

Генетический полиморфизм ферментов метаболизма этанола*

ШАНГАРЕЕВА З.А.

ВИКТОРОВА Т.В.

НАСЫРОВ Х.М.

САГИДУЛЛИН А.Ф.

БАЙКОВ И.Р.

ассистент кафедры фармакологии Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), Уфа

д.м.н., профессор, зав. лаб. экологич. генетики Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии БГМУ, Уфа

к.м.н., Республиканский наркологический диспансер, Уфа

к.м.н., Республиканский наркологический диспансер, Уфа

Полиморфизм генов, ответственных за метаболизм этанола (гены алкогольдегидрогеназы (ADH2), альдегиддегидрогеназы (ALDH2) и ген семейства цитохрома P-450 (CYP2E1)), обуславливает индивидуальную переносимость алкоголя и риск развития алкогольной болезни печени (АБП). Проведен сравнительный анализ частот полиморфных вариантов этих генов у больных АБП (n=126) и в контрольной группе здоровых лиц (n=120). В результате проведенного исследования выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости нормального генотипа гена ALDH2 (OR=5,02) и гетерозиготного генотипа гена CYP2E1 (OR=7,37) у больных АБП в сравнении с контролем. Изменение среди больных АБП частоты полиморфных вариантов данных генов указывает на их возможную диагностическую и прогностическую значимость, поскольку они задействованы в патогенезе заболевания.

Введение

Известно, что алкоголь обладает не только способностью вызывать зависимость, формируя хронический алкоголизм (синдром зависимости от алкоголя), но, что не менее важно, действует как сильный токсический агент, оказывая патологическое влияние практически на все жизненно важные функции организма [2, 6, 11]. Алкогольное поражение печени является важнейшим последствием патологического действия алкогольной интоксикации. Еще в 1793 году Мэтью Бэйли сообщил о связи цирроза печени с употреблением алкоголя. В течение последних лет наблюдается прямая корреляция между количеством потребляемого алкоголя и уровнем смертности от заболеваний печени [7, 10, 13].

Поскольку разные индивиды существенно различаются реакциями на однотипные внешнесредовые воздействия, развитие АБП во многом может определяться повышенной чувствительностью к алкогольной интоксикации. Предполагается, что АБП и ее наиболее тяжелое проявление — цирроз печени развиваются у лиц с малой степенью зависимости от алкоголя. У таких людей обычно отсутствуют выраженные проявления синдрома отмены; они способны потреблять большие дозы алкоголя в течение многих лет и поэтому входят в группу повышенного риска развития поражения печени [10, 13].

Печень играет первостепенную роль в процессах детоксикации чужеродных соединений (ксенобиотиков), выполняя барьерную функцию. Установлено, что ферменты, ответственные за детоксикацию ксенобиотиков (в том числе и этанола), избирательно локализуются на главных путях их поступления в организм, прежде всего, пищевом (печень, ЖКТ). В печени метаболизируется до 75 — 98% введенного в организм алкоголя [7, 10, 13]. Его биологическое обезвреживание (окисление) представляет сложный биохимический процесс. Внутриклеточная концентрация и направление обменных превращений этанола и ацетальдегида в основном определяются активностью

двух НАД-зависимых ферментов: алкогольдегидрогеназы — АДГ (алкоголь: НАД-оксиредуктаза КФ 1.1.1.1) и альдегиддегидрогеназы — АлДГ (альдегид: НАД-оксиредуктаза КФ 1.2.1.3), локализованных, главным образом, в цитоплазме печени [7, 8, 10, 12].

В дополнение к основному пути окисления этанол может метаболизироваться также в микросомах с помощью так называемой микросомальной этанолюкисляющей системы (МЭОС). Показано, что АДГ метаболизирует три четверти, а МЭОС — четверть этанола, поступающего в организм [7, 8, 10, 13]. Длительное злоупотребление алкоголем стимулирует продукцию цитохрома P-450 (CYP2E1), обеспечивая более быструю элиминацию этанола у больных алкоголизмом. Эти нарушения функции МЭОС, наряду с повышенной выработкой ацетальдегида, способствуют снижению обезвреживающей функции печени по отношению к экзогенным токсинам и этанола в том числе [2, 3, 5, 14, 17].

Индивидуальная переносимость алкоголя и риск ущерба здоровью в значительной мере зависят от степени активности этих ферментов, которая запрограммирована генетически. Предполагается, что полиморфные варианты генов ADH2, ALDH2 и CYP2E1 определяют индивидуальные и популяционные различия в чувствительности (толерантности) к алкоголю. Обладатели высокоактивного фермента АДГ2 и цитохрома P-4502E1 могут переносить алкоголь в больших дозах, а пассивной АлДГ2 — страдать от тяжелого постинтоксикационного синдрома и непереносимости алкоголя [7, 10, 13].

Целью исследования является изучение роли полиморфизма генов ADH2, ALDH2 и CYP2E1, участвующих в метаболизме этанола, в развитии АБП.

Материалы и методы

Обследованы 126 пациентов мужского пола в возрасте от 28 до 59 лет, страдающих хроническим алкоголизмом с проявлениями АБП и проходивших курс стационарной терапии в Республиканском наркологическом диспансере (г. Уфа). Критерий отбора в группу включал длительный алкогольный анамнез и отсутствие маркеров вирусного гепатита и других поражений печени. Клиническое обследо-

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №02-04-97905 «Агидель») и программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

дование состояло из сбора жалоб и анамнеза, физикальных, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Контрольную группу составили 120 здоровых мужчин, не злоупотребляющих алкоголем, подобранные по возрасту и этнической принадлежности.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [20]. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводилась на амплификаторе производства компании “ДНК-технология” с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* производства фирмы “Бιον”. Реакции выполнялись в 30 мкл общего объема смеси, содержащей 67 мМ трис- HCl (pH 8,8), 16,6 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 1,5 мМ MgCl_2 , 0,01% Tween-20, 0,1 мкг геномной ДНК, по 200 мкМ dATP, dGTP, dCTP, dTTP и 1 единицу ДНК-полимеразы. К смеси добавлялись специфические олигонуклеотидные праймеры: ADH2 [15, 23], ALDH2 [21], CYP2E1 [17, 18] (по 10 пМ каждого праймера). Условия проведения ПЦР варьировали в зависимости от используемого праймера. Для выявления полиморфизма генов был использован метод анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). В гене ADH2 полиморфизм 215A/G экзона 3 сопровождается появлением сайта, узнаваемого эндонуклеазой рестрикции *NmuCI* [23]. Полиморфизм 1519G/C/AT экзона 12 гена ALDH2 приводит к потере сайта для эндонуклеазы рестрикции *Bst6I* [21]. Однонуклеотидная замена в 5'- области гена CYP2E1: —1019 C/T приводит к появлению сайта для эндонуклеазы рестрикции *PstI* [17]. Гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК проводили соответствующими эндонуклеазами рестрикции фирм MBI Fermentas и “Сибэнзим” в стандартных условиях: к 10 мкл амплификата добавляли 5 единиц фермента и инкубировали при 37 °C не менее 12 ч.

Результаты амплификации и рестрикции оценивались путем проведения вертикального электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле. По окончании электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия (0,1 мкг/мл) в течение 15 мин и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Математическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ IBM PENTIUM с использованием статистической программы Statistica v. 5.0. В случае парного сравнения выборок по частоте одного генотипа использовали точный критерий Фишера. Достоверность различий в частотах встречаемости изучаемых признаков между группой больных и соответствующей контрольной группой определяли по критерию χ^2 с коррекцией Йетса (RxC-статистика) [4, 22]. О силе ассоциации генотипов и комбинаций генотипов с предрасположенностью к АБП судили по величине отношения шансов (odds ratio — OR) [4].

Результаты и обсуждение

Согласно данным ряда авторов, на долю лиц с “атипичной” высокоактивной формой АДГ2 приходится всего 5–10% среди англичан, тогда как в популяции японцев и китайцев они составляют 85–98%. У населения некоторых стран Европы, употребляющего относительно большое количество алкоголя на душу населения (10–13 л в год), частота генов, кодирующих активную изоформу АДГ2 и пассивную — АлДГ2 очень низка и составляет соответственно 4 и 1% [12, 15, 21].

Предварительные результаты молекулярно-генетических исследований московской популяции, проводимых Российским университетом дружбы народов совместно с НИИ наркологии МЗ РФ, свидетельствуют о высокой частоте носительства аллелей ADH2² и ALDH2² — 44% и 20% соответственно [9]. Это, с одной стороны, допускает высокую от рождения толерантность к алкоголю (возможность его потребления в больших дозах), а с другой, определяет развитие его непереносимости и тяжелое постинтоксикационное состояние. В московской популяции среди злоупотребляющих алкоголем лиц (больные алкоголизмом, циррозом печени) этот генотип встречался в полтора раза чаще, чем в контроле, что несколько отличается с общепринятыми данными [9, 15, 21, 23]. Генофонд московской популяции в первом приближении отражает таковой в Российской Федерации в целом, поскольку столичный мегаполис не является генетическим изолятом. Авторы призывают пересмотреть полученные данные в связи с устоявшимся мнением о том, что данные аллели (ADH2² и ALDH2²), свойственные, как считалось ранее, исключительно “малоопьющим” популяциям монголоидной расы (Китай, Корея, Япония), будто бы являются защитными, не позволяющими злоупотреблять алкоголем [9].

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным провести подобные исследования среди жителей Волго-Уральского региона, представляющих смешанную по этническому составу группу.

АДГ является одним из главных ферментов, осуществляющих метаболизм этанола. Каждая из пяти субъединиц фермента — , , , , — кодируется отдельными генами, которые называются ADH1, ADH2, ADH3, ADH4 и ADH5. Соответственно полиморфизму изоферментов АДГ отмечается полиморфизм аллелей генов, кодирующих эти ферменты [12, 19]. Известно, что замена аргинина на гистидин в 47-м положении полипептидной цепи (Arg47His) обусловлена транзицией A/G в 215-й позиции экзона 3 гена ADH2, что ассоциировано с повышением активности так называемого атипичного фермента АДГ2 [12, 15, 19, 23].

Результаты молекулярно-генетического анализа генов ADH2, ALDH2 и CYP2E1 у больных АБП представлены в табл.1. Установлено, что среди больных АБП чаще встречается генотип ADH21/ADH21 (92,86%), чем в контроле (87,50%). Несмотря на то, что статистический анализ с использованием критерия χ^2 не выявил достоверных различий по распределению частот генотипов между обследованными группами ($\chi^2 = 1,44$; $P=0,23$), риск развития АБП у индивидов с данным генотипом оказался повышенным почти вдвое ($OR=1,86$). Обнаружена тенденция к снижению частоты встречаемости гетерозиготного генотипа ADH21/ADH22 у больных АБП до 7,14% по сравнению с контролем — 12,50%. Хотя различия не достоверны ($\chi^2 = 1,44$; $P=0,23$), показатель отношения шансов ($OR=0,53$) свидетельствует о преобладании данного генотипа в контроле, т.е. у тех лиц, которые не злоупотребляют алкоголем, возможно, из-за его непереносимости. Следовательно, данный генотип необходимо рассматривать как протективный. Меньшая встречаемость данного генотипа в группе больных АБП, вероятно, позволяет им употреблять большие дозы этанола длительное время.

Другим ферментом, играющим важную роль в метаболизме этанола, является АлДГ I класса. Существует 2 изоформы этого фермента: АлДГ1 и АлДГ2. Как и в случае с

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов алкогольдегидрогеназы (ADH2), альдегиддегидрогеназы (ALDH2) и гена цитохрома Р-450 (CYP2E1) у лиц с алкогольной болезнью печени, %

Аллели и генотипы		Больные АБП (n = 126)	Контроль (n = 120)	² (P)	
ADH2	ADH2 ¹	96,43	93,57	1,36 (0,24)	1,80 (0,72—4,55)
	ADH2 ²	3,57	6,25		0,55 (0,22—1,38)
	ADH2 ¹ /ADH2 ¹	92,86	87,50	1,44 (0,23)	1,86 (0,72—4,82)
	ADH2 ¹ /ADH2 ²	7,14	12,50		0,53 (0,20—1,37)
	ADH2 ² /ADH2 ²	0	0		—
ALDH2	ALDH2 ¹	99,21	96,25	3,65 (0,06)	4,87 (0,97—32,94)
	ALDH2 ²	0,79	3,75		0,20 (0,03—1,02)
	ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹	98,42	92,50	3,74 (0,05)	5,02 (0,98—34,50)
	ALDH2 ¹ /ALDH2 ²	1,58	7,50		0,19 (0,02—1,01)
	ALDH2 ² /ALDH2 ²	0	0		—
CYP2E1	(C1)	94,44	99,16	7,27 (0,01)	0,14 (0,02—0,66)
	(C2)	5,56	0,84		7,00 (1,49—45,00)
	(C1C1)	88,88	98,33	7,52 (0,01)	0,13 (0,02—0,64)
	(C1C2)	11,12	1,67		7,37 (1,54—48,12)
	(C2C2)	0	0		—

Примечание (здесь и в других таблицах). n — объем выборки; p — уровень значимости различий по частотам генотипов и аллелей (комбинаций генотипов); OR — показатель отношения шансов; ДИОР — 95%-ный доверительный интервал показателя OR

АДГ имеется полиморфизм аллелей генов этого фермента. Наиболее изучен полиморфизм гена ALDH2, который связан с замещением глутамина на лизин в 487-м положении полипептидной цепи фермента (Glu487Lis) в результате замены G-C на A-T в 1519-й позиции экзона 12, что сопровождается появлением так называемой дефектной формы АлДГ2 [12, 16, 21]. Наличие АлДГ2 с низким сродством к ацетальдегиду приводит к высокой концентрации этого субстрата в крови после употребления алкоголя и обуславливает, по мнению большинства авторов, “флашинг-реакцию”, проявляющуюся в выраженной гиперемии лица, повышении температуры кожи, тахикардии, мышечной гипотонии и некоторых других неприятных симптомах [7, 9].

В результате молекулярно-генетического анализа гена ALDH2 выявлено, что генотип ALDH21/ALDH21 в 98,42% случаев встречался у больных АБП, а в контроле составил 92,50% (табл. 1). Достоверное увеличение частоты данного генотипа среди больных ($\chi^2 = 3,74$; $P < 0,05$) указывает на его возможную прогностическую значимость (OR = 5,02). Частота гетерозиготного генотипа ALDH21/ALDH22 у больных АБП составила 1,58%, по сравнению с группой контроля — 7,50%. Полученные достоверные различия ($\chi^2 = 3,74$; $P < 0,05$) отражают преобладание данного генотипа в контроле среди лиц, не злоупотребляющих алкоголем, и позволяют рассматривать его как протективный (OR=0,19). При анализе генов ADH2 и ALDH2 установлено, что гомозиготные носители мутации не встречались ни среди больных, ни в контроле.

Известно, что длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию цитохромов Р-450, в частности CYP2E1, избирательно локализованного в гепатоцитах. Активация МЭОС, приводящая к ускорению элиминации этанола у больных алкоголизмом, формирует большое ко-

личество его токсических метаболитов, вызывающих окислительный стресс и повреждение печени. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, основное значение в метаболизме этанола имеет именно этот путь [3, 5, 7, 9, 17]. Необходимо помнить о том, что цитохром Р-450-зависимая МЭОС, наряду с метаболизмом алкоголя, участвует в детоксикации лекарственных препаратов (например, ацетаминофена, нитрозаминов). Поэтому фармакотерапия алкоголизма и повреждений печени при индукции ферментов системы цитохрома Р-450 приводит к дополнительному повреждению печени активными метаболитами лекарственных препаратов [1, 3, 5]. Цитохром CYP2E1 относится к группе генов суперсемейства цитохромов Р-450, ответственных за I фазу детоксикации ксенобиотиков. Цитохром CYP2E1 метаболизирует этанол и многие известные проканцерогены, такие, как нитрозамины, находящиеся в табачном дыме [1, 3, 5]. В гене CYP2E1 на сегодняшний день идентифицировано несколько полиморфных локусов. Полиморфизмы, выявленные с помощью эндонуклеаз рестрикции RsaI: G/C(–1259), PstI: C/T(–1019), локализованы в 5'-области гена и находятся в неравновесном сцеплении друг с другом [14, 17]. Показано, что мутация гена CYP2E1, обусловленная транзицией C/T в –1019 позиции нуклеотидной последовательности промоторной области гена, способствует синтезу фермента с повышенной активностью [17, 18].

В результате молекулярно-генетического анализа гена CYP2E1 у больных АБП установлено, что гомозиготные носители мутации не встречались ни среди больных, ни в контроле (табл. 1). Необходимо отметить, что частота гетерозиготного по мутации генотипа (C1C2) оказалась выше среди больных АБП (11,12%), чем в группе здоровых мужчин (1,67%). Статистический анализ с использованием критерия χ^2 выявил существенные различия по распределению частот генотипов между обследованными

группами ($\chi^2 = 7,52$; $P < 0,05$). Характерное увеличение частоты гетерозиготных носителей мутации среди больных указывает на возможную прогностическую значимость данного параметра ($OR = 7,37$).

Поскольку гены ADH2 и ALDH2 функционально относятся к единой системе метаболизма этанола [5], рациональным представлялось проведение анализа ассоциаций сочетаний генотипов полиморфных локусов с риском развития АБП.

Все возможные комбинации генотипов были сгруппированы в *генотипы высокого и низкого риска* (табл. 2). К группе генотипов высокого риска отнесли комбинации, в которых нет ни одного или присутствует только один аллель, ассоциированный с высокой активностью ферментов АДГ2 и низкой активностью АЛДГ2 (аллель ADH2² и ALDH2²). Это следующие генотипы: ADH2¹/ADH2¹ — ALDH2¹/ALDH2¹, ADH2¹/ADH2¹ — ALDH2¹/ALDH2², ADH2¹/ADH2² — ALDH2¹/ALDH2¹. Группу низкого риска составили комбинации, содержащие 2 и более аллелей, связанных с высокой активностью ферментов АДГ2 и низкой активностью АЛДГ2: ADH2¹/ADH2¹ — ALDH2²/ALDH2², ADH2¹/ADH2² — ALDH2¹/ALDH2², ADH2¹/ADH2² — ALDH2²/ALDH2², ADH2²/ADH2¹ — ALDH2¹/ALDH2¹, ADH2²/ADH2¹ — ALDH2¹/ALDH2², ADH2²/ADH2¹ — ALDH2²/ALDH2². Распределение комбинаций генотипов показано в табл. 2.

Из представленных данных видно, что из девяти возможных комбинаций генотипов у больных АБП встречались только 3 варианта, а в контроле — 4, так как в исследуемых когортах отсутствовали гомозиготы по аллелям ADH2² и ALDH2². Различия в частотах комбинаций генотипов между больными АБП и контрольной группой статистически не различались. Среди больных АБП чаще

встречались индивиды с сочетанием нормальных генотипов ADH2¹/ADH2¹ и ALDH2¹/ALDH2¹ (91,27%) в сравнении с контролем (82,50%). У лиц с данной комбинацией генотипов риск развития АБП оказался повышенным почти вдвое ($R=2,21$), поскольку высокая переносимость алкоголя создает условия для возможного его злоупотребления. Данное предположение подтверждает и более редкая встречаемость комбинации из нормального генотипа ADH2¹/ADH2¹ гена ADH2 и гетерозиготного генотипа ALDH2¹/ALDH2² гена ALDH2 у больных АБП — 1,59%, в сравнении с контролем — 5,83%. Хотя различия не достоверны ($\chi^2 = 2,05$; $P=0,15$), данный генотип следует рассматривать как протективный ($OR=0,26$).

Индукция МЭОС, наряду с повышенной выработкой ацетальдегида, способствует дополнительному повреждающему действию на печень [5, 7, 9, 13]. Результаты нашего исследования, показавшие достоверное увеличение частоты гетерозиготных носителей мутации C1C2 гена CYP2E1 среди больных АБП, указывают на прогностическую значимость данного параметра ($\chi^2 = 7,52$; $P < 0,01$; $OR = 7,37$) в развитии поражения печени при злоупотреблении алкоголем. В этой связи представлялось целесообразным рассмотреть комбинации встречающихся генотипов генов ADH2 и ALDH2 в исследуемых когортах с генотипом гена цитохрома P-450 (CYP2E1).

Результаты анализа комбинации генотипов полиморфных локусов генов ADH2, ALDH2 и CYP2E1 у лиц с АБП и в контроле представлены в табл. 2. Выявлено достоверное увеличение комбинации повышенного риска ADH2¹/ADH2¹ — ALDH2¹/ALDH2¹ — C1C2 среди больных АБП — 11,12%, в сравнении с контролем — 1,67% ($\chi^2 = 7,52$; $p < 0,05$). У лиц с данной комбинацией геноти-

Таблица 2

Комбинации генотипов полиморфных локусов алкогольдегидрогеназы (ADH2), альдегиддегидрогеназы (ALDH2) и гена цитохрома P-450 (CYP2E1) у лиц с алкогольной болезнью печени (%)

Комбинации генотипов генов ADH2—ALDH2		Больные АБП (n = 126)	Контроль (n = 120)	χ^2 (P)	OR (ДИ _{OR})
Низкий риск	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ² /ALDH2 ²	0	0	—	—
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ²	0	1,67	0,01 (0,97)	0,48 (0,02—6,74)
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ² /ALDH2 ²	0	0	—	—
	ADH2 ² /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹	0	0	—	—
	ADH2 ² /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ²	0	0	—	—
	ADH2 ² /ADH2 ² — ALDH2 ² /ALDH2 ²	0	0	—	—
Высокий риск	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹	91,27	82,50	3,43 (0,06)	2,21 (0,96—5,18)
	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ¹ /ALDH2 ²	1,59	5,83	2,05 (0,15)	0,26 (0,04—1,40)
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹	7,14	10,00	0,32 (0,56)	0,69 (0,26—1,85)
Комбинации генотипов генов ADH2—ALDH2—CYP2E1					
Низкий риск	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹ — C1C2	11,12	1,67	7,52 (0,01)	7,37 (1,54—48,12)
	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ¹ /ALDH2 ² — C1C2	0	0	—	—
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹ — C1C2	0	0	—	—
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ² — C1C1	0	1,67	0,01 (0,97)	0,48 (0,02—6,74)
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ² — C1C2	0	0	—	—
Высокий риск	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹ — C1C1	80,15	80,83	0,01 (1,01)	0,96 (0,49—1,89)
	ADH2 ¹ /ADH2 ¹ — ALDH2 ¹ /ALDH2 ² — C1C1	1,59	5,83	2,05 (0,15)	0,26 (0,04—1,40)
	ADH2 ¹ /ADH2 ² — ALDH2 ¹ /ALDH2 ¹ — C1C1	7,14	10,00	0,32 (0,56)	0,69 (0,26—1,85)

пов риск развития АБП повышен почти в 7 раз ($OR=7,37$), поскольку комбинация нормальных генотипов генов ADH2, ALDH2 с высокоактивным генотипом гена CYP2E1 создает условия для длительного злоупотребления этанолом и развития АБП.

Таким образом, в исследовании выявлены рискованные генотипы и комбинации генотипов, ассоциированные с повышенной вероятностью развития АБП, а также протективные комбинации генотипов, ассоциированные с устойчивостью к АБП. Мы предполагаем, что эти генетические маркеры могут служить критериями для выявления групп повышенного риска АБП и выбора рациональных терапевтических мероприятий.

Список литературы

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
2. Бочков Н.П., Филиппова Т.В., Колесова Г.Н. Алкоголь и наследственность // Вестник Академии медицинских наук СССР. — 1988. — №3. — С.32-35.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рощупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Серия биофизика. — М., 1991. — 251 с.
4. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука. — 1991. — 269 с.
5. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский Образовательный журнал. — 1999. — №1. — С. 8—12.
6. Лекции по наркологии // Под ред. Н.Н. Иванца — М.: Медпрактика, 2001. — 343 с.
7. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. — 2001. — №6. — С. 14—17.
8. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма. — Минск: Высшая школа, 1986. — 265 с.
9. Огурцов П.П. Генетический фактор риска развития алкогольной патологии в московском регионе // Протокол собрания рабочей комиссии Консультационно-экспертного совета по вопросам производства и оборота этилового спирта, алкогольных и спиртосодержащих продуктов при Федеральном собрании РФ 1.07.1999. Москва.
10. Подымова С.Д. — Механизмы алкогольного повреждения печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — №5. — С. 21—25.
11. Руководство по наркологии // Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика — 2002. — Т.1. — 443 с.
12. Хартоник А.М., Тейтельбаум А.Е. Биологические аспекты наркологии // Вопросы наркологии. — 1990. — №2. — С. 7—11.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей/ Пер. с англ. Гл. редактор З.Г. Апросина, Н.А. Мухин. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 859 с.
14. Bartsch H, Nair U, Risch A et al. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2000. — Vol. 9, №1. — P. 3—28.
15. Goedde H.W., Agarwal D.P., Fritze G. et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations // Hum. Genet. — 1992. — Vol. 88. — P. 344—346.
16. Harada S., Zhang S. New strategy for detection of ALDH2 mutant // Alcohol and alcoholism 28 Suppl 1A. — 1993. — P. 11—13.
17. Hayashi S., Watanabe J., Kawajiri K. Genetic polymorphisms in 5' — flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450 IIE1 gene // J. Biochem. — 1991. — Vol. 110. — P. 559—565.
18. Huang C-Y., Huang K-L., Cheng T-J et al. The GSTT1 and CYP2E1 genotypes are possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function // Arch. Toxicol. — 1997. — Vol. 71. — P. 482—488.
19. Ikuta T., Szeto S., Yoshida A. Three human alcohol dehydrogenase subunits: cDNA structure and molecular and evolutionary divergence // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 634—638.
20. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in molecular biology. Eds. Walker J.M.N.Y. Human Press. — 1984. — P. 31—34.
21. Peterson R.J., Jeffrey D.G., Long C. Nucleotide sequence diversity in non-coding regions of ALDH2 as revealed by restriction enzyme and SSCP analysis // Hum. Genet. — 1999. — Vol.104. — P. 177—187.
22. Roff D. F., Bentzen P. The statistical analysis of mitochondrial DNA: 2 and problem of small samples // Mol. Biol. Evol. — 1989. — Vol. 6. — P. 539—545.
23. Xu Y., Carr L.G., Bosron W.F. et al. Genotyping of human alcohol dehydrogenases at the ADH2 and ADH3 loci following DNA sequence amplification // Genomics. — 1988. — Vol. 2. — P. 209—214.

GENE POLYMORPHISM OF ETHANOL METABOLIZING ENZYMES

SHANGAREEVA Z.A. postgraduate scientist, Institute of biochemistry and genetics, Ufa scientific center Russian Academy of Science
 VICTOROVA T.V. Dr.med.sci., professor, Deptm. Head, Institute of biochemistry and genetics, Ufa scientific center Russian Academy of Science
 NASIROV H.M. Dr.med.sci., professor, Bashkir State Medical University, Ufa
 SAGIDULLIN A.F. cand.med.sci., Republic narcology hospital, Ufa
 BAYKOV I.R. cand.med.sci., Republic narcology hospital, Ufa

Polymorphisms of the genes encoding of ethanol-metabolizing enzymes alcohol dehydrogenase (ADH2), aldehyde dehydrogenase (ALDH2) and cytochrome P-450 (CYP2E1) are in association with inter-individual difference in alcohol metabolism and susceptibility to alcoholic liver disease (ALD). The aims of this study were to determine genotypes and alleles frequencies of ADH2, ALDH2 and CYP2E1 genes in male Russian patients with ALD (n=126) and healthy control group (n=120). We have found higher frequencies of homozygous genotypes for ALDH2 ($OR= 5,02$) and higher frequencies of heterozygous genotypes for CYP2E1 ($OR=7,37$) genes in male Russian patients with ALD. So, we can assume that polymorphic variants of these genes play an important role in the development of ALD.