

# Полиморфизм генов ферментов метаболизма этанола *ALDH2, ADH1C, ADH4 и CYP2E1* и риск развития алкогольной зависимости в русской популяции Центрально-Чернозёмного региона

ИВАНОВ В.П. д.м.н., профессор, академик РАЕН, зав. кафедрой медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ  
ТРУБНИКОВА Е.В. к.б.н., доцент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии КГМУ  
КУЩЁВА Н.С. главный психиатр Старооскольского городского округа,  
зав. психиатрическим отделением МБУЗ «Старооскольская ЦРБ», заочный аспирант КГМУ  
КУЩЁВ Д.В. врач психиатр-нарколог, заочный аспирант КГМУ; e-mail: kuschevdy@mail.ru

Курский государственный медицинский университет, Курск

Изучено распределение аллелей и генотипов гена альдегиддегидрогеназы *ALDH2*, алкогольдегидрогеназы *ADH1C* и *ADH4* и трёх генов цитохрома *P450 2E1 (CYP2E1)* в выборках русской популяции Центрально-Чернозёмного региона. Предрасположенность к алкогольной зависимости (АЗ) ассоциировалась с аллельными вариантами двух полиморфных генов ферментов метаболизма этанола: альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*, локус 357, полиморфизм аденил-гуанин) и алкогольдегидрогеназы (*ADH4*, локус 1800759, полиморфизм аргинин-серин). Отношение шансов (OR) развития АЗ у больных для носителей для аллеля G гена *ALDH2* составило 3,42 (95%CI 1,55–7,22;  $p=0,001$ ), для аллеля S гена *ADH4* — OR=3,65 (95%CI 1,51–9,23;  $p=0,002$ ). Обнаружена ассоциация генотипа AG гена *ALDH2* (OR=3,56; 95%CI 1,12–11,18;  $p=0,004$ ) и генотипа SS гена *ADH 4* (OR=1,88; 95%CI 1,02–3,46;  $p=0,05$ ) с риском развития АЗ.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, ферменты метаболизма этанола, генетический полиморфизм

## Введение

В связи со значимостью проблемы алкогольной зависимости в последние 15–20 лет во всех странах проводят большое количество научных исследований. Описаны медико-биологические аспекты зависимости от алкоголя, основные клинические особенности заболевания, предприняты попытки установить систему маркёров для выделения групп биологического риска в отношении развития алкоголизма. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что вклад генетических факторов в риск развития АЗ достигает 50–70% от общего риска заболевания [8]. Однако в связи с полигенно-мультифакториальной природой заболевания многие принципиальные вопросы этиологии и патогенеза АЗ остаются в настоящее время спорными.

Имеются многие данные о том, что предрасположенность к алкоголизму связана с генами ферментов, участвующих в метаболизме этанола [7, 10, 12, 16, 18]. Очень важную роль в этом метаболизме играют алкогольдегидрогеназа (*ADH*), альдегиддегидрогеназа (*ALDH*) и цитохром P-450 2E1 (*CYP2E1*). На первом этапе окисления этанола *ADH* окисляет этанол в ацетальдегид. На втором этапе *ALDH* метаболизирует ацетальдегид в ацетат. От активности этих

ферментов зависит индивидуальная переносимость алкоголя. При высокой активности первого фермента и низкой второго употребление алкоголя ведёт к накоплению в крови токсичного ацетальдегида, что проявляется в так называемой флашинг-реакции — покраснении лица, сердцебиении.

Алкогольдегидрогеназа — цинксодержащий фермент, участвующий в процессе биохимического превращения этанола, содержится в основном в цитоплазме гепатоцитов. Она окисляет около 95% этанола, поступающего в организм в средних и малых дозах. В настоящее время у человека установлены 7 генов алкогольдегидрогеназ (*ADH*), кодирующихся субъединицами  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\pi$ ,  $\chi$  и  $\mu$  (или  $\sigma$ ): *ADH1A*, *ADH1B\*1*, *ADH1B\*2*, *ADH1B\*3*, *ADH1C\*1*, *ADH1C\*2*, *ADH4*, *ADH5* и *ADH7* [7, 11, 14].

Гены *ADH* I-го класса окисляют этанол, поступающий перорально, и наиболее представлены в печени. *ADH* II-го класса (ген *ADH4*) расщепляет этанол только при высоких концентрациях. *ADH* III-го класса (ген *ADH5*) — эволюционно наиболее древняя *ADH* — также расщепляет длинноцепочечные алифатические и ароматические спирты, бензохиноны, не окисляет метанол. *ADH6* экспрессируется в большинстве органов и тканей и функционирует в основном как глутатионзависимая формальдегидде-

гидрогеназа. *ADH IV*-го класса (ген *ADH7*) проявляет высокую активность к этанолу при больших его концентрациях. *ADH V*-го класса (ген *ADH6*), как и *ADH4*, наименее изучена, экспрессируется в печени и желудке [1, 10].

В совокупности гены *ADH* сходны по структуре, произошли от одного общего предшественника, а их продукты имеют широкий спектр субстратной специфичности и сопряжены с восстановлением никотинамиддинуклеотида — НАД.

Было установлено, что *ADH1B\*47His* обладает протекторным действием в отношении алкоголизма у китайцев и японцев, и показано, что аллель *ADH1C\*1* находится в неравновесии по сцеплению с аллелем *ADH1B\*47His* и поэтому не оказывает значимого влияния на риск развития алкоголизма в Восточной Азии и у европеоидов [15]. В целом же, данные о вкладе полиморфизма *ADH1B* в формирование АЗ противоречивы. Полиморфизм на локусе *ADH2*, вероятнее всего, приводит к значительным различиям в метаболизме этанола. Данные российских исследователей указывают на высокую частоту у россиян аллеля *ADH2\*2*, связанного со снижением толерантности к алкоголю [4]. Имеются единичные данные в литературе о незначительной роли *ADH3*, *ADH4* в протекторном эффекте по отношению к формированию алкоголизма [15].

*ALDH* принимает участие в распаде спиртов — переводит образующиеся после окисления спиртов альдегиды в кислоты. Один из основных изоферментов *ALDH* выделяется главным образом из митохондрий, имеет низкую частоту  $K_m$  к ацетальдегиду и обозначается большинством авторов как *ALDH1*, второй обнаруживается преимущественно в цитозоле, имеет высокую частоту  $K_m$  к ацетальдегиду и обозначается как *ALDH2* [7]. *ALDH1* имеет изоформы: *ALDH1<sup>1</sup>* и *ALDH1<sup>2</sup>*, — причём последнюю принято называть «дефектной». Наличие «дефектной» *ALDH1* с низким сродством к ацетальдегиду приводит к образованию высоких концентраций этого субстрата в крови после употребления алкоголя и обуславливает, по мнению большинства авторов, «флашинг-реакцию». Известно, что этот эффект алкоголя наиболее распространён у представителей монголоидной расы (у 57—85% лиц) и встречается только у 4—10% европейцев. При этом не исключается, что в отдельных случаях и аномальная цитозольная *ALDH1*, имеющая также низкую активность в отношении ацетальдегида, играет какую-то роль в этом явлении. Большинство европейцев имеет два основных изофермента: цитозольный и митохондриальный, — в то время как почти половина исследованных представителей азиатских популяций имеет только цитозольную форму.

Полиморфизм *ALDH2\*2* встречается у 50% представителей монголоидной расы и практически не встречается у представителей кавказской и негроидной рас. У пациентов с мутацией *ALDH2\*2* происходит накопление ацетальдегида в крови, приводящее к поражению печени. Интенсивный приём алкоголя у лиц с указанным полиморфизмом может привести, в частности, к быстрому развитию алкогольной болезни и/или циррозу печени. Гены, кодирующие субъединицы отдельных изоферментов *ALDH*, располагаются на разных хромосомах. Ген *ALDH1* локализован на 12-й хромосоме, ген *ALDH2* — на 9-й, ген *ALDH3* — на 17-й. Как и в случае с АДГ, соответственно полиморфизму изоферментов *ALDH* имеется полиморфизм аллелей генов этого фермента.

При тканевой концентрации этанола выше 10 ммоль/л (50 мг/дл) основную роль в его метаболизме играет микросомальная этанолюксидирующая система (МЭОС). Основным компонентом МЭОС является цитохром P-450 2E1 (*CYP2E1*), который участвует в метаболизме других соединений, таких, как ацетаминофен, нитрозамины и т.д. Длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию *CYP2E1*, что, вероятно, приводит к более быстрой элиминации этанола у больных АЗ и формированию соматических осложнений алкоголизации [9]. Экспрессия гена обладает тканевой специфичностью с наибольшим его содержанием в печени преимущественно в 30-й зоне ацинуса. В меньших количествах ген *CYP2E1* экспрессируется в лёгких, пищеводе и кишечнике. Существуют значительные индивидуальные различия в активности и индуцибельности цитохрома *CYP2E1* у человека (до 50 раз); уровень его может различаться в 12 раз [5].

Установлено не менее 14 вариантов гена *CYP2E1*, оказывающих влияние на активность фермента. Частоты аллелей *c1* и *c2* гена *CYP2E1* в различных этнических группах существенно различаются, что определяет степень влияния данного полиморфизма в разных популяциях. Аллель *c2* распространён в странах Азии и является довольно редким среди европейцев [12, 13].

Таким образом, полиморфизм генов ферментов метаболизма этанола играет значительную роль в предрасположенности к АЗ. В связи с противоречивостью имеющихся данных и необходимостью учёта этнической принадлежности исследованных индивидов проблема требует дальнейшего изучения.

Цель настоящей работы — исследовать вовлечённость полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола в формирование предрасположенности к АЗ и изучить их влияния на особенности клинических проявлений и течение болезни.

**Объект и методы исследования**

Обследован 121 пациент, страдающий АЗ 1—2-й стадии. Формирование экспериментальной выборки проводилось из пациентов, находившихся на стационарном лечении, и больных, состоявших на диспансерном учёте, получавших лечение амбулаторно в наркологическом ЛПУ Белгородской области. Диагноз был поставлен в соответствии с МКБ-10 (1994 г.).

Контрольную группу составили 70 условно здоровых лиц, не имеющих диагностических признаков наркологической патологии, не состоящих на учёте у нарколога. Группы были рандомизированы по полу и возрасту. Все обследуемые относились к европеоидной расе, постоянно проживали на территории России (Белгородской области) и не были связаны между собой узами родства. В начале работы в соответствии с современными этическими стандартами с каждого пациента было получено добровольное информированное согласие.

С учётом поставленных целей и задач изучались частоты аллелей и генотипов ферментов метаболизма этанола.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета (г.Курск). Для проведения молекулярно-генетических исследований у всех обследуемых проводился забор венозной крови. Выделение геномной ДНК осуществляли из замороженной венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции [17]. Генотипирование полиморфизмов генов тканевых факторов роста проводилось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикционного анализа по методикам, опубликованным в литературе.

Для оценки наследственной компоненты подверженности АЗ был проведён молекулярно-генетический анализ в выбранной популяции шести ДНК-маркёров четырёх структурных генов, включавших гены основных ферментов метаболизма этанола: цитохрома P450 2E1 — 3 полиморфизма (*CYP2E1* 1053C>T, *CYP2E1* 7632T>A; *CYP2E1* 9896C>G); альдегиддегидрогеназы (*ALDH2* 357A>G), митохондриальной формы фермента, и алкогольдегидрогеназы (*ADH1C* 272R>G и *ADH4* RS1800759).

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга (РХВ), наблюдаемую и ожидаемую гетерозиготности, сравнение частот аллелей и генотипов в подгруппах проводили общепринятыми методами популяционной биометрии [3]. Поиск ассоциаций проводили путём сравнения частот аллелей и генотипов в группе больных по сравнению

с контрольной. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при РХВ и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках больных с АЗ и здоровых лиц использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона [2]. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность [6]. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям судили по величине отношения шансов (OR) [19]. Рассчитывали OR и 95%-ный доверительный интервал (CI) риска развития заболевания по точному тесту Фишера с двусторонней оценкой достигнутого уровня значимости ( $p$ ) или по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Был принят 5%-ный уровень статистической значимости.

**Результаты и их обсуждение**

Уровень наблюдаемой гетерозиготности не превышал теоретически ожидаемых значений и все полиморфизмы генов метаболизма этанола в контрольной группе находились в соответствии с РХВ. В отличие от контрольной группы, у больных АЗ обнаружены статистически значимые отклонения частот генотипов от РХВ по генам *CYP2E1* 1053C>T, *ALDH2* 357A>G, *ADH4* RS1800759, связанные со снижением фактической гетерозиготности в изучаемой группе.

Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола с развитием АЗ был проведён сравнительный анализ частот аллелей изучаемых полиморфных генов ферментов метаболизма этанола между контрольной группой и группой больных АЗ. Предрасположенность к АЗ ассоциировалась с аллельными вариантами двух полиморфных генов ферментов метаболизма этанола: альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*, ген 2 locus 357, полиморфизм аденил-гуанин) и алкогольдегидрогеназы (*ADH4*, ген 4 locus 1800759, полиморфизм аргинин-серин) (табл. 1).

Во всех случаях частоты вариантных аллелей генов в группе больных АЗ были выше частот в контрольной группе: для рецессивного аллеля G гена для аллеля G гена *ALDH2* — OR=3,42; 95%CI 1,55—7,22; для аллеля S гена *ADH4* — OR=3,65; 95%CI 1,51—9,23.

Различие в частоте аллеля G гена цитохром-P450-зависимой монооксигеназы (*CYP2E1*, locus 9896, полиморфизм цитозин-гуанин) между группами здоровых и больных алкоголизмом хотя и было большим ( $p<0,07$ ), но не достигало статистически значимого уровня, выбранного для настоящего исследования ( $p<0,05$ ).

В связи с тем, что анализ частот аллелей генов ферментов метаболизма этанола не даёт полного представления о характере взаимосвязи полиморфизмов с предрасположенностью к АЗ, представлялось важным оценить влияние генотипов ферментов метаболизма этанола на риск формирования клинко-патогенетического состояния.

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа частот генотипов ферментов метаболизма этанола между группами больных АЗ и здоровых лиц.

В группе больных АЗ установлены достоверные увеличения частоты гетерозигот 357AG гена *ALDH2* (OR=3,56; 95% CI 1,12—11,18) и рецессивных гомозигот SS гена *ADH4* (OR=1,88; 95%CI 1,02—3,46), что указывало на их ассоциацию с повышенным риском развития АЗ.

Также статистически значимые различия в изучаемых выборках наблюдались по дикому генотипу 357AA гена *ALDH2* (OR=0,26; 95%CI 0,10—0,67) и доминантным гомозиготам 1800759 RR гена *ADH4* (OR=0,34; 95%CI 0,13—0,87) в сторону увеличения их частот в контрольной группе, что свидетельствовало об их ассоциации с пониженным риском развития заболевания.

Статистически значимых различий в частотах генотипов других полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола между группой здоровых индивидов и группой больных АЗ не установлено.

Предрасположенность является необходимым, но не достаточным условием развития заболевания. Соответственно, в любой контрольной группе могут существовать лица с предрасположенностью и быть носителями генотипического профиля зависимости от алкоголя, нивелируя различия в частотах генотипов. Поэтому большую информативность могли иметь сравнения генотипов в группах пациентов с различной наследственной отягощённостью, различающихся по тяжести заболевания.

При сравнительном анализе частот генотипов генов ферментов метаболизма этанола между группами больных алкоголизмом в зависимости от наследственной отягощённости выявлены статистически значимые различия между выборками по гену *CYP2E1*, локус 1053, полиморфизм С>Т ( $p<0,05$ ). У больных АЗ с наследственной отягощённостью преобладание гомозиготных С/С вариантов генотипов по 1053 С>Т полиморфизма гена *CYP2E1* свидетельствовало об их положительной ассоциации с повышенным риском развития наследственно отягощённой зависимости от алкоголя (OR=5,47; 95%CI 1,94—15,68;  $p=0,001$ ). Накопление гетерозиготного генотипа С/Т гена *CYP2E1*, локус 1053, полиморфизм С>Т в контрольной группе указывало на снижение риска развития наследственно отягощённой зависимости от алкоголя (OR=0,15; 95%CI 0,05—0,43;  $p=0,0007$ ). Статистически значимых различий в частотах генотипов других полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола между группами больных АЗ с наследственной отягощённостью и без неё установлено не было.

Таблица 1

Распределение аллелей генов ферментов метаболизма этанола в выборке больных алкоголизмом и здоровых индивидов

| Полиморфизм               | Аллели <sup>1)</sup> | Частоты аллелей                 |                 | p <sup>2)</sup> |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
|                           |                      | Алкогольная зависимость (N=121) | Контроль (N=70) |                 |
| <i>CYP2E1</i><br>1053 С>Т | 1053 С               | 0,934                           | 0,964           | 0,31            |
|                           | 1053 Т               | 0,066                           | 0,036           |                 |
| <i>CYP2E1</i><br>7632 Т>А | 7632 Т               | 0,934                           | 0,964           | 0,31            |
|                           | 7632 А               | 0,066                           | 0,036           |                 |
| <i>CYP2E1</i><br>9896 С>G | 9896 С               | 0,930                           | 0,979           | 0,07            |
|                           | 9896 G               | 0,070                           | 0,021           |                 |
| <i>ALDH2</i><br>357 А>G   | 357 А                | 0,810                           | 0,936           | <b>0,001*</b>   |
|                           | 357 G                | 0,190                           | 0,064           |                 |
| <i>ADH1C</i><br>272 R>G   | 272 R                | 0,913                           | 0,957           | 0,16            |
|                           | 272 G                | 0,087                           | 0,043           |                 |
| <i>ADH4</i><br>RS 1800759 | 1800759R             | 0,839                           | 0,950           | <b>0,002*</b>   |
|                           | 1800759S             | 0,161                           | 0,050           |                 |

Примечание. <sup>1)</sup> — варианты аллели (мутации) представлены в нижних ячейках соответствующих ДНК-маркёров; <sup>2)</sup> — уровни значимости p частот аллелей между группами (\* $p<0,05$ )

Распределение частот генотипов полиморфизмов генов ферментов МЭ в группе больных алкогольной зависимостью и контрольной группе

| Ген, полиморфизм <sup>1)</sup> | Генотипы   | Частоты генотипов               |                 | $\chi^2$ (p) <sup>2)</sup> |
|--------------------------------|------------|---------------------------------|-----------------|----------------------------|
|                                |            | Алкогольная зависимость (N=121) | Контроль (N=70) |                            |
| <i>CYP2E1</i><br>1053 C>T      | 1053 CC    | 0,884                           | 0,929           | 0,54 (0,46)                |
|                                | 1053 CT    | 0,099                           | 0,071           | 0,14 (0,70)                |
|                                | 1053 TT    | 0,017                           | 0,000           | 0,12 (0,73)                |
| <i>CYP2E1</i><br>7632 T>A      | 7632 TT    | 0,884                           | 0,929           | 0,54 (0,46)                |
|                                | 7632 TA    | 0,099                           | 0,071           | 0,14 (0,70)                |
|                                | 7632 AA    | 0,017                           | 0,000           | 0,12 (0,73)                |
| <i>CYP2E1</i><br>9896 C>G      | 9896 CC    | 0,876                           | 0,957           | 2,53 (0,11)                |
|                                | 9896 CG    | 0,107                           | 0,043           | 1,64 (0,20)                |
|                                | 9896 GG    | 0,017                           | 0,000           | 1,12 (0,73)                |
| <i>ALDH2</i><br>357 A>G        | 357 AA     | 0,702                           | 0,900           | <b>8,82* (0,004)</b>       |
|                                | 357 AG     | 0,215                           | 0,071           | <b>5,70* (0,02)</b>        |
|                                | 357 GG     | 0,083                           | 0,029           | 1,38 (0,24)                |
| <i>ADH1C</i><br>272 R>G        | 272 RR     | 0,851                           | 0,929           | 1,83 (0,18)                |
|                                | 272 RG     | 0,124                           | 0,057           | 1,53 (0,22)                |
|                                | 272 GG     | 0,025                           | 0,014           | 0,0005 (1)                 |
| <i>ADH4</i><br>RS 1800759      | 1800759 RR | 0,752                           | 0,900           | <b>5,30* (0,02)</b>        |
|                                | 1800759 RS | 0,174                           | 0,100           | 1,38 (0,21)                |
|                                | 1800759 SS | 0,074                           | 0,000           | <b>3,93* (0,05)</b>        |

Примечание. <sup>1)</sup> — варианты аллели (мутации) представлены в нижних ячейках соответствующих ДНК-маркёров; <sup>2)</sup> — уровни р частот аллелей между группами (\*р<0,05)

### Заключение

Таким образом, установлены маркёры повышенного риска развития АЗ, которые составляли аллельные варианты двух полиморфных генов ферментов метаболизма этанола: альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*, локус 357, полиморфизм аденил-гуанин) и алкогольдегидрогеназы (*ADH4*, локус 1800759, полиморфизм аргинин-серин).

В случаях наличия у больных наследственной отягощённости по алкоголизму с повышенным риском развития заболевания ассоциировался ген цитохрома (*CYP2E1*, локус 1053, полиморфизм цитозин-тимин).

Полученные результаты создают возможность использования полиморфизма генов вышеуказанных ферментов метаболизма этанола для прогнозирования вероятности возникновения АЗ, оценки тяжести и прогноза течения заболевания с целью дифференцированного подхода в разработке лечебно-профилактических мероприятий.

### Список литературы

1. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих — объект молекулярной медицины // Усп. биол. хим. — 2003. — Т. 43. — С. 3—18.
2. Вейр Б. Анализ генетических данных: дискрет. генет. признаки / Пер. с англ. — М.: Мир, 1995. — 400 с.: ил.
3. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.
4. Огурцов П.П. Вредные последствия потребления алкоголя в России: роль генетического полиморфизма АДГ2 // Алкогольная политика России и Норвегии. — М.: Радуга, 2002. — С. 50—57.
5. Пентюк О.О., Качула С.О., Герич О.Х. Цитохром P4502E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології // Укр. біохім. журн. — 2004. — Т. 76, №5. — С. 16—28.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
7. Agarwal D.P. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes // Pathol. Biol. — 2001. — Vol. 49, №9. — P. 703—709.
8. 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.

9. Birley A.J., Whitfield J.B., Neale M.C. et al. Genetic time-series analysis identifies a major QTL for *in vivo* alcohol metabolism not predicted by *in vitro* studies of structural protein polymorphism at the *ADH1B* or *ADH1C* loci // *Behav. Genet.* — 2005. — Vol. 35, №5. — P. 509—524.
10. Brennan P., Lewis S., Hashibe M. et al. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck Cancer: a HuGE Review // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 159, №1. — P. 1—16.
11. Dick D.M., Foroud T. Candidate Genes for Alcohol Dependence: A Review of Genetic Evidence From Human Studies // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2003. — 27 (5). — P. 868—879.
12. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 369, №1. — P. 89—104.
13. Inoue K., Yamazaki H., Shimada T. Characterization of liver microsomal 7-ethoxycoumarin O-deethylation and chlorzoxazone 6-hydroxylation activities in Japanese and Caucasian subjects genotyped for CYP2E1 gene // *Arch. Toxicol.* — 2000. — Vol. 74, №7. — P. 372—378.
14. Jornvall H., Hoog J.-O., Persson B., Pares X. Pharmacogenetics of the alcohol dehydrogenase system // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 61, №3. — P. 184—191.
15. Lee Sh.-L., Hoo J.-O., Yin Sh.-J. Functionality of allelic variation in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism // *Pharmacogenetics.* — 2004. — Vol. 14, №11. — P. 725—732.
16. Li T.-K., Yin Sh.-J., Crabb D.W. et al. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Vol. 25, №1. — P. 136—144.
17. Marmur J. A procedure for the isolation of DNA from microorganisms // *J. Mol. Biol.* — 1961. — Vol. 3, №2. — P. 208—218.
18. Osier M.V., Pakstis A.J., Soodyall H. et al. A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71, №1. — P. 84—99.
19. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? // *Int. J. Epidemiol.* — 1993. — Vol. 22, №6. — P. 1189—1192.

# **GENE POLYMORPHISM OF ALCOHOL METABOLIZING ENZYMES *ALDH2*, *ADH1C*, *ADH4* И *CYP2E1* AND THE RISK OF COMORBIDITY OF ALCOHOL ADDICTION IN RUSSIAN POPULATION OF TSENTRALNO-CHERNOSEMNY REGION**

**IVANOV V.P., TRUBNICOVA E.V., KUSHEVA N.S., KUSHEV D.V.**

Kursk State Medical University,

305041, Kursk, K.Marks str. 3, fax: 8(4712)56-73-99. E-mail: kuschevdy@mail.ru

The allele and genotype of aldehyde dehydrogenase gene *ALDH2*, alcohol dehydrogenase genes *ADH1C* and *ADH4* and three cytochrome genes P450 2E1 (*CYP2E1*) distribution was studied in Russian population of tsentralno-chernosemny region. Inclination to alcohol addiction was associated with allele variants of two polymorph genes of alcohol metabolism enzymes: aldehyde dehydrogenase (*ALDH2*, locus 357, polymorphism adenine-guanine) and alcohol dehydrogenase (*ADH4*, locus 1800759, polymorphism arginine-serine). Odds ratio (OR) of comorbidity of alcohol addiction for G allele of gene *ALDH2* was 3,42 (95%CI 1,55—7,22; p=0,001), for S allele of gene *ADH4* — OR=3,65 (95%CI 1,51—9,23; p=0,002). There was discovered association of AG genotype of *ALDH2* gene (OR=3,56; 95%CI 1,12—11,18; p=0,004) and SS genotype of *ADH4* gene (OR=1,88; 95%CI 1,02—3,46; p=0,05) with the risk of comorbidity of alcohol addiction.

**Key words:** alcohol addiction, alcohol metabolizing enzymes, gene polymorphism