и физическая активность. Таким образом величину 150-240 мл стандартного сухого вина с содержанием этилового алкоголя 12,5% можно признать рекомендуемой для регулярного употребления.

Дискуссионным является мнение об уровне недельного потребления вина, которое можно назвать умеренным и полезным для профилактики ССЗ. Дневное и недельное количество алкоголя, приводящее к минимальному риску алкогольной смертности, а также пороговые значения безопасного употребления алкоголя, различаются от исследования к исследованию, и это различие может быть связано с различиями между странами в отношении типа потребляемых напитков. С. Krittanawong et al. (2016) определяют его как 1-4 стандартных дозы в неделю, указывая, что при более интенсивном ежедневном или еженедельном потреблении алкоголя во всех видах напитков наблюдался более высокий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет стандартную дозу как 10 г этанола, рекомендуя употреблять не более двух стандартных напитков в день (примерно 200 мл вина), и, по крайней мере, два дня не употреблять алкоголь совсем [40].

Теория U-образной взаимосвязи между потреблением алкогольных напитков и возникновением сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертностью, выдвинутая Friedman и Kimball [41], была подтверждена в многочисленных исследованиях, предупреждающим о повышении риска при чрезмерном потреблении алкоголя [14, 15, 16, 34, 39, 42]. U-образная форма сохранялась при нивелировании влияния других факторов риска, таких как курение и ожирение, более высокая распространенность заболевания на исходном уровне [43].

Важным фактором ФП является характер и способ употребления алкоголя, определяющим благотворное влияние вина на здоровье человека [34, 44]. С более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин связано потребление вина в количестве от легкого до умеренного [45], «запойное» употребление алкоголя имеет вредные последствия [46, 47]. Mukamal et al. (2003) рекомендовали регулярный ежедневный умеренный приём алкоголя в указанных выше дозах, в этом случае обследованные мужчины имели более низкий риск сердечного приступа, чем у тех, кто пил один или два раза в неделю [48].

Важным является вопрос: должен ли алкоголь приниматься вместе с пищей или такое употребление не является существенно важным. В близкой к южно-французской средиземноморской популяции с высокой вариабельностью потребления вина и контролем за диетой и другими переменными образа жизни Fernandez-Jarne et al. (2003) обнаружили, что общее потребление алкоголя являлось защитным фактором независимо от потребления вина во время еды [49]. Подобные выводы встречаются у Ndlovu (2019), который указал, что среди умеренно пьющих мужчин, как употребляющих вино во время еды, так и для тех, кто пил вне приема пищи, вероятность сердечного приступа была на 30-35% ниже, чем у непьющих [50].

ФРАНЦУЗСКИЙ ПАРАДОКС: ПОЧЕМУ?

Что же является причиной Французского парадокса? Тридцатилетний срок признания научным сообществом существования этого феномена не привел к установлению причинно-следственных связей, объясняющих согласованность умеренного употребления красного вина со снижением ССЗ, хотя и был выдвинут ряд достаточно последовательных гипотез [51].

Антирадикальные и антиоксидантные свойства. Ферментация виноградного сока приводит к образованию водного комплекса биологически активных соединений. В этом

комплексе можно выделить две составляющие, которые могут быть ключевыми факторами, объясняющими биологически активные антиоксидантные, противовоспалительные, цитопротекторные свойства красного вина: собственно этанол и группу веществ полифенольной природы, на основе действия которых основано большинство гипотез [52]. Одна из самых популярных гипотез эффекта ФП строит объяснение благоприятного кардиопротекторного эффекта на антирадикальных и антиоксидантных свойствах красного вина [53, 54], обеспеченного действием природных фенолов [55, 56].

Окислительный стресс вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к развитию атеросклероза [57], а полифенолы-антиоксиданты ингибируют окисление липопротеинов низкой плотности [58], что в конечном счёте приводит к улучшению функции эндотелия [59]. Исследования убедительно подтвердили эту точку зрения, особенно специфичную для умеренного потребления красного вина [14]. Известно, что традиционные красные вина содержат большое количество природных фенолов флавоноидной и нефлавоноидной природы [14, 46, 60], витаминов и пр. [61]. Результаты исследований Chiva-Blanch, Arranz, Lamuela-Raventos и Estruch (2012) [62] подтверждают влияние полифенольной фракции красного вина в обеспечении эффекта, препятствующего развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому возрастание интереса к кардиозащитному эффекту природных полифенолов красного вина, таких как ресвератрол, кверцетин и другие стало закономерным из-за их антиоксидантных свойств [63, 64].

Современные данные указывают на то, что большая часть флавоноидов [65] и нефлавоноидных компонентов (ресвератрол), способных оказывать кардиопревентивный и гемопротективный эффект, к сожалению имеют малую биодоступность [65, 66]. Имеются данные, что употребление вина «по-французски» оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистый и метаболический статус в основном за счёт содержащегося в нем алкоголя [31, 67, 68, 69].

В дополнение к полифенолам, недавно были обнаружены некоторые метаболиты, выделяемые винными дрожжами и молочнокислыми бактериями во время виноделия, как соединения, которые могут положительно влиять на здоровье человека [70; 71]. Антиоксидантные свойства вин приписываются штаммам *Oenococcus oeni* [72], в то время как для штаммов винных молочнокислых бактерий характерными были иммуномодулирующие свойства [73].

Гипохолестеринемический эффект. Известно, что мелатонин, а также обнаруженные в вине фитостеролы В-ситостерин, стигмастерол и кампестерол являются эффективными гипохолестеринемическими агентами и играют важную роль в борьбе с дислипидемиями [74]. Красное вино приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови за счет уменьшения его всасывания и уменьшения доставки в печень [75].

Гемостатический механизм. Еще Renaud, S.; de Lorgeril (1992) предположили, что, умеренное употребление алкоголя предотвращает ИБС не только за счет воздействия на атеросклероз, а за счет механизма, связанного с агрегацией тромбоцитов, которая значительно подавляется алкоголем при уровнях потребления, связанных со снижением риска ИБС [19]. Последующие многочисленные исследования подтвердили, что полифенолы красного вина ингибируют агрегацию тромбоцитов [46], способствует фибринолизу [76] и уменьшает системное воспаление [46, 77].

Роль обеих биологически активных составляющих вина подтверждена исследованиями, хотя окончательного понимания проблемы нет. Высока вероятность того, что эффекты ФП обусловлены микроэлементами вина или синергетическим эффектом всех составляющих – т.н. винной матрицей [17].

ФРАНЦУЗСКИЙ ПАРАДОКС: НЕТ!

Французский парадокс с самого начала своего существования подвергался серьёзной критике [78]. Исследования, направленные на опровержение теории, основаны, в частности, на ошибочности методик исследования [51]. Уже в 1996 г. было показано, что в анализе Renaud, S. и de Lorgeril (1992) [19] не учитывались указанные выше дополнительные факторы

(характер употребления алкоголя, особенности образа жизни, рацион питания, поведение человека), которые могли привести к полученной авторами корреляции [79]. Jackson et al. (2005) в редакционной статье в *Lancet*, предупреждали, что влияние алкоголя в низких или умеренных дозах на смертность и сердечно-сосудистый риск может быть объяснен неадекватным отбором контрольных групп и смешивающими факторами, которые не контролировались в референтных группах [80].

При использовании новых методов рандомизации, группирования когортных исследований и метаанализов, было показано, что защитный эффект алкоголя на смертность и сердечно-сосудистый риск хотя и наблюдался, но был ниже, чем ожидалось [81-83]. Так, данные исследования, сравнивающие пьющих с теми, кто никогда не употреблял алкоголь на регулярной основе, после поправки на возраст, индекс массы тела, социально-экономический уровень, образование, этническую принадлежность, семейное положение и привычки курить показали, что защитный эффект алкоголя на общую смертность ограничен только женщинами старше 65 лет, потребляющих менее 10 стандартных доз алкоголя в неделю [82]. А метаанализ исследований, в которых участвовали бывшие или периодически употребляющие алкоголь, не показал различий в риске смертности и развития ИБС среди воздерживающихся и тех, кто употреблял алкоголь в малых или умеренных количествах [84]. Для справедливости, нужно упомянуть, что этот анализ проводился на данных из США, Австралии и Канады.

Выдвигалась теория «недооценки смертности от ИБС», согласно которой не все смерти, вызванные ИБС во Франции, были классифицированы как таковые. Однако после соответствующих исправлений Франция по-прежнему осталась страной с низким риском развития ИБС [85]. Другим объяснением эффекта французского парадокса является систематическая ошибка включения слабых и больных пожилых людей, прекративших употребление алкоголя из-за плохого самочувствия, в группу непьющих, поскольку это искусственно увеличивало риск сердечно-сосудистых событий и смертности среди непьющих по сравнению с умеренно пьющими [93].

Согласно теории «временной задержки», выдвинутой Law и Wald (1999), развитие ишемической болезни сердца занимает более десяти лет, поэтому низкий уровень смертности от ИБС во Франции в конце 1980-х годов объяснялся временным лагом между увеличением потребления животного жира и концентрацией холестерина в сыворотке крови и, как следствие, увеличением смертности от болезней сердца [86] по типу описанного временного лага между курением и раком легких [87]. Гипотеза не получила признания, поскольку она опиралась на небольшое число факторов риска коронарных заболеваний и игнорировала многие факторы, которые могли бы сыграть решающую роль.

Однако окончательный методологический парадокс ФП заключается в том, что единственное средство получения неоспоримых доказательств гипотезы, а именно крупное слепое рандомизированное клиническое исследование [66], считается неэтичным и, вероятно, никогда не будет проведено [78].

Аксиомой является то, что вредные последствия для здоровья увеличиваются с количеством употребляемого алкоголя. Потребление алкоголя более 20 г этанола в день у женщин и более 40 г у мужчин несомненно связано с более высоким риском смертности разных причин (39%-126%) [39, 88]. Поэтому важным аспектом, не позволяющим уверенно говорить об использовании алкоголя для профилактики ССЗ и общей смертности, является то, что говорить об использовании алкоголя именно в рекомендуемых дозах нельзя. Так, в Испании, текущее среднее потребление для женщин (2-3 стандартных доз/день) и мужчин (4-5 стандартных доз/день) превосходит все страны и далеко от того, чтобы считаться здоровым [89]. Подобное обильное употребление алкоголя может иметь неблагоприятные последствия для здоровья, а злоупотребление алкоголем является ведущим фактором риска смерти и инвалидности [49].

Необходимо понимать, что употребление алкоголя становится причиной негативных последствий для здоровья, особенно у беременных женщин, пациентов с различными заболеваниями, на фоне приема определенных лекарств, а также у детей и подростков [90, 91].

К сожалению, тенденция к омоложению алкогольного дебюта существует: 62% испанских учащихся в возрасте 14÷18 лет употребляли алкоголь как минимум раз в месяц [92], и в Испании наблюдается тенденция начинать пить в более молодом возрасте и потреблять большее количество алкоголя [93]. Авторы предлагают ориентировать государственную политику на поддержку и осуществление мер, прекратить пропаганду умеренного употребления алкоголя как варианта здорового образа жизни [89].

Ряд болезней причинно связаны с алкоголем и не существовали бы, если бы алкоголь не существовал в нашей жизни: алкогольные заболевания печени, нервные расстройства, связанные с употреблением алкоголя, алкогольный панкреатит [94]. Более того, была обнаружена прямая связь между потреблением алкоголя и толщиной интимы сонных артерий у финских молодых людей [95], а также между потреблением алкоголя и кальцификацией коронарных артерий у молодых американских чернокожих мужчин, что свидетельствует о том, что алкоголь может оказывать проатерогенное, а не защитное действие [96]. Об особенностях этнической принадлежности необходимо помнить исследователям ФП в эпоху глобальной миграции.

Опьянение традиционно является основным фактором неблагоприятных событий таких как автомобильные аварии и насилие в семье, и то, и другое является серьезной проблемой для общественного здравоохранения [97].

Необходимо отметить, что даже сам термин «французский парадокс» вызывает споры, поскольку явления, аналогичные ФП, наблюдаются и в других странах, таких как Греция, Испания и Италия, где встречаются классические факторы риска развития ИБС, в том числе потребление пищи, богатой насыщенными жирами, но отмечается более низкий, чем в странах Северной Европы, уровень смертности от ИБС [98].

ФРАНЦУЗСКИЙ ПАРАДОКС: ЧТО ДАЛЬШЕ?

Несмотря на то, что пагубные риски увеличения глобального бремени заболеваний из-за употребления вина существуют и могут перевешивать преимущества его употребления [99], алкоголь, как часть культуры, по-прежнему будет и дальше присутствовать в нашем обществе, а употребление его с высокой вероятностью будет расти [94], особенно в странах с высоким социально-экономическим статусом [90].

Французский парадокс остается актуальной нерешенной загадкой и предметом дискуссий и споров [50, 78]. Остаются открытыми вопросы о том, что является главным фактором эффекта ФП, применимы ли полученные результаты к другим демографическим группам населения, а также социальным группам с отличными от французскими социально-экономическими факторами и условиями жизни и могут ли рекомендации, полученные в результате таких исследований, быть применены в других странах [99]. Неясно, оказывают ли «рекомендуемые схемы питания» или отдельные продукты одинаковое влияние на социально и культурно различные группы населения по всему миру и в отдельных странах.

В контексте, сочетающем в себе культурные и религиозные убеждения, экономические проблемы, проблемы со здоровьем, вопросы профилактики болезней, связанных с алкоголем, с мнением о его благотворном воздействии на здоровье, важно обеспечить научное обоснование умеренного потребления вина для разработки эффективной политики использования эффекта ФП в стратегии общественного здравоохранения [58]. Решение этих вопросов должно быть основано на длительных исследованиях в разных странах, охватывающих различные демографические группы населения с учетом всех сопутствующих факторов, включая образ жизни, метагеномику и т.д.

Таким образом, перед медицинским сообществом стоит непростая задача - отделить факты от противоречий и заблуждений относительно французского стиля потребления алкоголя [50]. Постулируемый статус вина, особенно красного, как особо полезного напитка сродни многим ситуациям в клинической медицине, в которых врач должен действовать при наличии неполных и часто противоречивых доказательств. Учитывая вышеупомянутые ограничения и методологические несоответствия, присутствующие в наблюдательных и

эпидемиологических исследованиях, следует проявлять осторожность при предоставлении общих рекомендаций общественности [14].

Таким образом, для использования в будущем эффектов ФП необходимо дать ответы на следующие вопросы:

- 1) Существует ли ФП вообще?
- 2) Что является действующим фактором/факторами отмечаемого при ФП эффекта?
- 3) Возможно ли перенос культуры употребления вина, характерный для юга Франции в другие регионы и для каких социальных групп этот режим питания применим?

Таким образом, разгадка ФП - вопрос завтрашнего дня, и от решения этой проблемы будет зависеть перспективы тиражирования феномена в других странах, с возможностью региональных изменений, сохраняющих терапевтическую направленность феномена. А пока мы ждем безусловных доказательств, подтверждающих эффективность французского парадокса, мы можем выпить бокал вина во время еды и заявить, что, согласно современному уровню науки, это самый приятный борьбы с ИБС!

Литература

1. Haseeb S, Alexander B, Santi RL, Liprandi AS, Baranchuk A. What's in wine? A clinician's perspective. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Feb;29(2):97-106. doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.010. Epub 2018 Jun 26. PMID: 30104174.
2. Buja LM. The history, science, and art of wine and the case for health benefits: perspectives of an oenophilic cardiovascular pathologist. *Cardiovasc Pathol.* 2022 Sep-Oct;60:107446. doi: 10.1016/j.carpath.2022.107446. Epub 2022 May 30. PMID: 35654336.
3. Phillips R. *Alcohol: A History.* Chapel Hill, NC: UNC Press Books; 2014, 384 pp.
4. Berche P. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Oct;18 Suppl 5:1-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03945.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22882766.
5. Buja LM. The cell theory and cellular pathology: Discovery, refinements and applications fundamental to advances in biology and medicine. *Exp Mol Pathol.* 2021 Aug;121:104660. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104660. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116021.
6. Simpson J. *Creating Wine. The Emergence of a World Industry, 1840-1914.* Princeton: Princeton University Press; 2011. p. 318.
7. Dalton D.R. *The Chemistry of Wine: From Blossom to Beverage and Beyond.* Oxford: Oxford University Press; 2017. https://ebook-hunter.org/the-chemistry-of-wine-from-blossom-to-beverage-and-beyond-by-david-r-dalton_5a05e17c24968d012480fa6c/
8. International Organization of Vine and Wine (OIV) State of the World Wine Sector <https://www.oiv.int/public/medias/8778/eng-state-of-the-world-vine-and-wine-sector-april-2022-v6.pdf>.
9. Bagetta D., Maruca A., Lupia A., Mesiti F., Catalano R., Romeo I. et al. Mediterranean products as promising source of multi-target agents in the treatment of metabolic syndrome. *Eur J Med Chem.* 2020 Jan 15;186:111903. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111903. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31787360.
10. St Leger A.S., Cochrane A.L., Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet.* 1979 May 12;1(8124):1017-20. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92765-x. PMID: 86728.
11. Friedman L.A., Kimball A.W. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986;124(3):481-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a11441.
12. Rimm E.B., Giovannucci E.L., Willett W.C., Colditz G.A., Ascherio A., Rosner B. et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991 Aug 24;338(8765):464-8. doi: 10.1016/0140-6736(91)90542-w. PMID: 1678444.
13. Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol.* 1992 Feb;21(1):74-81. doi: 10.1093/ije/21.1.74. PMID: 1544762.

14. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2017 Oct 10;136(15):1434-1448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030387.
15. Golan R., Gepner Y., Shai I. Wine and health-new evidence. *Eur J Clin Nutr* 2019;72(1):55–9 Suppl. doi: 10.1038/s41430-018-0309-5.
16. Castaldo L., Narváez A., Izzo L., Graziani G., Gaspari A., Minno G.D. et al. Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules*. 2019 Oct 8;24(19):3626. doi: 10.3390/molecules24193626. PMID: 31597344; PMCID: PMC6804046.
17. Schlienger J.-L. Petite histoire médicale du vin. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Volume 14, Issue 4, June 2020, Pages 362-369
18. Petyaev IM, Bashmakov YK. Could cheese be the missing piece in the French paradox puzzle? *Med Hypotheses*. 2012 Dec;79(6):746-9. doi: 10.1016/j.mehy.2012.08.018. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22981595.
19. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992 Jun 20;339(8808):1523-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)91277-f. PMID: 1351198.
20. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1659-1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):e1. PMID: 27733284; PMCID: PMC5388856.
21. Boffetta P., Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology*. 1990 Sep;1(5):342-8. doi: 10.1097/00001648-199009000-00003. PMID: 2078609.
22. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D., Rajakangas A.M., Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):583-612. doi: 10.1161/01.cir.90.1.583. PMID: 8026046.
23. World Advertising Research Center (Warc). WARC World Drink Trends 2005. Washington D.C., United States of America: World Advertising Research Center (Warc), 2005.
24. Criqui M.H., Ringel B.L. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet*. 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1719-23. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92883-5. PMID: 7996999.
25. Lippi G., Franchini M., Favaloro E.J., Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox". *Semin Thromb Hemost*. 2010 Feb;36(1):59-70. doi: 10.1055/s-0030-1248725. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20391297.
26. Djoussé L., Driver J.A., Gaziano J.M. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):394-400. doi: 10.1001/jama.2009.1062. PMID: 19622818; PMCID: PMC2742484.
27. Snopek L., Mlcek J., Sochorova L., Baron M., Hlavacova I., Jurikova T. et al. Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection. *Molecules*. 2018 Jul 11;23(7):1684. doi: 10.3390/molecules23071684. PMID: 29997312; PMCID: PMC6099584.
28. Wurz D.A. Wine and health: a review of its benefits to human health. *Bio web conf*. 2019. V.12. 04001
29. Mortreux M., Riveros D., Bouxsein M.L., Rutkove S.B. A Moderate Daily Dose of Resveratrol Mitigates Muscle Deconditioning in a Martian Gravity Analog. *Front Physiol*. 2019 Jul 18;10:899. doi: 10.3389/fphys.2019.00899. PMID: 31379604; PMCID: PMC6656861.
30. Markoski M.M., Garavaglia J., Oliveira A., Olivaes J., Marcadenti A. Molecular properties of red wine compounds and cardiometabolic benefits. *NutrMetab Insights*. 2016; 9:51–57. doi: 10.4137/NMI.S32909.

31. Iriti M., Varoni E.M. Cardioprotective effects of moderate red wine consumption: polyphenols vs. ethanol. *J Appl Biomed.* 2014; 12: 193– 202. doi: 10.1016/j.jab.2014.09.003.
32. Levantesi G. Marfisi R., Mozaffarian D., Franzosi M.G., Maggioni A., Nicolosi G.L. et al. Wine consumption and risk of cardiovascular events after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Int J Cardiol.* 2013 Mar 10;163(3):282-287. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.053. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21737162.
33. Bazzano L.A., Gu D., Reynolds K., Chen J., Wu X., Chen C.S. et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among Chinese men. *Int J Cardiol.* 2009 Jun 12;135(1):78-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.03.038. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18614248; PMCID: PMC2726155.
34. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B., Iacoviello L., de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2011 Nov;26(11):833-50. doi: 10.1007/s10654-011-9631-0. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22076059.
35. Rifler J.P. Is a Meal without Wine Good for Health? *Diseases.* 2018 Nov 16;6 (4):105. DOI: 10.3390/diseases6040105
36. Fagrell B., De Faire U., Bondy S., Criqui M., Gaziano M., Gronbaek M. et al. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. *J Intern Med.* 1999 Oct;246(4):331-40. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00576.x. PMID: 10583704.
37. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 2000 Oct;95(10):1505-23. doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.951015056.x. PMID: 11070527.
38. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
39. Krittanawong C., Isath A., Rosenson R.S., Khawaja M., Wang Z., Fogg S.E. et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *The American Journal of Medicine.* 2022, Volume 135, Issue 10, Pages 1213-1230.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.021>
40. World Health Organization. (2001). Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care / Thomas F. Babor, John C. Higgins-Biddle. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67210>
41. Friedman L.A., Kimball A.W. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol.* 1986 Sep;124(3):481-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114418. PMID: 3740047.
42. Renaud S.C., Guéguen R., Schenker J., d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology.* 1998 Mar;9(2):184-8. PMID: 9504288.
43. Grønbaek M., Deis A., Sorensen T.I.A., Becker U., Borch-Johnsen K., Miller C., et al. Influence of age, gender, body mass index and smoking on alcohol intake and mortality. *BMJ* 1994;308:302-6.
44. Galinski C.N., Zwicker J.I., Kennedy D.R. Revisiting the mechanistic basis of the French Paradox: Red wine inhibits the activity of protein disulfide isomerase in vitro. *Thromb Res.* 2016 Jan;137:169-173. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.003. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26585763; PMCID: PMC4706467.
45. US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans 2015–2020.* New York, NY: Skyhorse Publishing Inc; 2017
46. Fragopoulou E., Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020 Nov;510:160-169. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.013. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653485.
47. Mukamal K.J., Jensen M.K., Grønbaek M., Stampfer M.J., Manson J.E., Pischon T. et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and

- men. *Circulation*. 2005 Sep 6;112(10):1406-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537704. Epub 2005 Aug 29. PMID: 16129796.
48. Mukamal K.J., Conigrave K.M., Mittleman M.A., Camargo C.A. Jr, Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):109-18. doi: 10.1056/NEJMoa022095. PMID: 12519921.
 49. Fernández-Jarne E., Martínez-Losa E., Serrano-Martínez M., Prado-Santamaría M., Brugarolas-Brufau C., Martínez-González M.A. Type of alcoholic beverage and first acute myocardial infarction: a case-control study in a Mediterranean country. *Clin Cardiol*. 2003 Jul;26(7):313-8. doi: 10.1002/clc.4950260704. PMID: 12862296; PMCID: PMC6654324.
 50. Ndlovu T, van Jaarsveld F, Caleb OJ. French and Mediterranean-style diets: Contradictions, misconceptions and scientific facts-A review. *Food Res Int*. 2019 Feb;116:840-858. doi: 10.1016/j.foodres.2018.09.020. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30717015.
 51. Fragopoulou E., Demopoulos C., Antonopoulou S. Lipid minor constituents in wines. A biochemical approach in the French paradox. *Int J Wine Res* 2009;1:131–43. DOI:10.2147/IJWR.S4587
 52. Brown L., Kroon P.A., Das D.K., Das S., Tosaki A., Chan V. et al. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Sep;33(9):1513-23. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00989.x. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19519720; PMCID: PMC2782726.
 53. Covas M.I., Gambert P., Fitó M., de la Torre R. Wine and oxidative stress: up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. *Atherosclerosis*. 2010 Feb;208(2):297-304. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.031. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19660752.
 54. Silva P., Fernandes E., Carvalho F. Dual effect of red wine on liver redox status: a concise and mechanistic review. *Arch Toxicol*. 2015 Oct;89(10):1681-93. doi: 10.1007/s00204-015-1538-1. Epub 2015 May 31. PMID: 26026610.
 55. Rasines-Perea Z., Teissedre P.L. Grape Polyphenols' Effects in Human Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Molecules*. 2017 Jan 1;22(1):68. doi: 10.3390/molecules22010068. PMID: 28045444; PMCID: PMC6155751.
 56. Latruffe N, Rifler JP. Bioactive polyphenols from grapes and wine emphasized with resveratrol. *Curr Pharm Des*. 2013;19(34):6053-63. doi: 10.2174/1381612811319340002. PMID: 23448444.
 57. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. doi: 10.1038/362801a0. PMID: 8479518.
 58. Amor S., Châlons P., Aires V., Delmas D. Polyphenol Extracts from Red Wine and Grapevine: Potential Effects on Cancers. *Diseases*. 2018 Nov 18;6(4):106. doi: 10.3390/diseases6040106. PMID: 30453669; PMCID: PMC6313659.
 59. Duarte J., Pérez-Palencia R., Vargas F., Ocete M.A., Pérez-Vizcaino F., Zarzuelo A. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2001 May;133(1):117-24. doi: 10.1038/sj.bjp.0704064. PMID: 11325801; PMCID: PMC1572775.
 60. Kris-Etherton P., Eckel R.H., Howard B.V., St Jeor S., Bazzarre T.L. Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1823-5. doi: 10.1161/01.cir.103.13.1823. PMID: 11282918.
 61. Tamura H., Yamagami A., Agric J. Antioxidative Activity of Monoxylated Antocyanins isolated from Muscat Bailey A Grape // *Food Chem*. 1994; 42: 1612–1615.
 62. Chiva-Blanch G., Arranz S., Lamuela-Raventos R.M., Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol*

- Alcohol. 2013 May-Jun;48(3):270-7. doi: 10.1093/alcalc/agt007. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23408240.
63. Fehér J, Lengyel G, Lugasi A. A bor kultúrtörténete, a borterápia elméleti háttere [Cultural history of wine, the theoretical background of wine therapy]. *Orv Hetil.* 2005 Dec 25;146(52):2635-9. Hungarian. PMID: 16468605.
64. Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta.* 2011 Feb 20;412(5-6):410-24. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.034. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21130758.
65. Guilford J.M., Pezzuto J.M. Wine and Health: A Review. *Am J Enol Vitic.* December 2011 62: 471-486; published ahead of print July 26, 2011 ; DOI: 10.5344/ajev.2011.11013.
66. Kloner R.A., Rezkalla S.H. Cardiovascular Involvement in General Medical Conditions. To Drink or Not to Drink? That Is the Question. *Circulation.* 2007; 116: 1306-1317.
67. Ruidavets J.B., Ducimetière P., Evans A., Montaye M., Haas B., Bingham A., et al. Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ.* 2010 Nov 23;341:c6077. doi: 10.1136/bmj.c6077. PMID: 21098615; PMCID: PMC2990863.
68. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren W.M.M. et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) (vol 33, pg 1635, 2012)
69. Mukamal K.J., Tolstrup J.S., Friberg J., Jensen G., Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2005 Sep 20;112(12):1736-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547844. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157768.
70. García-Ruiz A., González de Llano D., Esteban-Fernández A., Requena T., Bartolomé B. et al. Assessment of probiotic properties in lactic acid bacteria isolated from wine. *Food Microbiol.* 2014 Dec;44:220-5. doi: 10.1016/j.fm.2014.06.015. Epub 2014 Jun 26. PMID: 25084666.
71. Fernández-Cruz E., Álvarez-Fernández M.A., Valero E., Troncoso A.M., García-Parrilla M.C. Melatonin and derived l-tryptophan metabolites produced during alcoholic fermentation by different wine yeast strains. *Food Chem.* 2017 Feb 15;217:431-437. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.020. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27664655.
72. Su J., Wang T., Li Y.Y., Li J., Zhang Y., Wang Y. et al. Antioxidant properties of wine lactic acid bacteria: *Oenococcus oeni*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015 Jun;99(12):5189-202. doi: 10.1007/s00253-015-6425-4. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25672845.
73. Foligné B., Dewulf J., Vandekerckove P., Pignède G., Pot B. Probiotic yeasts: anti-inflammatory potential of various non-pathogenic strains in experimental colitis in mice. *World J Gastroenterol.* 2010 May 7;16(17):2134-45. doi: 10.3748/wjg.v16.i17.2134. PMID: 20440854; PMCID: PMC2864839.
74. Ruggiero A., Vitalini S., Burlini N., Bernasconi S., Iriti M. Phytosterols in grapes and wine, and effects of agrochemicals on their levels. *Food Chem.* 2013 Dec 15;141(4):3473-9. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.05.153. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23993509.
75. Tresserra-Rimbau A., Medina-Remón A., Lamuela-Raventós R.M., Bulló M., Salas-Salvadó J., Corella D. et al. PREDIMED Study Investigators. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. *Br J Nutr.* 2015 Apr;113 Suppl 2:S121-30. doi: 10.1017/S0007114514003262. PMID: 26148915.

76. Gorinstein S., Caspi A., Zemser M., Libman I., Goshev I., Trakhtenberg S. Plasma circulating fibrinogen stability and moderate beer consumption. *J Nutr Biochem.* 2003 Dec;14(12):710-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2003.09.002. PMID: 14690763.
77. Teissedre P.-L., Stockley C., Boban M., Gambert P., Alba M. O., Flesh M. et al. The effects of wine consumption on cardiovascular disease and associated risk factors: a narrative review. *OENO One*, 2018, 52, 2, 67-79 DOI: 10.20870/oeno-one.2018.52.1.2129.
78. Lallès J.P. Dairy products and the French paradox: Could alkaline phosphatases play a role? *Med Hypotheses.* 2016 Jul;92:7-11. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.033. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27241245.
79. Rimm E.B., Klatsky A., Grobbee D., Stampfer M.J. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ.* 1996 Mar 23;312(7033):731-6. doi: 10.1136/bmj.312.7033.731. PMID: 8605457; PMCID: PMC2350477.
80. Jackson R., Broad J., Connor J., Wells S. Alcohol and ischaemic heart disease: probably no free lunch. *Lancet.* 2005 Dec 3;366(9501):1911-2. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67770-7. PMID: 16325685.
81. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L., Silverwood R.J., Guo Y., Ye Z. et al. InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014 Jul 10;349:g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164. PMID: 25011450; PMCID: PMC4091648.
82. Knott C.S., Coombs N., Stamatakis E., Biddulph J.P. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ.* 2015 Feb 10;350:h384. doi: 10.1136/bmj.h384. PMID: 25670624; PMCID: PMC4353285.
83. Stockwell T., Zhao J., Panwar S., Roemer A., Naimi T., Chikritzhs T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs.* 2016 Mar;77(2):185-98. doi: 10.15288/jsad.2016.77.185. PMID: 26997174; PMCID: PMC4803651.
84. Fillmore K.M., Stockwell T., Chikritzhs T., Bostrom A., Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol.* 2007 May;17(5 Suppl):S16-23. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.01.005. PMID: 17478320.
85. McMichael J. French wine and death certificates. *Lancet.* 1979 Jun 2;1(8127):1186-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91862-2. PMID: 86901.
86. Law M., Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ.* 1999 May 29;318(7196):1471-6. doi: 10.1136/bmj.318.7196.1471. PMID: 10346778; PMCID: PMC1115846.
87. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981 Jun;66(6):1191-308. PMID: 7017215.
88. Rehm J., Gmel G.E. Sr, Gmel G., Hasan O.S.M., Imtiaz S., Popova S. et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction.* 2017 Jun;112(6):968-1001. doi: 10.1111/add.13757. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28220587; PMCID: PMC5434904.
89. Zuluaga P., Colom J. Is moderate alcohol consumption healthy? The evolution of evidence. *Med Clin (Barc).* 2019 Jun 7;152(11):442-443. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.01.008. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30808503.
90. Jacobsen K.K., Lynge E., Tjønneland A., Vejborg I., von Euler-Chelpin M., Andersen Z.J. Alcohol consumption and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Cancer Causes Control.* 2017 Dec;28(12):1429-1439. doi: 10.1007/s10552-017-0970-3. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965165.
91. Topiwala A., Allan C.L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C. et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline:

- longitudinal cohort study. *BMJ*. 2017 Jun 6;357:j2353. doi: 10.1136/bmj.j2353. PMID: 28588063; PMCID: PMC5460586.
92. Agència de Salut Pública de Catalunya. Sistema d'informació sobre drogodependències a Catalunya. Informe anual 2017. Agència de salut Pública de Catalunya. Sub-direcció General de Drogodependències; 2017 [accessed 26 Nov2018]. Available in: <http://drogues.gencat.cat/web/.content/minisite/drogues/professionals/epidemiologia/docs/SI-DC-Informe-2017-FINAL181022.pdf>
93. Moure-Rodriguez L., Carbia C., Lopez-Caneda E., Corral Varela M., Cadaveira F., Caamaño-Isorna F. Trends in alcohol use among young people according to the pattern of consumption on starting university: A 9-year follow-up study. *PLoS One*. 2018 Apr 9;13(4):e0193741. doi: 10.1371/journal.pone.0193741. PMID: 29630657; PMCID: PMC5890966.
94. Rehm J., Mathers C., Popova S., Thavorncharoensap M., Teerawattananon Y., Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009 Jun 27;373(9682):2223-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7. PMID: 19560604.
95. Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M., Laitinen T., Taittonen L., Loo B.M. et al. Alcohol consumption is directly associated with carotid intima-media thickness in Finnish young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):e93-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.021. Epub 2008 Nov 30. PMID: 19124122.
96. Pletcher M.J., Varosy P., Kiefe C.I., Lewis C.E., Sidney S., Hulley S.B. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol*. 2005 Mar 1;161(5):423-33. doi: 10.1093/aje/kwi062. PMID: 15718478.
97. Foran HM, O'Leary KD. Alcohol and intimate partner violence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2008 Oct;28(7):1222-34. doi: 10.1016/j.cpr.2008.05.001. Epub 2008 May 10. PMID: 18550239.
98. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet*. 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1719-23. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92883-5. PMID: 7996999.
99. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ*. 1996 Mar 23;312(7033):731-6. doi: 10.1136/bmj.312.7033.731. PMID: 8605457; PMCID: PMC2350477.