

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

Систематический обзор исследований по ассоциации потребления алкоголя и длины теломер у людей

Ан.В. Панченко, А.А. Агумава, Л.Е. Павлова, Ал.В. Панченко, М.Ф. Тимина

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Теломеры — сложные нуклеопротеиновые структуры некодирующих терминальных участков линейных хромосом эукариотических клеток в комплексе со специфическими белками. ДНК теломер состоит из большого числа повторов коротких последовательностей (TTAGGG у позвоночных). Теломеры обеспечивают защиту хромосом от их слияния и деградации, ограничивают пролиферативный потенциал клетки, участвуют в расхождении хромосом при делении и т.д. Уменьшение длины теломер является важным фактором, оказывающим значительное влияние на жизнеспособность и функции клетки, старение, приводя к развитию различных заболеваний, в том числе онкологических.

Злоупотребление алкоголем оказывает значительное влияние на состояние здоровья человека. Одним из эффектов на уровне клетки при потреблении этанола человеком может быть изменение длины теломер хромосом.

Проведён систематический анализ исследований о влиянии потребления алкоголя на длину теломер человека. Поиск выполнен в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием комбинаций терминов («Этанол» ИЛИ «Алкоголь») И «Теломера» с ограничением по дате публикации до 01 января 2011 года. Идентифицированы 269 исследований. В соответствии с критериями исключены из анализа 238 работ, 3 публикации исключены из-за недоступности полного текста. Всего для анализа отобраны 28 эпидемиологических и клинических исследований.

Ассоциация потребления алкоголя с укорочением теломер показана в 16 из 28 исследований, анализирующих различные популяции и когорты, включая лиц со злоупотреблением алкоголем, алкогольной зависимостью и некоторыми генетическими вариантами ферментов метаболизма алкоголя. В 12 исследованиях потребление алкоголя не было ассоциировано с изменением длины теломер.

Проведённый анализ позволяет сделать вывод о неоднозначности результатов и о необходимости дополнительного изучения вопроса о влиянии алкоголя на длину теломер у людей с применением современных методов её определения.

Ключевые слова: теломеры; теломераза; этанол; алкогольная зависимость; методы; окислительный стресс.

Как цитировать:

Панченко Ан.В., Агумава А.А., Павлова Л.Е., Панченко Ал.В., Тимина М.Ф. Систематический обзор исследований по ассоциации потребления алкоголя и длины теломер у людей // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 831–854. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

Association of alcohol consumption with telomere length in humans: a systematic review

Andrey V. Panchenko, Aslan A. Agumava, Laura E. Pavlova, Alla V. Panchenko, Maria F. Timina

Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation

ABSTRACT

Telomeres are complex nucleoprotein structures with specific proteins of noncoding terminal regions of linear chromosomes of eukaryotic cells. Telomere DNA consists of a large number of short sequence repeats (TTAGGG in vertebrates). Telomeres protect chromosomes from their fusion and degradation, limit the proliferative potential of the cell, participate in the segregation of chromosomes during cell division, etc. Reduction of telomeres length is an important factor with significant impact on cell viability and function, aging, and leads to the development of various diseases including cancer.

Alcohol abuse has a significant impact on a person's health. Ethanol consumption by a human potentially affects the length of chromosome telomeres on the cellular level.

Current review represents systematic analysis of studies on the effect of alcohol consumption on telomere length in humans. PubMed and eLIBRARY.RU databases were explored for the combinations of the terms ("Ethanol" OR "Alcohol") AND "Telomer" with a limitation on the publication date until 01 January 2011. The search resulted in 269 studies. In accordance with the preset criteria, total 238 studies were excluded from the analysis, and 3 publications were excluded due to unavailability of full text. A total of 28 epidemiological and clinical studies were included for this study review.

The association of alcohol consumption with shortening of telomeres was reported in 16 of the studies conducted with various populations and cohorts including individuals with alcohol abuse, alcohol dependence, and some genetic variants of alcohol metabolism enzymes. 12 studies reported alcohol consumption was not associated with change in telomere length.

The analysis of reviewed studies allows to conclude that they are ambiguous and that there is further urgency to study the effect of alcohol on telomere length by engaging modern methods for its determination.

Key words: telomere; telomerase; ethanol; alcohol; oxidative stress.

To cite this article:

Panchenko AnV, Agumava AA, Pavlova LE, Panchenko AlV, Timina MF. Association of alcohol consumption with telomere length in humans: a systematic review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):831–854. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

Received: 26.07.2022

Accepted: 25.11.2022

Published online: 28.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Теломеры представляют собой сложные нуклеопротеиновые структуры, которые включают терминальные участки линейных хромосом эукариотических клеток в комплексе со специфическими белками. ДНК теломер состоит из большого числа повторов коротких последовательностей (TTAGGG у позвоночных). Теломерные участки ДНК не кодируют белки, а важнейшими функциями теломер считаются защита хромосом от их слияния и дегенерации, т.е. поддержание общей геномной устойчивости, а также ограничение пролиферативного потенциала клетки, участие в расхождении хромосом при делении клетки, защита кодирующих участков ДНК от концевой недорепликации и т.д. [1–3]. Генетические нарушения в теломерах приводят к ряду наследственных заболеваний [3].

Одной из проблем биологии клетки является уменьшение длины теломер, в частности в процессе клеточного деления, в сочетании с проблемами репарации. Установлена обратная связь длины теломер со старением (теломерная теория старения), канцерогенезом и увеличением риска развития многих болезней, в том числе и сердечно-сосудистой системы [2, 4, 5]. Однако не все исследования подтверждают корреляцию длины теломер с риском развития различных заболеваний и продолжительностью жизни [4, 6].

По данным одного из крупнейших исследований [7], алкоголь в 2016 году во всем мире был седьмым фактором, оказывающим значительное влияние на смертность, инвалидность и плохое состояние здоровья по показателю DALY (годы жизни с поправкой на инвалидность). Причём снижение риска вреда для здоровья (в частности, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет у женщин) при низком уровне потребления алкоголя перевешивается повышенным риском прочего вреда для здоровья, включая онкологический риск. Эффекты этанола в отношении риска смерти и развития некоторых заболеваний зависят от потребляемой дозы и являются гормезисными [8]. Описание механизмов биологического действия этанола выходит за рамки данной статьи, однако следует сказать, что они разнообразны, определяются его мембранотропностью, дозой, метаболизмом и другими факторами. Одним из эффектов потребления этанола человеком на уровне клетки может быть изменение длины теломер её хромосом [9], что и будет рассмотрено ниже.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР КЛЕТКИ, И ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА

Длина теломер в клетках зависит от ряда факторов [10]. Одним из них является специальный рибонуклеопротеиновый фермент — теломераза. Присоединяясь к концу

теломеры посредством реакции обратной транскрипции молекулы РНК, являющейся частью теломеразы, фермент удлиняет G-богатую цепь теломерной ДНК, которая соответствует 3'-концевой области ДНК. Далее C-богатая цепь, соответствующая 5'-концу ДНК, синтезируется на полученной матрице уже в обычной реакции репликации ДНК [10]. Однако активность теломеразы высока в пролиферирующих клетках и практически отсутствует в соматических, что ведёт к укорочению теломер в процессе предшествовавших делений клетки в сочетании с проблемами репарации повреждённых концевых фрагментов ДНК хромосом [10]. Теломераза рассматривается как ключевой фактор, вовлечённый в молекулярный патогенез развития неалкогольной жировой дистрофии печени, цирроза и ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы [11]. На культуре клеток гепатоцитов человека LO₂ было показано [12], что воздействие этанолом приводит к значительному снижению уровня экспрессии белка TERT — обратной транскриптазы, входящей в состав теломеразы, а также значительно увеличивает уровень повреждения ДНК по маркеру γ -H2AX. В другом исследовании [13] воздействие этанолом в течение недели на иммортализованные и первичные культуры фибробластов кожи человека и клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 привело к умеренному укорочению теломер во всех клетках, однако это не было связано с изменением активности теломеразы. Такой же эффект наблюдали при введении ацетальдегида и, в меньшей степени, при введении 4-метилпиразолана, ингибитора алкогольдегидрогеназы, что указывает на важную роль ацетальдегида в этанолопосредованном укорочении теломер.

Одним из важных факторов, оказывающих воздействие на длину теломер, является стресс [14], особенно длительный [4], и окислительный стресс в частности [10]. Повторы 5'-TTAGGG-3' в последовательности теломер особенно подвержены окислительному повреждению (с формированием 8-oxodG) и разрывам ДНК, индуцированным активными формами кислорода (АФК). Окислительный стресс может вызвать непосредственное повреждение теломер, а также митохондриальную дисфункцию и повышение продукции АФК, что усугубляет повреждение ДНК и укорочение теломер. При этом повреждение теломер наиболее близко к концевым участкам молекулы ДНК приводит к проблемам репарации этих повреждений [10].

Метаболизм этанола в организме связан с увеличением продукции АФК и их накоплением [15]. В абстинентном периоде у лиц с алкогольной зависимостью отмечается увеличение концентрации активных форм кислорода, в клетках существенно меняется функциональная активность антиоксидантной системы, в частности активность каталазы и супероксиддисмутазы [15, 16]. Ещё один фактор, который вносит вклад в окислительный стресс у больных алкогольной зависимостью, — это спонтанная продукция АФК лейкоцитами [15].

Ассоциация употребления алкоголя с окислительным стрессом и с меньшей длиной теломер известна, однако имеется и значительная несогласованность данных по влиянию алкоголя на длину теломер [17]. Причём до сих пор однозначно не установлено, отражает ли укорочение теломер процесс, подобный митотическим часам, или это скорее биомаркёр стресса [18].

В связи с этим нами проведён систематический обзор эпидемиологических и клинических исследований по ассоциации потребления алкоголя и изменения длины теломер.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Систематический обзор проведён в соответствии с Руководством по систематическим обзорам и метаанализу (PRISMA) [19]. Первичный анализ литературы показал, что большинство клинических исследований длин теломер выполнены по ДНК лейкоцитов крови. Единичные работы отражают ассоциацию длины теломер и алкоголя в соматических клетках. В связи с этим нами были сформированы следующие критерии включения в обзор: исследование — эпидемиологическое или клиническое; обследована общая популяция; исследование выполнено на когортах без значительной сопутствующей патологии (онкологические заболевания, вирусные гепатиты, сахарный диабет и другая эндокринная патология, психические заболевания, ВИЧ, туберкулёз) или с включением условно-здоровой контрольной группы; описаны лица с алкогольной зависимостью или злоупотреблением алкоголем; оценивается прямая ассоциация потребления алкоголя с длиной теломер. Описательные и систематические обзоры, исследования, в которых не приводятся данные об ассоциации, и те, в которых оценка влияния уровня потребления алкоголя на длину теломер выполнена только как ковариаты их основного анализа, были исключены. Для исключения также использовали следующие критерии: исследование включало беременных или педиатрическую когорту; обследованы лица, работающие на вредных производствах или под воздействием вредных химических соединений; неклинические исследования; длину теломер определяли не в лейкоцитах крови.

Поиск литературы проведён в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием следующих комбинаций терминов, применяемых ко всем полям текста: («Этанол» ИЛИ «Алкоголь») И («Теломера»). Последний поиск был совершён 30 августа 2022 г. с ограничением по дате публикации до 01 января 2011 г.

Всего идентифицировано 269 публикаций. Среди них исключили 80 неклинических исследований, 51 не изучавших алкоголь, 24 выполненных на когорте лиц с сопутствующей патологией, профессиональной вредностью или без оценки ассоциации алкоголя и длины теломер. Исключены также 26 обзорных публикаций, 3 работы исключены из-за недоступности полного текста. Еще

56 публикаций исключены, поскольку роль алкоголя в них оценивалась только как ковариаты их основного анализа. 1 статья дублировала результаты, включённые в обзор.

28 публикаций удовлетворяли критериям включения и подвергнуты систематическому обзору. Отбор исследований проводили двое независимых рецензентов. Для обобщения данных указывали год публикации, наименование исследования, исследуемую популяцию, метод оценки потребления алкоголя, метод измерения длины теломер, результаты по связи между потреблением алкоголя и длиной теломер (табл. 1, [6, 14, 17, 20–44]).

Отдельно в качестве описательной части в обсуждении приведены все выявленные исследования по ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер соматических клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ включённых в обзор публикаций показал, что исследования длины теломер проводили в группах людей, потребляющих алкоголь в различных количествах и разное время. В некоторых исследованиях сравнивали длину теломер у пациентов с расстройствами, ассоциированными с употреблением алкоголя, с алкогольной зависимостью и контрольной группой. В других работах изучалось влияние употребления алкоголя на длину теломер в общей популяции людей или в ограниченных когортах, например определённой расы или профессии (учителя, медсёстры) (см. табл. 1). Это представляет некоторые сложности для анализа результатов и может быть причиной различий в зарегистрированных эффектах этанола на длину теломер лейкоцитов крови.

В настоящий обзор включены данные 28 эпидемиологических и клинических исследований по влиянию алкоголя и ряда других факторов на длину теломер, опубликованных с января 2011 по август 2022 года. В 16 исследованиях (всего более 446 тыс. участников) показана ассоциация потребления алкоголя с укорочением теломер, в 12 исследованиях (всего более 30 тыс. участников) подобная ассоциация отсутствовала либо имелась ассоциация только при высоком уровне потребления алкоголя или в сочетании с идиопатической кардиомиопатией.

Самое крупное поперечное эпидемиологическое исследование выполнено на 422 407 участниках обоего пола из Великобритании [44]. Установлено, что наибольшее значение в ассоциации потребления алкоголя с меньшей длиной теломер имел факт потребления алкоголя до включения в исследование. Среди исследований, где установлена ассоциация потребления алкоголя с укорочением теломер, в семи работах показано, что злоупотребление алкоголем являлось фактором, значимо укорачивающим длину теломер [20, 28, 29, 31, 32, 38, 39]. Выявлено укорочение относительной длины теломер лейкоцитов периферической крови у лиц, злоупотребляющих алкоголем, вне зависимости от статуса

Таблица 1. Данные эпидемиологических и клинических исследований об ассоциации алкоголя с длиной теломера лейкоцитов крови
Table 1. Data from epidemiological and clinical studies on the association of alcohol with blood leukocytes telomere length

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
О: лица, злоупотребляющие алкоголем (DSM-IV); К: 11 трезвенников и лица, периодически употребляющие алкоголь (Италия) I: alcohol abusers (DSM-IV); C: 11 abstainers and occasional drinkers (Italy)	О: 35–75 (средний — 38); I: 35–75 (mean — 38); К: 25–62 (средний — 44) C: 25–62 (mean — 44)	О: 200 (M) К: 257 (M) I: 200 (M) C: 257 (M)	Нет данных по длительности потребления. О: 45% — более 2 доз в день; К: 29% — более 2 доз в день No data on duration of consumption. I: 45% — more than 2 doses per day; C: 29% — more than 2 doses per day	qPCR	Уменьшена относительная средняя длина в опытной группе Reduced relative average length in the experimental group	[20] 2011
LIFE; лица с гипертонией и гипертрофией левого желудочка (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция, Великобритания и США) LIFE; persons with hypertension and left ventricular hypertrophy (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, UK and USA)	55–80	668 (M M), 603 (Ж F)	Не указан Not specified	TRF	Отсутствие ассоциации потребления алкоголя с длиной теломера (данные не приведены) No association between alcohol consumption and telomere length (data not shown)	[21] 2011
Dallas Heart Study (DHS); различные нации (США) Dallas Heart Study (DHS); various nations (USA)	18–85 (медиана — 50) (median — 50)	3302 обоюбого пола из разных этнических групп 3302 both sexes from different ethnic groups	0–5,6 г/сут g/day	TRF	Отсутствие ассоциации потребления алкоголя с длиной теломера (данные не приведены) No association between alcohol consumption and telomere length (data not shown)	[22] 2012
The Helsinki Businessmen Study; 98,4% — здоровые, не принимающие лекарств (Финляндия) The Helsinki Businessmen Study; 98,4% — healthy, not taking medication (Finland)	В начале исследования в 1974 году — 46,7±3,9; при определении длины теломера в 2002–2003 гг. — 75,7±3,9 At the beginning of the study in 1974 — 46.7±3.9; when determining the length of	499 (M)	5 групп с уровнями потребления: 0 г/сут, 14 г/сут; 14–28 г/сут; 28–70 г/сут; >70 г/сут. Медиана потребления в 1974 году — 126 г/нед (интерквартильный диапазон — 56–238), в 2002–2003 гг. — 98 г/нед (интерквартильный диапазон — 28–168) 5 groups with consumption levels: 0 g/day, 14 g/day; 14–28 g/day; 28–70 g/day; >70 g/day.	TRF	Значимая обратная связь между потреблением алкоголя в среднем возрасте и длиной теломера в пожилом возрасте Significant inverse association between alcohol consumption in middle age and telomere length in elderly age	[23] 2012

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
	telomeres in 2002–2003 — 75.7±3.9		Median consumption in 1974 — 126 g/week (interquartile range — 56–238), in 2002– 2003 — 98 g/week (interquartile range — 28–168)			
Nurses' Health Study (США) Nurses' Health Study (USA)	58,7±0,09	5862 (Ж F)	На основе опросников 0,40±0,04 доз в день Based on questionnaires 0.40±0.04 doses per day	qPCR	Отсутствие ассоциации между уровнем потребления алкоголя и длиной теломер No association between alcohol consumption and telomere length	[24] 2012
	Медиана Median — 59,8	1715 (Ж F)	На основе опросников в среднем от 6,2±9,0 до 7,2±9,6 г/сут Based on questionnaires from 6.2±9.0 to 7.2±9.6 g/day			[25] 2013
The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), США The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), USA	48,58±17,91	5360 М/Ж M/F	На основе опросников: абстинен- ты — 38%, умеренный уровень — 59%, высокий уровень употребле- ния — 3% Based on questionnaires: abstainers — 38% moderate consumption — 59%, high consumption — 3%	qPCR	Употребление алкоголя стати- стически значимо не связано с длиной теломер Alcohol consumption is not statistically significant associated with telomere length	[14] 2013
MONICA 1 и MONICA 10 (Дания) MONICA 1 and MONICA 10 (Denmark)	MONICA 1: 44,7±10,9; MONICA 10: 55,0±10,7	MONICA 1: 915 (М М) и 847 (Ж F); MONICA 10: 1104 (М М) and 1110 (Ж F)	На основании опросника: число доз алкоголя в неделю — 9,5±12,1 и 10,0±12,3 в исследо- ваниях MONICA 1 и MONICA 10 соответственно Based on questionnaires: number of drinks per week — 9.5±12.1 and 10.0±12.3 in MONICA 1 and MONICA 10 accordingly	qPCR	Потребление алкоголя связано с длиной теломер, но вари- бельность данных не позволяет сделать точных выводов Alcohol consumption is associated with telomere length but the data variability does not allow firm conclusions to be drawn	[26] 2014

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Афроамериканцы (условно-здоровые и лица с идиопатической дилатационной кардиомиопатией) African Americans (normally healthy and those with idiopathic dilated cardiomyopathy)	К: 39,9±15,4; О: 51,1±11,3; С: 39,9±15,4; I: 51,1±11,3	К: 227 (49,3% Ж); О: 223 (37% Ж) С: 227 (49,3% F); I: 223 (37% F)	Регулярно употребляли алкоголь 35,7% от общей популяции. Лица с идиопатической кардиомиопатией исключались. Consumed alcohol regularly 35.7% from C and 14.1% from I. Individuals with alcoholic cardiomyopathy were excluded	qPCR	Потребление алкоголя не связано с длиной теломера в К. В О выявлено укорочение длины теломера при потреблении алкоголя. Alcohol consumption is not associated with telomere length in C. In I a shortening of telomere length was found when consuming alcohol	[27] 2013
Copenhagen City Heart Study; общая популяция датчан, обследованная в 1991–1994 гг. и повторно в 2001–2003 гг. (Дания) Copenhagen City Heart Study; general Danes population surveyed in 1991–1994 and in 2001–2003 (Denmark)	38–68 на начало исследования, 47–76 при повторном обследовании 38–68 years at the beginning, 47–76 on re-examination	4576 (из них 1943 М) 4576 (of them 1943 M)	2069 человек с тяжёлым уровнем потребления алкоголя (более 87,5 г этанола в неделю у Ж и более 175 г — у М) 2069 persons with a heavy level of alcohol consumption (more than 87.5 g of ethanol per week in F and 175 g in M)	qPCR	Употребление алкоголя не связано с длиной теломера как при поперечном, так и при продольном анализе. Alcohol consumption is not associated with telomere length in both cross-sectional and longitudinal analyzes	[6] 2014
Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA I и II); учителя (Южная Африка) Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA I and II); teachers (South Africa)	42,0–54,0 и 44,0–58,0 для двух групп 42,0–54,0 and 44,0–58,0 for the two groups	161 темнокожих и 180 белой расы 161 blacks and 180 whites	Число лиц, злоупотребляющих алкоголем: 61 (37,9%) и 16 (8,9%) для двух групп, определено по уровню гамма-глутамилтранспептидазы крови Number of people who abuse alcohol: 61 (37.9%) and 16 (8.9%) for the two groups, as determined by the blood level of gamma-glutamyl transpeptidase	qPCR	Меньшая длина теломера ассоциирована со злоупотреблением алкоголем. Shorter telomere length associated with alcohol abuse	[28] 2015
	49,77±8,67	96 темнокожих и 107 белой расы 96 blacks and 107 whites	Средний уровень гамма-глутамилтранспептидазы крови — 42,28±57,70 U/л The average blood level of gamma-glutamyl transpeptidase — 42.28±57.70 U/L			[29] 2017

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Dutch famine birth cohort (Голландия), три группы Dutch famine birth cohort (Holland), three groups	68,7±0,4; 67,4±0,2; 66,7±0,4	45 (27 Ж F), 41 (20 Ж F), 45 (24 Ж F)	Потребление более 1 дозы в неделю у 69% Consumption of more than 1 dose per week in 69%	Q-FISH	Значительно более короткие теломеры у лиц с регулярным потреблением алкоголя (потребление пива или вина не ассоциировано, сильная ассоциация только для крепких алкогольных напитков) Significantly shorter telomeres in individuals with regular alcohol consumption (beer or wine consumption not associated, strong association only with spirits)	[30] 2015
Korean Genome Epidemiology Study; в том числе носители полиморфизма <i>ALDH2</i> rs2074356, включая лиц с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями (Ансан, Корея) Korean Genome Epidemiology Study; including carriers of <i>ALDH2</i> polymorphism rs2074356, excluding people with cardiovascular and oncological diseases (Ansan, Korea)	49–79	1771 М и Ж 1771 M and F	На основе опросников выделены абстиненты, группы малого (1–15 г/сут), среднего (16–30 г/сут) и высокого потребления этанола (>30 г/сут) Based on questionnaires: groups of abstainers, small (1–15 g/day), mean (16–30 g/day) and high ethanol consumption (>30 g/day)	qPCR	Потребление этанола >30 г/сут обратно пропорционально средней длине теломера только у носителей мутантных аллелей <i>ALDH2</i> (СТ и ТТ) rs2074356. Малый и средний уровни среднесуточного потребления имели положительную ассоциацию с длиной теломера у лиц с диким типом (СС) rs2074356 Ethanol consumption >30 g/day is inversely proportional to the average telomere length only in carriers of mutant <i>ALDH2</i> alleles (СТ and ТТ) rs2074356. Low and medium levels of average daily intake were positively associated with telomere length in wild-type individuals (СС) rs2074356	[31] 2016
	40–69	1803 М и Ж 1803 M и F	На основе опросников выделены абстиненты, группы очень малого (1–5 г/сут), малого (6–15 г/сут), среднего		Потребление этанола >30 г/сут значимо связано с укорочением теломер у лиц 65 лет и старше, но не у более молодых.	[32] 2017

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Здоровые добровольцы (86% европейцы) (Канада) Healthy volunteers (86% Europeans) (Canada)	20–50	205 (М М), 272 (Ж Ж)	(16–30 г/сут) и высокого потребления этанола (>30 г/сут) Based on questionnaires: groups of abstainers, very small (1–5 g/day), small (6–15 g/day), mean (16–30 g/day) and high ethanol consumption (>30 g/day)	qPCR	У пожилых людей, потребляющих более 5 г/сут, наблюдалось значительное укорочение длины теломера по сравнению с более молодыми людьми, потребляющими 1–5 г/сут Ethanol consumption >30 g/day was significantly associated with telomere shortening in individuals 65 years and older but not younger. In elder people who consume more 5 g/day there was a significant shortening of telomere length compared to younger people consuming 1–5 g/day	[33] 2016
Netherlands Study of Depression and Anxiety; с 2004 по 2007 год (Голландия) Netherlands Study of Depression and Anxiety; from 2004 to 2007 (Netherlands)	18–65	2936 (33,6% М) в начале и 1860 после 6-летнего наблюдения 2936 (33,6% М) at baseline and	На основании опросника выделены 4 группы по потреблению: абстиненты (9%), малого (68%), умеренного (14%) и высокого (8%) потребления. Высокий уровень определен как более 10 и 15 доз этанола в неделю для Ж и М соответственно Based on questionnaires 4 groups were allocated: abstainers (9%), small (68%), moderate (14%) and high (8%) consumption. High was defined as more 10 and 15 doses of ethanol per week for F and M accordingly	qPCR	Отсутствие ассоциации между потреблением алкоголя и средней длиной теломера No association between alcohol consumption and mean telomere length	[34] 2016

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
		1860 after 6 years of observation	>14 доз этанола в неделю для Ж и >21 для М) Based on questionnaires 3 groups were allocated: abstainers (17%), small and moderate (70.3%, 1–14 and 1–21 doses of ethanol per week for F and M), and of high consumption (12.7%, >14 doses per week for F and >21 for M)		факторы, а также в конце исследования At baseline high alcohol consumption was associated with shorter telomeres but the association was not statistically significant after adjusting for other factors and at the end of the study	
The Northern Finland Birth Cohort (1966, Финляндия) The Northern Finland Birth Cohort (1966, Finland)	31,2±0,3	2505 (М М), 2700 (Ж F)	Потребление алкоголя на основе опросника: медиана — 4,2, межквартильный диапазон — 1,1–10,9 г/сут Based on questionnaires: median — 4.2, interquartile range — 1.1–10.9 g/day	qPCR	Статистически значимый тренд по большей длине теломер при меньшем уровне потребления алкоголя Statistically significant trend for longer telomeres with lower alcohol consumption	[35] 2017
Госпитальные пациенты с урологической патологией (Италия) Hospital patients with urological pathology (Italy)	О: 61,5±10,9; К: 60,3±11,7 I: 61,5±10,9; С: 60,3±11,7	О: 96 М, больных раком мочевого пузыря; К: 94 М без рака I: 96 М, bladder cancer patients; С: 94 М without cancer	О: 93,4±104 доз алкоголь-года; К: 107±117 доз алкоголь-года I: 93,4±104 doses alcohol-year; С: 107±117 doses alcohol-year	qPCR	Потребление алкоголя ассоциировано с уменьшением длины теломер Alcohol consumption is associated with shortening of telomeres	[36] 2017
The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (США) The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (USA)	47,95±18,41	7183 (3446 М М, 3737 Ж F)	На основе опросников: 9,81±33,19 г/сут Based on questionnaires: 9,81±33,19 g/day	qPCR	Употребление алкоголя статистически значимо положительно связано с длиной теломер Alcohol consumption is statistically significant positively associated with telomere length	[37] 2020
Пациенты с алкогольной зависимостью, в том числе носители полиморфизма ALDH2 rs671, и здоровые добровольцы (Япония)	К: 59,0±10,2; О: 58,7±9,7 С: 59,0±10,2; I: 58,7±9,7	К: 121 М (53,7% ALDH2*1/*2 и 12,4% ALDH2*2/*2) О: 134 М (44,8% ALDH2*1/*2 и 0% ALDH2*2/*2)	К: 0–154 г/сут этанола на протяжении 0–52 лет; О: 18–330 г/сут этанола на протяжении 7–65 лет	TRF	Длина теломер примерно на 50% короче у субъектов с алкогольной зависимостью. Различий в длине теломер у лиц с алкогольной зависимостью с аллелем	[38] 2019

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Patients with alcohol dependence, including carriers of <i>ALDH2</i> polymorphism rs671 and healthy volunteers (Japan)		C: 121 M (53.7% <i>ALDH2</i> *1/*2 and 12.4% <i>ALDH2</i> *2/*2) I: 134 M (44.8% <i>ALDH2</i> *1/*2 and 0% <i>ALDH2</i> *2/*2)	C: 0–154 g/day ethanol during 0–52 years; I: 18–330 g/day ethanol during 7–65 years		гена <i>ALDH2</i> *2 и без него не было Telomere length is approximately 50% shorter in subjects with alcohol dependence. There were no differences in telomere length in individuals with alcohol dependence with allele <i>ALDH2</i> *2 or without	[17] 2019
Heart and Soul Study (HSS) и Cardiovascular Health Study (CHS); лица с кардиологической патологией (США)	HSS: К: 66,1±11,2; О: 67,1±10,8; CHS: К: 75,1±5,5; О: 74,5±5,5	HSS: К: 321 (76,6% M); О: 627 (84,1% M); CHS: К: 883 (35,6% M); О: 790 (47,6% M)	Различный уровень потребления на протяжении пяти лет исследования: К: абстиненты; О: потребляющие алкоголь	TRF	Потребление алкоголя не связано с увеличением или уменьшением длины теломера. Пьянство может уменьшить длину теломера	[17] 2019
Heart and Soul Study (HSS) and Cardiovascular Health Study (CHS); persons with cardiac pathology (USA)	HSS: К: 66,1±11,2; I: 67,1±10,8; CHS: К: 75,1±5,5; I: 74,5±5,5	HSS: К: 321 (76,6% M); I: 627 (84,1% M); CHS: К: 883 (35,6% M); I: 790 (47,6% M)	Different levels of consumption over the five years of the study: C: abstainers; I: alcohol consumers	TRF	Alcohol consumption is not associated with an increase or decrease in telomere length. Heavy drinking can shorten telomeres	[17] 2019
Лица, злоупотребляющие алкоголем, с вредными последствиями (DSM IV) и независимый здоровый контроль из базы Национального института по злоупотреблению алкоголем и алкоголизму США (NIAAA) Alcohol abusers with harmful consequences (DSM IV) and independent healthy persons from database of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism USA (NIAAA)	К: 33,32±0,56; О: 44,06±0,73 С: 33,32±0,56; I: 44,06±0,73	К: 201 Ж и 248 М; О: 73 Ж и 187 М С: 201 F and 248 M; I: 73 F and 187 M	К: 7,83±0,58 доз алкоголя в неделю; О: 57,08±2,90 доз алкоголя в неделю. Общее потребление этанола за жизнь: К: 84 019±9423 г; О: 811 344±55 218 г. Число лет злоупотребления: К: 1,51±0,23; О: 14,90±0,79 С: 7,83±0,58 doses of alcohol per week; I: 57,08±2,90 doses of alcohol per week. Total lifetime ethanol consumption:	qPCR	Укорочение теломера при наличии вредных последствий злоупотребления алкоголем как независимого от возраста фактора, так и в ассоциации с ним, при этом связи между длительностью хронического употребления алкоголя, потреблённой дозой и длиной теломера не выявлено Shortening of telomeres in the presence of harmful consequences of alcohol abuse both independent of age and in association with it. While no relationship was found between the duration of chronic	[39] 2019

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
			C: 84 019±9423 g; I: 811 344±55 218 g. Number of years of abuse: C: 1.51±0.23, I: 14.90±0.79		alcohol consumption, the dose consumed and telomere length	
Здоровые добровольцы и участники исследования DIALONG, имеющие родственников с наследственными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Норвегия) Healthy volunteers and DIALONG study participants with relatives with hereditary diseases of the cardiovascular system (Norway)	Когорта 1: 18–40; Когорта 2: 51–81 Cohort 1: 18–40; Cohort 2: 51–81	Когорта 1: 53 (66% Ж) Когорта 2: 69 (55% Ж) Cohort 1: 53 (66% F) Cohort 2: 69 (55% F)	На основе опросников 4 категории: трезвенники, употребляющие 1–14, 14–21 и >21 доз в неделю Based on questionnaires 4 categories: abstainers, consumers 1–14, 14–21 and >21 doses per week	qPCR	Отсутствие ассоциации длины теломер с потреблением алкоголя No association between alcohol consumption and telomere length	[40] 2020
DYNAMIS; добровольцы с гипертензией и без, ранее не получавшие лечения (Финляндия) DYNAMIS; previously untreated volunteers with and without hypertension (Finland)	19–72 (средний — 45) 19–72 (mean 45)	287 (М М), 279 (Ж F)	Число доз алкоголя в неделю: 6,3±6,7 (М) и 2,7±3,8 (Ж) Number of doses per week: 6.3±6.7 (M) and 2.7±3.8 (F)	TRF	Умеренное потребление алкоголя ассоциировано с меньшей длиной теломер, низкое потребление алкоголя связано с меньшей длиной коротких теломер Moderate alcohol consumption is associated with shorter telomeres and low alcohol consumption is associated with fewer number of short telomeres	[41] 2020
Cardiovascular Health Study (США) Cardiovascular Health Study (USA)	≥65	676 (М М), 972 (Ж F)	Число доз алкоголя в неделю: от 1,9±4,4 до 2,3±5,1 в разных подгруппах, не разделённых по полу Number of doses per week: from 1.9±4.4 to 2.3±5.1 in different subgroups not separated by sex	TRF	Данные не приведены, ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер не установлено No association between alcohol consumption and telomere length established (data not shown)	[42] 2020
Жители США, представители разных рас (белая раса, темнокожие и латиноамериканцы) (США) Residents of the USA, representatives of different races (Caucasians, Black Americans and Hispanics) (USA)	69,3±7,2	749 (50,5% Ж F)	На основании опросников: не употребляющие алкоголь или редко (33,1%); употребляющие ежемесячно (8,3%); еженедельно (37,8%); ежедневно (21,0%) Based on questionnaires: do not	qPCR	Легкое/умеренное потребление алкоголя (ежемесячно/еженедельно) связано с большей длиной теломер среди лиц белой расы; а еженедельное или ежедневное потребление алкоголя	[43] 2021

Окончание табл. 1 | End of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Участники базы данных UK Biobank. Великобритания Members of UK Biobank database (Great Britain)	40–69	422 407 М и Ж 422 407 M and F	or rarely drink alcohol (33.1%); consuming monthly (8.3%); weekly (37.8%); daily (21.0%)	qPCR	связано с более короткими теломерами среди темнокожих и латиноамериканцев. Ассоциация ежедневного потребления алкоголя с короткой длиной теломер особенно очевидна для темнокожих и латиноамериканских женщин Light/moderate alcohol consumption (monthly/weekly) is associated with longer telomeres in Caucasians and weekly or daily alcohol consumption is associated with shorter telomeres among Black Americans and Hispanics. The association of daily alcohol consumption with short telomere length is particularly evident in Black American and Hispanic women	[44] 2022
			Потребление алкоголя на основании опросников — от трезвости до злоупотребления, в среднем 18,35±16,92 г/сут Based on questionnaires: from sobriety to abuse, on average 18.35±16.92 g/day		Установлена ассоциация с укорочением длины теломер. Наибольшее значение имел факт потребления алкоголя до включения в исследование An association with shortening of telomere length has been established. The most significant was the fact of alcohol consumption before inclusion into the study	

Примечание: 0 — опытная группа, К — контрольная группа, М — мужчины, Ж — женщины; * — одна доза алкоголя соответствует стандартному алкогольному напитку с содержанием 10–12 г этилового спирта. Приведены среднее значение и стандартное отклонение.
Note: I — intervention group, C — control group, M — male, F — female; * one dose of alcohol corresponds to a standard alcoholic drink containing 10–12 g of ethanol. Mean value and standard deviation are shown.

курения. Количество эпизодов употребления алкоголя в год было ассоциировано с относительной длиной теломер как в общей популяции, так и среди лиц, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, носители полиморфизма в гене алкогольдегидрогеназы субъединицы β *ADH1B* (rs1229984, Arg47His) в случае носительства аллелей Arg/His (*ADH1B**1/*2) или His/His (*ADH1B**2/*2) употребляли меньшее число доз алкоголя и имели большую длину теломер, чем носители аллелей Arg/Arg (*ADH1B**1/*1) менее активной изоформы фермента [20]. Эти данные сопоставимы с результатами другого исследования [45], в котором у людей с *ADH1B**1/*1 отмечены значительно более короткие теломеры в клетках слизистой ротовой полости, однако эти подгруппы не имели существенных различий в количестве потребляемого алкоголя, что могло быть связано с небольшим размером исследованной когорты. Ещё в одной работе [31] показана ассоциация высокого среднесуточного потребления этанола (>30 г/сут) с укорочением средней длины теломер у носителей мутантных аллелей СТ и ТТ альдегиддегидрогеназы 2 (*ALDH2*) — полиморфизм rs2074356.

В исследовании с участием финских мужчин-бизнесменов [23] анализировали ассоциацию уровня потребления алкоголя, зарегистрированного в среднем возрасте (в 1974 году), и уровня потребления этой же когорты в пожилом возрасте (в 2002 и 2003 году) с длиной теломер, измеренной в 2002 и 2003 году. Показано, что употребление этанола в среднем возрасте ассоциировано с уменьшением как средней длины теломер, так и средней доли коротких теломер в пожилом возрасте. Ограничениями этого исследования могли быть отсутствие данных о длине теломер в начале исследования, оценка длины теломер только у доживших лиц, только мужской пол и узкая социально-экономическая группа. Однако вследствие стабильности потребления в подгруппах авторы считают свои результаты обоснованными.

В исследовании лиц с алкогольной зависимостью [38] (48 пациентов с раком верхних отделов аэрогигестивного тракта и вредными последствиями злоупотребления алкоголем и 86 сопоставимых по возрасту лиц без рака) и 121 субъекта контрольной группы (без рака и алкоголь-ассоциированных нарушений) в целом показана меньшая длина теломер у пациентов с алкогольной зависимостью, но без ассоциации с онкологическим статусом. Аналогично в исследовании [39] у 260 пациентов с вредными последствиями злоупотребления алкоголем и у 449 здоровых лиц выявлена ассоциация этого диагноза с короткой длиной теломер при отсутствии связи между длительностью хронического употребления алкоголя и потреблённой дозой с длиной теломер.

Не все исследования указывают на наличие ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер. Так, среди более 2000 участников из двух отдельных продольных когортных исследований (Heart and Soul Study,

Cardiovascular Health Study) [17] с пятилетним наблюдением не установлено какой-либо статистической модели потребления алкоголя, которая была бы связана с увеличением или уменьшением длины теломер с течением времени. При этом запойное пьянство (binge drinking) было ассоциировано с меньшей длиной теломер только в одном из этих исследований. У лиц, включённых в исследования, были различные заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, в одном из исследований значительно различался статус курения, однако эти факторы также не вносили значимого вклада в статистические модели ассоциации длины теломер с потреблением алкоголя. Поскольку небольшие дозы этанола отрицательно коррелируют с риском сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертностью, была проанализирована модель влияния «идеального» потребления на увеличение длины теломер, но такая ассоциация не подтверждена.

В исследовании Copenhagen City Heart Study у более 4000 мужчин и женщин не установлена ассоциация между употреблением алкоголя и длиной теломер как в начале, так и при повторном обследовании через 10 лет [6]. Аналогично в исследовании 1860 мужчин и женщин спустя 6 лет наблюдения не установлено влияния потребления алкоголя на изменение длины теломер [34].

В ряде работ показано увеличение длины теломер при потреблении алкоголя. Так, в уже упоминавшейся работе [6] при повторном исследовании длины теломер среди более 4000 мужчин и женщин спустя 10 лет 56% лиц имели укорочение теломер, а 44% — увеличение. При этом изменение длины теломер в течение 10 лет было обратно пропорционально изначальной длине теломер и возрасту. В другом наблюдении [34] в течение 6 лет укорочение теломер >5% выявлено у 510 участников (27%), а увеличение длины >5% — у 479 обследованных (26%), 871 участник (47%) имел относительно стабильную длину теломер ($\pm 5\%$). В крупном исследовании [37], включавшем 7183 участника каждого пола, выявлена статистически значимая положительная ассоциация с длиной теломер.

Ещё одним фактом, следующим из анализа представленных исследований, является различная чувствительность рас к эффекту алкоголя на длину теломер. Так, лёгкое или умеренное потребление алкоголя каждую неделю или месяц связано с большей длиной теломер среди лиц белой расы; а еженедельное или ежедневное потребление алкоголя — с более короткими теломерами среди темнокожих и латиноамериканцев. При этом ассоциация ежедневного потребления алкоголя с короткой длиной теломер особенно очевидна для темнокожих и латиноамериканских женщин [43]. Впрочем, два других исследования [28, 29] не подтверждают расовых различий в ассоциации между потреблением алкоголя и укорочением теломер, несмотря на высокий уровень потребления алкоголя темнокожими участниками.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее уже проводилось обобщение работ по ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер. При этом наблюдаются расхождения результатов рассмотренных исследований, которые могут быть обусловлены определёнными причинами.

Расхождение результатов исследований и его причины

В метаанализе [46], включающем 21 исследование с 2000 по 2016 год, показана значительная связь между потреблением алкоголя и длиной теломер. Авторы указывают на то, что значимость связи между потреблением алкоголя и длиной теломер меняется в зависимости от типа исследования (когортное, случай-контроль или поперечное) и исследуемой популяции (Европа, Азия, Америка или Австралия).

В эпидемиологических исследованиях на общей популяции в основном не удавалось показать ассоциацию потребления алкоголя с длиной теломер, а в исследованиях на ограниченных группах лиц — со злоупотреблением алкоголем и алкогольной зависимостью, носителей полиморфизмов генов *ALDH2*, *ADH1B* — такая ассоциация доказана. В нашем обзоре подобная закономерность также прослеживается. Исключением можно считать одно из последних поперечных крупномасштабных исследований 422 407 участников европейской популяции обоего пола, где показана ассоциация факта потребления алкоголя до включения в исследование с меньшей длиной теломер [44]. Следует отметить, что в нескольких продольных исследованиях установлено не только уменьшение длины теломер с возрастом, но и увеличение, т.е. влияние на результаты общепопуляционных исследований могли оказывать некоторые неучтённые факторы направленного действия на длину теломер. В частности, включение всех категорий лиц без отбора в отношении онкологических, сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и т.д. может оказывать значительное влияние на результаты.

Использование в качестве способа регистрации данных об уровне потребления алкоголя опросников, заполняемых обследуемыми самостоятельно, может вносить определённую погрешность в оценку, так как нет стандартизации по уровням потребления алкоголя, длительности потребления, возрасту приобщения к алкоголю.

На полученные результаты мог повлиять и возраст лиц, включённых в исследование. Так, имеются данные о большей степени укорочения теломер в эмбриональном и подростковом периодах, а в более зрелом возрасте теломеры могут быть более устойчивы к повреждению [34]. Это подтверждается исследованием женщин, потреблявших алкоголь во время беременности [47]. Не выявлено отличий в длине теломер у матерей, потреблявших и не потреблявших алкоголь, но установлена

статистически значимо меньшая длина теломер у плодов матерей, потреблявших алкоголь во время беременности.

На различия в результатах исследований могут влиять и особенности популяций. В основном изучены популяции из Европы и США, в меньшей степени — из Канады, Японии, Кореи, Африки (см. табл. 1). В отношении русской популяции было проведено одно исследование, но в результатах нет данных по оценке ассоциации алкоголя с длиной теломер [48]. При этом разные популяции имеют различия как в уровне потребления алкоголя [49], так и по генетическим факторам [31] и, вероятно, ряду других факторов, оказывающих влияние на эффекты алкоголя на организм. Кроме алкоголя с длиной теломер ассоциированы весьма многочисленные факторы, среди которых антропометрические, биохимические, сердечно-сосудистые, хронобиологические, диетические, психосоциальные, а также особенности раннего периода жизни и сексуальное здоровье, общее состояние здоровья, физическая активность, курение, социально-экономический статус [44].

Ещё одним фактором, оказывающим влияние на трактовку результатов, является методическая погрешность определения длины теломер. Так в исследовании L. Bendix с соавт. [26], проведённом в 2014 году, коэффициент вариации при определении длины теломер составил 5,8%. Значение коэффициента вариации сопоставимо с другими работами, однако достаточно высоко по сравнению с ожидаемым изменением длины теломер в исследовании. Так, авторы оценили ожидаемое укорочение длины теломер с возрастом в 20–40 п.о./год, т.е. около 300 п.о. за 10-летний период. Такое сокращение длины теломер составляет порядка 5% от средней длины теломер в 6000 п.о. Проблема усугубляется тем, что при повторных измерениях данный коэффициент вариации влияет на каждое измерение. Это обстоятельство не позволило авторам сделать однозначных выводов в своем исследовании.

Ассоциация длины теломер в соматических клетках с употреблением алкоголя

Данные клинических исследований об ассоциации алкоголя с длиной теломер соматических клеток не были включены в систематическую часть обзора, так как они немногочисленны и выполнены на ограниченной категории лиц, однако представляют определённый интерес с точки зрения сопоставления данных, полученных в отношении лейкоцитов крови. При работе над данным обзором выявлено 5 исследований, в которых длина теломер оценивалась в слизистой оболочке пищевода, слизистой оболочке ротовой полости и клетках буккального эпителия, гепатоцитах (табл. 2 [9, 45, 50–52]). В двух исследованиях отсутствовала ассоциация потребления алкоголя с длиной теломер, в трёх показано укорочение теломер при злоупотреблении алкоголем. При этом укорочение теломер эпителия слизистой оболочки пищевода рассматривается как один из факторов повышенной частоты рака пищевода у лиц с алкогольной зависимостью [9]. Таким образом,

Таблица 2. Данные клинических исследований об ассоциации алкоголя с длиной теломера соматических клеток
Table 2. Data from clinical studies on the association of alcohol use with somatic cell telomere length

Характеристика обследованных групп Study groups	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез употребле- ния алкоголя History of alcohol use	Исследованный биоматериал Studied biomaterial	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
<p>О: пациенты с алкогольной зависимо- стью (DSM-IV) без злокачественных новообразований; К: лица без злокачественных новообразований I: patients with alcohol dependence (DSM-IV) without malignancy; C: persons without malignancy</p>	<p>О: 44–82 (средний — 61,2); К: 41–95 (средний — 73,3) I: 44–82 (mean 61.2); C: 41–95 (mean 73.3)</p>	<p>О: 26 (М) К: 12 (М), 12 (Ж) I: 26 (М) C: 12 (М), 12 (F)</p>	<p>Нет данных No data</p>	<p>Слизистая обо- лочка пищевода. О: биопсийный материал очагов, отрицательных при окрашивании йодом; К: аутопсийный материал Esophageal mucosa. I: biopsy material of lesions that are negative when stained with iodine; C: autopsy material</p>	<p>Q-FISH на тка- невых срезах</p>	<p>Меньшее теломерно- центромерное отношение в опытной группе Smaller telomere-centromere ratio in the intervention group</p>	<p>[9] 2011</p>
<p>К: молодые (1) и взрослые (2); О: группа с дисплазией (1) и с карци- номой <i>in situ</i> (2) слизистой оболочки ротовой полости C: young (1) and adults (2); I: group with dysplasia (1) and with oral mucosa carcinoma <i>in situ</i> (2)</p>	<p>К: 0–18 (средний — 1,8) и 50–101 (средний — 75,4); О: 48–73 (средний — 59,8) и 35–99 (средний — 63,3) C: 0–18 (mean 1.8) and 50–101 (mean 75.4); I: 48–73 (mean 59.8) and 35–99 (mean 63.3)</p>	<p>К: 6 М/4 Ж мо- лодых, 6 М/5 Ж среднего возраста; О: 1 — 8 М/4 Ж и 2 — 11 М/12 Ж C: 6 М/4 F young, 6 М/5 F mean age; I: 1 — 8 М/4 F and 2 — 11 М/12 F ответственно (mean 75.4); I: 48–73 (mean 59.8) and 35–99 (mean 63.3)</p>	<p>К1: без опыта употребления алкоголя. К2: 7/2/2, 01: 4/0/2, 02: 12/2/8 (абстиненты, лица с умеренной и тя- жёлой степенью потребления, соот- ветственно) C1: no experience with alcohol, C2: 7/2/2, 11: 4/0/2, 12: 12/2/8</p>	<p>Слизистая обо- лочка ротовой полости после резекции или аутопсии Oral mucosa after resection or autopsy</p>	<p>Q-FISH на тка- невых срезах Q-FISH on tissue sections</p>	<p>Отсутствие различий в длине теломер у пьющих и непьющих No difference in telomere length between drinkers and non-drinkers</p>	<p>[45] 2020</p>

Окончание табл. 2 | End of the Table 2

Характеристика обследованных групп Study groups	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Исследованный биоматериал Studied biomaterial	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Близнецы, рождённые с 1969 по 1981 год, из исследования East Flanders Prospective Twin Survey (Бельгия) Twins born between 1969 and 1981, from East Flanders Prospective Twin Survey (Belgium)	22,8±3,2	104 М и 107 Ж 104 M and 107 F	(abstinents, persons with a moderate and severe degree of consumption, respectively) По данным опроса: 5,4±7,9 доз в неделю Based on questionnaires: 5,4±7,9 doses per week	Клетки буккального эпителия Buccal epithelial cells	qPCR	Отсутствие связи между потреблением алкоголя и длиной теломера при наличии ассоциации удвоения уровня гамма-глутамил-транспептидазы в слювотке с более короткими теломерами Lack of association between alcohol consumption and telomere length when there is an association of a doubling of serum gamma-glutamyl transpeptidase level with shorter telomeres	[51] 2021
	Старше 18 лет, средний — 54,8 Older than 18 years, mean 54.8	1502 пациента, 69,4% М, 76% с хронической болезнью печени, 978 с гепатоцеллюлярной карциномой 1502 patients, 69.4% M, 76% with chronic liver disease, 978 with hepatocellular carcinoma	495 пациентов с хронической болезнью печени злоупотребляли алкоголем 495 patients with chronic liver disease with alcohol abuse	Опухолевые и нормальные гепатоциты Tumor and normal hepatocytes	qPCR	Злоупотребление алкоголем как самостоятельный фактор, связанный с более короткой длиной теломера вне зависимости от пола Alcohol abuse is an independent factor associated with shorter telomeres regardless of gender	[52] 2021

Таблица 3. Различные методы определения длин теломер и их характеристика
Table 3. Methods for determining telomere length and their characteristics

Метод Method	Биоматериал (количество) Biomaterial (quantity)	Трудоемкость (производительность) Labor intensity (productivity)	Определяемый параметр и диапазон метода Defined parameter and method range	Источник Reference
TRF	Ткань, клетки (большое) Tissue, cells (large)	Дни (средняя) Days (average)	Прямое определение средней абсолютной длины, распределение длин, 0,8–20 т.п.н. Direct determination of mean absolute length, length distribution, 0.8–20 kbp	[1]
Q-FISH/HT Q-FISH	Клетки, ткань (малое) Cells, tissue (small)	Дни (низкая/высокая) Days (low/high)	Косвенное определение средней абсолютной длины, распределение длин, ~0,1–80 т.п.н. Indirect determination of mean absolute length, length distribution, ~0.1–80 kbp	[1, 53]
Flow-FISH	Клетки (среднее) Cells (average)	Дни (высокая) Days (high)	Относительная или косвенная абсолютная средняя длина, 0,3–20 т.п.н. Relative or indirect absolute mean length, 0.3–20 kbp	[53]
STAR	Ткань, клетки (малое) Tissue, cells (small)	Часы (высокая) Hours (high)	Косвенное определение абсолютной длины отдельных теломер, распределение длин 0,2–320 т.п.н. Indirect determination of the absolute length of individual telomeres, length distribution 0.2–320 kbp	[54]
TCA	Клетки (малое) Cells (small)	Дни (средняя) Days (average)	Прямое определение абсолютной длины всех теломер Direct determination of the absolute length of all telomeres	[55]
STELA, U-STELA, TeSLA	Ткань, клетки (среднее) Tissue, cells (average)	Дни (средняя) Days (average)	Прямое определение абсолютной длины коротких теломер, распределение длин 0,4–20 т.п.н. Direct determination of the absolute length of short telomeres, length distribution 0.4–20 kbp	[1, 57]
qPCR	Ткань, клетки (малое) Tissue, cells (small)	Часы (высокая) Hours (high)	Относительная или косвенная абсолютная средняя длина, ~10–1000 т.п.н. Relative or indirect absolute mean length, ~10–1,000 kbp	[Note: 56, 58]

Примечание: HT — high-throughput, высокопроизводительный.

Note: HT — high-throughput.

исследования ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер в соматических клетках так же, как и в лейкоцитах крови, не лишены противоречий.

Влияние на результаты методов изучения длины теломер

Важнейшим параметром теломер, наряду с последовательностью и структурой, является их длина, что определяет наличие большого разнообразия молекулярных, генетических и клеточно-биологических методов определения длины теломер, которые подробно рассмотрены в ряде работ [1, 53, 54]. Эти методы включают анализ терминальных рестрикционных фрагментов (TRF — telomere restriction fragment); количественную полимеразную цепную реакцию (qPCR — quantitative polymerase chain reaction) с относительным и абсолютным определением средней длины теломер, а также её модификацию в виде монохромной мультиплексной qPCR (MMqPCR — monochrome multiplex qPCR); количественную цифровую полимеразную цепную реакцию в реальном времени с определением абсолютной длины отдельных теломер (STAR — single telomere absolute-length rapid assay); метод анализа длины единичной теломеры STELA (single telomere length analysis) и его модификации U-STEMLA (universal STELA) и TeSLA (telomere shortest length assay); определение длины теломер в метафазных хромосомах при помощи флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH — fluorescent *in situ* hybridization) и количественного измерения флуоресценции (quantitative FISH, Q-FISH); определение относительной длины теломер с помощью проточной цитофлуориметрии (Flow-FISH); определение абсолютной длины методом молекулярного комбинга (TCA — telomere length combing assay) [1, 53–57].

Анализ терминальных рестрикционных фрагментов TRF представляет собой «золотой» стандарт определения длины теломер, и другие методы принято сравнивать именно с ним. Однако есть несогласованность в определении длины теломер различными методами. В частности, разница средних длин теломер по данным TRF-анализа и абсолютного определения количественной ПЦР составляет порядка 7 т.п.н. Большая длина теломер в методе TRF связана с тем, что в рестрикционные фрагменты оказываются включены высоковариабельные нетеломерные участки ДНК [58]. Наиболее распространённые методы (qPCR, TRF, Q-FISH, Flow-FISH) в основном предоставляют информацию (табл. 3 [1, 53–58]) о средней длине. Методы TeSLA и STAR обеспечивают более чувствительное, эффективное и специфическое обнаружение распределения самых коротких теломер по сравнению с другими методами измерения. Метод TeSLA позволяет оценить распределение самых коротких теломер в диапазоне от <1 до ~18 т.п.н. [56], а метод STAR — проводить оценку длин отдельных теломер в диапазоне 0,2–320 т.п.н. [54]. Однако методы TeSLA и STAR ещё не были использованы в эпидемиологических

или клинических исследованиях по влиянию алкоголя на длину теломер (см. табл. 1, 2).

Внедрение измерения длины теломер в качестве рутинного маркера в клиническую практику в настоящее время затруднено из-за ряда нерешённых преаналитических и аналитических проблем [5]. Метод STAR, вероятно, можно рассматривать в качестве наиболее перспективного для клинического применения, так как он позволяет определять абсолютную длину отдельных теломер, имеет широкий диапазон определения, приемлемую трудоёмкость и производительность, хорошую стандартизацию (см. табл. 3).

Известно, что именно самые короткие теломеры, а не теломеры средней длины, способны активировать ответы на повреждение ДНК и впоследствии запускать остановку прогрессирования клеточного цикла, называемую клеточным старением, а также они ассоциированы с повышенным риском общей смертности [5, 59]. Опубликованные в настоящее время исследования, указывающие на важные корреляции с различными патологиями, которые основаны на очень небольших различиях в средней длине теломер, должны рассматриваться с некоторой долей скептицизма, если не использовались более современные методы измерения самых коротких теломер [3]. В проанализированных в представленном обзоре работах определение уровня наиболее коротких теломер практически не проводилось или было выполнено методом TRF. В основном оценивали только среднюю относительную или абсолютную длину методами TRF, Q-FISH и qPCR (см. табл. 1). Это не позволяет сделать однозначных выводов об изменении длин теломер при потреблении алкоголя. Таким образом, будущие исследования ассоциаций длин теломер могут быть проведены с применением более современных методов (к примеру, STAR) и их сопоставления с традиционными (к примеру, TRF, qPCR), что позволит не только получить методически более точные данные, но и даст возможность проанализировать ранние исследования с учётом новых результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих исследованиях установлена ассоциация злоупотребления алкоголем с укорочением теломер. В целом в отношении потребления алкоголя анализ представленных в обзоре работ позволяет сделать вывод об их неоднозначности и о необходимости дополнительного изучения вопроса об ассоциации потребления алкоголя и длины теломер с применением современных методов её определения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: Ан.В. Панченко и А.А. Агумава разработали концепцию обзора, выполнили анализ литературы,

подготовили табл. 1 и окончательную редакцию рукописи; Л.Е. Павлова и М.Ф. Тимина выполнили поиск и обобщение литературы по методам определения длины теломер, подготовили табл. 3; Ал.В. Панченко проводила литературный поиск, подготовила табл. 2 и составила библиографический список. Все авторы окончательно утвердили присланную в редакцию рукопись.

Authors' contribution: An.V. Panchenko and A.A. Agumava developed the concept of the study, performed systematic analysis, prepared table 1 and wrote the final version of the manuscript; L.E. Pavlova and M.F. Timina searched for and analyzed manuscripts on methods for determining the length of telomeres and prepared

table 3; Al.V. Panchenko conducted literature search, prepared table 2 and compiled the reference list. All authors approved the final version of the manuscript.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт средств гранта Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-25-20192.

Funding sources. The study was supported by Russian Science Foundation and Kuban Science Foundation (project No. 22-25-20192).

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дмитриев П.В., Васецкий Е.С. Анализ теломерной ДНК: современные подходы и методы // *Онтогенез*. 2009. Т. 40, № 3. С. 163–184.
2. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. Т. 14, № 1. С. 70–77. doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-70-77
3. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: three decades of progress // *Nat Rev Genet*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 299–309. doi: 10.1038/s41576-019-0099-1
4. Спивак И.М., Михельсон В.М., Спивак Д.Л. Длина теломер, активность теломеразы, стресс и старение // *Успехи геронтологии*. 2015. Т. 28, № 3. С. 441–448.
5. Semeraro M.D., Smith C., Kaiser M., et al. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 13. P. 13803–13823. doi: 10.18632/aging.103504
6. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart // *PLoS Genet*. 2014. Vol. 10, N 3. P. e1004191. doi: 10.1371/journal.pgen.1004191
7. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2018. Vol. 392, N 10152. P. 1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
8. Adamson S.S., Brace L.E., Kennedy B.K. Alcohol and aging: from epidemiology to mechanism // *Translational Medicine of Aging*. 2017. Vol. 1. P. 18–23. doi: 10.1016/j.tma.2017.09.001
9. Aida J., Yokoyama A., Izumiyama N., et al. Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus: oesophageal telomeres of alcoholics // *J Pathol*. 2011. Vol. 223, N 3. P. 410–416. doi: 10.1002/path.2817
10. Grach A. Telomere shortening mechanisms. In: *The mechanisms of DNA replication*. IntechOpen, 2013. P. 445–487. doi: 10.5772/55244
11. Tang L.J., Rios R.S., Zhang H., et al. Telomerase: a key player in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease? // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 15, N 7. P. 811–819. doi: 10.1080/17474124.2021.1903318
12. Dong R., Wang X., Wang L., et al. Yangonin inhibits ethanol-induced hepatocyte senescence via miR-194/FXR axis // *Eur J Pharmacol*. 2021. Vol. 890. P. 173653. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173653
13. Harpaz T., Abumock H., Beery E., et al. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells // *Cells*. 2018. Vol. 7, N 10. P. 169. doi: 10.3390/cells7100169
14. Needham B.L., Adler N., Gregorich S., et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 // *Soc Sci Med*. 2013. Vol. 85. P. 1–8. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.02.023
15. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., и др. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // *Вопросы наркологии*. 2018. № 3. С. 27–59.
16. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Кротенко Н.М., и др. Показатели антиоксидантной системы и дофамина плазмы крови в динамике микроволновой резонансной терапии у больных алкоголизмом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 9. С. 67–70. doi: 10.17116/jnevro20171179167-70
17. Dixit S., Whooley M.A., Vittinghoff E., et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 1404. doi: 10.1038/s41598-019-38904-0
18. Notterman D.A., Schnepel L. Telomere time-why we should treat biological age cautiously // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, N 5. P. e204352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4352
19. Починкова П.А., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М. Обновленные краткие рекомендации по подготовке и представлению систематических обзоров: что нового в PRISMA-2020? // *Морская медицина*. 2022. Т. 8, № 2. С. 88–101. doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
20. Pavanello S., Hoxha M., Dioni L., et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption // *Int J Cancer*. 2011. Vol. 129, N 4. P. 983–992. doi: 10.1002/ijc.25999
21. Fyhrquist F., Silventoinen K., Saijonmaa O., et al. Telomere length and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study // *J Hum Hypertens*. 2011. Vol. 25, N 12. P. 711–718. doi: 10.1038/jhh.2011.57
22. Kozlitina J., Garcia C.K. Red blood cell size is inversely associated with leukocyte telomere length in a large multi-ethnic population // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 12. P. e51046. doi: 10.1371/journal.pone.0051046

23. Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Sajjonmaa O., et al. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study // *Eur J Epidemiol*. 2012. Vol. 27, N 10. P. 815–822. doi: 10.1007/s10654-012-9728-0
24. Sun Q., Shi L., Prescott J., et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 5. P. e38374. doi: 10.1371/journal.pone.0038374
25. Liu J.J., Prescott J., Giovannucci E., et al. One-carbon metabolism factors and leukocyte telomere length // *Am J Clin Nutr*. 2013. Vol. 97, N 4. P. 794–799. doi: 10.3945/ajcn.112.051557
26. Bendix L., Thinggaard M., Fenger M., et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014. Vol. 69, N 2. P. 231–239. doi: 10.1093/gerona/glt153
27. Raymond A.R., Norton G.R., Sareli P., et al. Relationship between average leukocyte telomere length and the presence or severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in black Africans // *Eur J Heart Fail*. 2013. Vol. 15, N 1. P. 54–60. doi: 10.1093/eurjhf/hfs147
28. von Känel R., Malan N.T., Hamer M., et al. Comparison of telomere length in black and white teachers from South Africa: the sympathetic activity and ambulatory blood pressure in Africans study // *Psychosom Med*. 2015. Vol. 77, N 1. P. 26–32. doi: 10.1097/PSY.0000000000000123
29. von Känel R., Bruwer E.J., Hamer M., et al. Association between objectively measured physical activity, chronic stress and leukocyte telomere length // *J Sports Med Phys Fitness*. 2017. Vol. 57, N 10. P. 1349–1358. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06426-4
30. de Rooij S.R., van Pelt A.M., Ozanne S.E., et al. Prenatal undernutrition and leukocyte telomere length in late adulthood: the Dutch famine birth cohort study // *Am J Clin Nutr*. 2015. Vol. 102, N 3. P. 655–660. doi: 10.3945/ajcn.115.112326
31. Shin C., Baik I. Associations between alcohol consumption and leukocyte telomere length modified by a common polymorphism of *ALDH2* // *Alcohol Clin Exp Res*. 2016. Vol. 40, N 4. P. 765–771. doi: 10.1111/acer.13005
32. Wang H., Kim H., Baik I. Associations of alcohol consumption and alcohol flush reaction with leukocyte telomere length in Korean adults // *Nutr Res Pract*. 2017. Vol. 11, N 4. P. 334–339. doi: 10.4162/nrp.2017.11.4.334
33. Latifovic L., Peacock S.D., Massey T.E., King W.D. The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016. Vol. 25, N 2. P. 374–380. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1364
34. Révész D., Milaneschi Y., Terpstra E.M., Penninx B.W. Baseline biopsychosocial determinants of telomere length and 6-year attrition rate // *Psychoneuroendocrinology*. 2016. Vol. 67. P. 153–162. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.007
35. Williams D.M., Buxton J.L., Kantomaa M.T., et al. Associations of leukocyte telomere length with aerobic and muscular fitness in young adults // *Am J Epidemiol*. 2017. Vol. 185, N 7. P. 529–537. doi: 10.1093/aje/kww123
36. Pavanello S., Carta A., Mastrangelo G., et al. Relationship between telomere length, genetic traits and environmental/occupational exposures in bladder cancer risk by structural equation modelling // *Int J Environ Res Public Health*. 2017. Vol. 15, N 1. P. 5. doi: 10.3390/ijerph15010005
37. Shen G., Huang J.Y., Huang Y.Q., Feng Y.Q. The Relationship between telomere length and cancer mortality: data from the 1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) // *J Nutr Health Aging*. 2020. Vol. 24, N 1. P. 9–15. doi: 10.1007/s12603-019-1265-z
38. Yamaki N., Matsushita S., Hara S., et al. Telomere shortening in alcohol dependence: roles of alcohol and acetaldehyde // *Journal of Psychiatric Research*. 2019. Vol. 109. P. 27–32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.007
39. Martins de Carvalho L., Wiers C.E., Manza P., et al. Effect of alcohol use disorder on cellular aging // *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236, N 11. P. 3245–3255. doi: 10.1007/s00213-019-05281-5
40. Opstad T.B., Kalstad A.A., Holte K.B., et al. Shorter leukocyte telomere lengths in healthy relatives of patients with coronary heart disease // *Rejuvenation Res*. 2020. Vol. 23, N 4. P. 324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258
41. Honkonen M., Vääräniemi K., Sajjonmaa O., et al. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 12. P. 12376–12392. doi: 10.18632/aging.103459
42. Ahiawodzi P., Fitzpatrick A.L., Djousse L., et al. Non-esterified fatty acids and telomere length in older adults: The Cardiovascular Health Study // *Metabol Open*. 2020. Vol. 8. P. 100058. doi: 10.1016/j.metop.2020.100058
43. Vyas C.M., Ogata S., Reynolds C.F., et al. Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity // *Age Ageing*. 2021. Vol. 50, N 3. P. 838–846. doi: 10.1093/ageing/afaa186
44. Bountziouka V., Musicha C., Allara E., et al. Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank // *Lancet Healthy Longev*. 2022. Vol. 3, N 5. P. e321–e331. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00072-1
45. Aida J., Yokoyama A., Hara S., et al. Telomere shortening in the oral epithelium in relation to alcohol intake, alcohol dehydrogenase (ADH-1B), and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH-2) genotypes and clinicopathologic features // *J Oral Pathol Med*. 2020. Vol. 49, N 1. P. 82–90. doi: 10.1111/jop.12947
46. Li J., Guan Y., Akhtar F., et al. The association between alcohol consumption and telomere length: a meta-analysis focusing on observational studies // *bioRxiv*. 2018. P. 374280. doi: 10.1101/374280
47. Maugeri A., Barchitta M., Magnano San Lio R., et al. The effect of alcohol on telomere length: a systematic review of epidemiological evidence and a pilot study during pregnancy // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 9. P. 5038. doi: 10.3390/ijerph18095038
48. Stefler D., Maljutina S., Maximov V., et al. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 16627. doi: 10.1038/s41598-018-35122-y
49. <https://www.who.int/> World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva : WHO, 2018. 450 p. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

50. Aida J., Yokoyama A., Shimomura N., et al. Telomere shortening in the esophagus of Japanese alcoholics: relationships with chromoendoscopic findings, ALDH2 and ADH1B genotypes and smoking history // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 5. P. e63860. doi: 10.1371/journal.pone.0063860
51. Bijnens E.M., Derom C., Thiery E., et al. Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 12407. doi: 10.1038/s41598-021-91987-6
52. Ningarhari M., Caruso S., Hirsch T.Z., et al. Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target // *J Hepatol*. 2021. Vol. 74, N 5. P. 1155–1166. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.052
53. Дёмина И.А., Семченкова А.А., Кагирова З.Р., Попов А.М. Измерение абсолютной длины теломер методом проточной цитометрии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Т. 17, № 4. С. 68–74. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74
54. Luo Y., Viswanathan R., Hande M.P., et al. Massively parallel single-molecule telomere length measurement with digital real-time PCR // *Sci Adv*. 2020. Vol. 6, N 34. P. eabb7944. doi: 10.1126/sciadv.abb7944
55. Kahl V.F.S., Allen J.A.M., Nelson C.B., et al. Telomere length measurement by molecular combing // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 8. P. 493. doi: 10.3389/fcell.2020.00493
56. Lai T.P., Zhang N., Noh J., et al. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues // *Nat Commun*. 2017. Vol. 8, N 1. P. 1356. doi: 10.1038/s41467-017-01291-z
57. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // *Nucleic Acids Res*. 2009. Vol. 37, N 3. P. e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
58. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length // *Biol Proced Online*. 2011. Vol. 13, N 1. P. 3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3
59. Hemann M.T., Strong M.A., Hao L.Y., Greider C.W. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability // *Cell*. 2001. Vol. 107, N 1. P. 67–77. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00504-9

REFERENCES

1. Dmitriev P.V., Vaseckij E.C. Analiz telomernoj DNK: sovremennye podhody i metody. *Ontogenez*. 2009;40(3):163–184. (In Russ.)
2. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):70–77. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-70-77
3. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet*. 2019;20(5):299–309. doi: 10.1038/s41576-019-0099-1
4. Spivak I.M., Mikhelson V.M., Spivak D.L. Telomere length, telomerase activity, stress and aging. *Advances in Gerontology*. 2015;28(3):441–448. (In Russ.)
5. Semeraro M.D., Smith C., Kaiser M., et al. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13803–13823. doi: 10.18632/aging.103504
6. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart. *PLoS Genet*. 2014;10(3):e1004191. doi: 10.1371/journal.pgen.1004191
7. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
8. Adamson S.S., Brace L.E., Kennedy B.K. Alcohol and aging: from epidemiology to mechanism. *Translational Medicine of Aging*. 2017;1:18–23. doi: 10.1016/j.tma.2017.09.001
9. Aida J., Yokoyama A., Izumiyama N., et al. Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus: oesophageal telomeres of alcoholics. *J Pathol*. 2011;223(3):410–416. doi: 10.1002/path.2817
10. Grach A. Telomere shortening mechanisms. In: Stuart D, editor. *The mechanisms of DNA replication*. IntechOpen; 2013. P. 445–487. doi: 10.5772/55244
11. Tang L.J., Rios R.S., Zhang H., et al. Telomerase: a key player in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(7):811–819. doi: 10.1080/17474124.2021.1903318
12. Dong R., Wang X., Wang L., et al. Yangonin inhibits ethanol-induced hepatocyte senescence via miR-194/FXR axis. *Eur J Pharmacol*. 2021;890:173653. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173653
13. Harpaz T., Abumock H., Beery E., et al. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells. *Cells*. 2018;7(10):169. doi: 10.3390/cells7100169
14. Needham B.L., Adler N., Gregorich S., et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Soc Sci Med*. 2013;85:1–8. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.02.023
15. Bohan N.A., Prokopieva V.D., Ivanova S.A., et al. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence: results from research at the mental health research institute of the Tomsk National Research Medical Center. *Journal of Addiction Problems*. 2018;163(3):27–59. (In Russ.)
16. Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Krotenko N.M., et al. Indices of the antioxidant system and dopamine in blood plasma in the dynamics of microwave resonance therapy in patients with alcoholism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):67–70. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171179167-70
17. Dixit S., Whooley M.A., Vittinghoff E., et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Sci Rep*. 2019;9(1):1404. doi: 10.1038/s41598-019-38904-0

18. Notterman DA, Schneper L. Telomere time-why we should treat biological age cautiously. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e204352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4352
19. Pochinkova PA, Gorbatova MA, Narkevich AN, Grijbovski AM. Updated brief recommendations on writing and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines? *Marine Medicine*. 2022;8(2):88–101. (In Russ). doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
20. Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer*. 2011;129(4):983–992. doi: 10.1002/ijc.25999
21. Fyhrquist F, Silventoinen K, Saijonmaa O, et al. Telomere length and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens*. 2011;25(12):711–718. doi: 10.1038/jhh.2011.57
22. Kozlitina J, Garcia CK. Red blood cell size is inversely associated with leukocyte telomere length in a large multi-ethnic population. *PLoS One*. 2012;7(12):e51046. doi: 10.1371/journal.pone.0051046
23. Strandberg TE, Strandberg AY, Saijonmaa O, et al. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(10):815–822. doi: 10.1007/s10654-012-9728-0
24. Sun Q, Shi L, Prescott J, et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women. *PLoS One*. 2012;7(5):e38374. doi: 10.1371/journal.pone.0038374
25. Liu JJ, Prescott J, Giovannucci E, et al. One-carbon metabolism factors and leukocyte telomere length. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):794–799. doi: 10.3945/ajcn.112.051557
26. Bendix L, Thinggaard M, Fenger M, et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):231–239. doi: 10.1093/gerona/glt153
27. Raymond AR, Norton GR, Sareli P, et al. Relationship between average leukocyte telomere length and the presence or severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in black Africans. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):54–60. doi: 10.1093/eurjhf/hfs147
28. von Känel R, Malan NT, Hamer M, et al. Comparison of telomere length in black and white teachers from South Africa: the sympathetic activity and ambulatory blood pressure in Africans study. *Psychosom Med*. 2015;77(1):26–32. doi: 10.1097/PSY.0000000000000123
29. von Känel R, Bruwer EJ, Hamer M, et al. Association between objectively measured physical activity, chronic stress and leukocyte telomere length. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017;57(10):1349–1358. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06426-4
30. de Rooij SR, van Pelt AM, Ozanne SE, et al. Prenatal undernutrition and leukocyte telomere length in late adulthood: the Dutch famine birth cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):655–660. doi: 10.3945/ajcn.115.112326
31. Shin C, Baik I. Associations between alcohol consumption and leukocyte telomere length modified by a common polymorphism of *ALDH2*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(4):765–771. doi: 10.1111/acer.13005
32. Wang H, Kim H, Baik I. Associations of alcohol consumption and alcohol flush reaction with leukocyte telomere length in Korean adults. *Nutr Res Pract*. 2017;11(4):334–339. doi: 10.4162/nrp.2017.11.4.334
33. Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, King WD. The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(2):374–380. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1364
34. Révész D, Milanecchi Y, Terpstra EM, Penninx BW. Baseline biopsychosocial determinants of telomere length and 6-year attrition rate. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:153–162. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.007
35. Williams DM, Buxton JL, Kantamata MT, et al. Associations of leukocyte telomere length with aerobic and muscular fitness in young adults. *Am J Epidemiol*. 2017;185(7):529–537. doi: 10.1093/aje/kww123
36. Pavanello S, Carta A, Mastrangelo G, et al. Relationship between telomere length, genetic traits and environmental/occupational exposures in bladder cancer risk by structural equation modeling. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):5. doi: 10.3390/ijerph15010005
37. Shen G, Huang JY, Huang YQ, Feng YQ. The Relationship between telomere length and cancer mortality: data from the 1999–2002 National Healthy and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):9–15. doi: 10.1007/s12603-019-1265-z
38. Yamaki N, Matsushita S, Hara S, et al. Telomere shortening in alcohol dependence: roles of alcohol and acetaldehyde. *J Psychiatr Res*. 2019;109:27–32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.007
39. Martins de Carvalho L, Wiers CE, Manza P, et al. Effect of alcohol use disorder on cellular aging. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(11):3245–3255. doi: 10.1007/s00213-019-05281-5
40. Opstad TB, Kalstad AA, Holte KB, et al. Shorter leukocyte telomere lengths in healthy relatives of patients with coronary heart disease. *Rejuvenation Res*. 2020;23(4):324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258
41. Honkonen M, Vääräniemi K, Saijonmaa O, et al. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12376–12392. doi: 10.18632/aging.103459
42. Ahiawodji P, Fitzpatrick AL, Djousse L, et al. Non-esterified fatty acids and telomere length in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Metabol Open*. 2020;8:100058. doi: 10.1016/j.metop.2020.100058
43. Vyas CM, Ogata S, Reynolds CF, et al. Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity. *Age Ageing*. 2021;50(3):838–846. doi: 10.1093/ageing/afaa186
44. Bountziouka V, Musicha C, Allara E, et al. Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(5):e321–e331. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00072-1
45. Aida J, Yokoyama A, Hara S, et al. Telomere shortening in the oral epithelium in relation to alcohol intake, alcohol dehydrogenase (ADH-1B), and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH-2) genotypes and clinicopathologic features. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(1):82–90. doi: 10.1111/jop.12947
46. Li J, Guan Y, Akhtar F, et al. The association between alcohol consumption and telomere length: a meta-analysis focusing on observational studies. *bioRxiv*. 2018;374280. doi: 10.1101/374280

47. Maugeri A, Barchitta M, Magnano San Lio R, et al. The effect of alcohol on telomere length: a systematic review of epidemiological evidence and a pilot study during pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):5038. doi: 10.3390/ijerph18095038
48. Stefler D, Malyutina S, Maximov V, et al. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort. *Sci Rep*. 2018;8(1):16627. doi: 10.1038/s41598-018-35122-y
49. <https://www.who.int/> World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018* [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 450 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
50. Aida J, Yokoyama A, Shimomura N, et al. Telomere shortening in the esophagus of Japanese alcoholics: relationships with chromoendoscopic findings, ALDH2 and ADH1B genotypes and smoking history. *PLoS One*. 2013;8(5):e63860. doi: 10.1371/journal.pone.0063860
51. Bijnens EM, Derom C, Thiery E, et al. Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood. *Sci Rep*. 2021;11(1):12407. doi: 10.1038/s41598-021-91987-6
52. Ningarhari M, Caruso S, Hirsch TZ, et al. Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. *J Hepatol*. 2021;74(5):1155–1166. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.052
53. Demina IA, Semchenkova AA, Kagirowa ZR, Popov AM. Flow cytometric measurement of absolute telomere length. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(4):68–74. (In Russ). doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74
54. Luo Y, Viswanathan R, Hande MP, et al. Massively parallel single-molecule telomere length measurement with digital real-time PCR. *Sci Adv*. 2020;6(34):eabb7944. doi: 10.1126/sciadv.abb7944
55. Kahl VFS, Allen JAM, Nelson CB, et al. Telomere length measurement by molecular combing. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:493. doi: 10.3389/fcell.2020.00493
56. Lai TP, Zhang N, Noh J, et al. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues. *Nat Commun*. 2017;8(1):1356. doi: 10.1038/s41467-017-01291-z
57. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
58. O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online*. 2011;13(1):3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3
59. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*. 2001;107(1):67–77. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00504-9

ОБ АВТОРАХ

***Панченко Андрей Владимирович**, д.м.н.,
главный научный сотрудник;
адрес: Россия, 354376, Сочи, село Весёлое, ул. Мира, стр. 177;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>;
eLibrary SPIN: 4741-1855;
e-mail: ando_pan@mail.ru

Агумава Аслан Анзорович, к.б.н.,
ведущий научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2675-4057>;
eLibrary SPIN: 5103-6356;
e-mail: aslan39@yandex.ru

Павлова Лаура Евгеньевна, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0638-0986>;
eLibrary SPIN: 1437-4004;
e-mail: pavlova_laura@mail.ru

Панченко Алла Вячеславовна, к.м.н.,
ведущий научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-751X>;
eLibrary SPIN: 6426-5271;
e-mail: shmaliy.a.v@gmail.com

Тимина Мария Филипповна, младший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1916-238X>;
eLibrary SPIN: 2506-1965;
e-mail: free_marshmallows@mail.ru

AUTHORS INFO

***Andrey V. Panchenko**, MD, Dr. Sci. (Med.),
chief research associate;
address: 177 Mira street, village Vesjoloe, 354376, Sochi, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>;
eLibrary SPIN: 4741-1855;
e-mail: ando_pan@mail.ru

Aslan A. Agumava, MD, Cand. Sci. (Biol.),
leader research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2675-4057>;
eLibrary SPIN: 5103-6356;
e-mail: aslan39@yandex.ru

Laura E. Pavlova, research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0638-0986>;
eLibrary SPIN: 1437-4004;
e-mail: pavlova_laura@mail.ru

Alla V. Panchenko, MD, Cand. Sci. (Med.),
leader research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-751X>;
eLibrary SPIN: 6426-5271;
e-mail: shmaliy.a.v@gmail.com

Maria F. Timina, junior research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1916-238X>;
eLibrary SPIN: 2506-1965;
e-mail: free_marshmallows@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author