

С.В.Виноградова

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Алкогольная болезнь печени (АБП) является серьезным последствием алкогольной интоксикации. Печень является наиболее уязвимым органом при действии алкоголя, поскольку метаболизирует 75-98% поступающего в организм этанола. Выделяют несколько нозологических проявлений АБП: жировой гепатоз (стеатоз), гепатит и цирроз печени [1]. Стеатоз печени выявляется более чем у 90% пациентов, употребляющих гепатотоксические дозы алкоголя, и у большинства больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при медицинском обследовании. Хронический алкогольный гепатит характеризуется умеренно выраженным цитоллизом при отсутствии маркеров портальной гипертензии и печеночной недостаточности, а также гистологических признаков цирротической трансформации печени [1]. У ряда больных (8-20%) прогрессирование фиброза и развитие цирроза может протекать минуя биохимически определяемую стадию гепатита. Несмотря на то, что АБП прогрессирует до цирроза не более чем в 20% случаев, больные попадают в поле зрения врача именно на этой стадии. На долю алкогольного цирроза печени (АЦП) приходится 77,3% всех циррозов печени. Летальность среди этих больных составляет 38,9%. Прогрессирование цирроза приводит к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Большинство исследователей считает, что прием 40-80 г этанола в день на протяжении 10-12 лет связано с риском развития АБП. Вместе с тем, прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством употребляемого алкоголя не выявлено. От тяжелых поражений печени (гепатита и цирроза) страдает менее 50% лиц, злоупотребляющих алкоголем [2]. Это свидетель-

ствует о вовлеченности в патогенез АБП наследственных и средовых факторов.

Влияние генетических факторов в модулировании действия этанола на развитие АБП зависит, в частности, от полиморфизма генов ферментов, участвующих в его метаболизме. Это прежде всего алкогольдегидрогеназа (ADH), ацетальдегиддегидрогеназа (ALDH) и цитохром P-4502E1 (CYP2E1). На первом этапе окисления этанола ADH окисляет его 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 ведет к накоплению в крови токсичного ацетальдегида, что проявляется в так называемой «флашинг-реакции» — покраснении лица, сердцебиении. Известно, что этот эффект алкоголя наиболее распространен у представителей монголоидной расы (у 57-85% лиц) и встречается только у 4-10% европейцев [2]. Роль цитохрома CYP2E1 в метаболизме этанола невелика, но возрастает при избыточном его потреблении. Этот фермент широко представлен в клетках печени.

Роль полиморфизма генов ферментов, метаболизирующих этанол, в развитии АБП активно изучается японскими и китайскими исследователями, и показана их роль в метаболизме этанола и алкогольном поражении печени в данных популяциях [2]. Однако значение генетических факторов, обеспечивающих метаболизм алкоголя, в развитии АБП у лиц европейского происхождения еще недостаточно выяснено. В нашей работе приведены данные исследований, в которых изучалось влияние мутантных аллелей генов ADH, ALDH и CYP2E1 у европейцев.

Помимо печени от алкогольной интоксикации страдают также органы с низкой способностью окислять этанол — сердце, поджелудочная железа, мозг. Современные исследования показывают значительную роль этиловых эфиров жирных кислот (ЭЭЖК) в токсическом действии этанола [3,4]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что ряд ЭЭЖК, обнаруженных в тканях человека, являются токсичными [4]. Их повышенный уровень наблюдался в органах хронических алкоголиков и при острой алкогольной интоксикации при вскрытии, что дало возможность характеризовать эти вещества как медиаторы алкогольного поражения органов.

Важное значение в прогрессировании АБП имеют нарушения со стороны клеточного иммунитета. Наибольший интерес представляют экспериментальные и клинические данные о роли цитокинов (ЦК) в развитии АБП [1]. Гиперпродукция провоспалительных ЦК играет важную роль в развитии гепатита различной этиологии: вирусного, аутоиммунного, септического, а также вызванного действием ксенобиотиков, в том числе медикаментов и алкоголя, в процессах фиброобразования печени [1]. Развитие окислительного стресса, стимулированного активацией ферментов семейства цитохромов P-450, усиливает синтез печенью провоспалительных ЦК. Наиболее значимыми в развитии заболеваний печени являются такие провоспалительные ЦК, как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины-1, -6, -8 (IL-1, IL-6, IL-8) [1]. Отмечено влияние некоторых видов полиморфизма генов ЦК, влияющих на уровень их синтеза, и ассоциированных с печеночной патологией. Полиморфизм генов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  оказывает существенное влияние на уровень этих ЦК и на развитие патологии печени различного генеза [5].

### Механизмы развития АБП.

Выделяют следующие прямые и непрямые эффекты влияния этанола на печень [1]:

- дезорганизация липидов клеточных мембран, ведущая к адаптивным изменениям их структуры;
- повреждающий эффект ацетальдегида;
- нарушение обезвреживающей функции печени по отношению

- к экзогенным токсинам;
- нарушение иммунных реакций;
- усиление коллагеназы, стимуляция канцерогенеза.

Повышение уровня ацетата и восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH), образующихся при окислении этанола под действием ADH и ALDH, запускает синтез жирных кислот (ЖК). Из ЖК и глицерина синтезируются липиды. Увеличение соотношения NADH/NAD<sup>+</sup>, в результате чего изменяется окислительно-восстановительный потенциал (NAD-пара) и усиливается синтез глицеро-3-фосфата, играет ключевую патогенетическую роль в развитии начальных стадий АБП — стеатоза. Следствием повышенного синтеза глицеро-3-фосфата является увеличение эстерификации ЖК. В результате повышается синтез триглицеридов (ТГ). Рост уровня NADH сопровождается не только усилением синтеза печенью ЖК, но и снижением их β-окисления митохондриями гепатоцитов [1]. Помимо усиления синтеза ТГ, при злоупотреблении алкоголем наблюдается снижение скорости окисления ЖК вследствие ингибирования карнитинпальмитоилтрансферазы митохондрий гепатоцитов. Усиливается захват печенью ЖК из плазмы за счет усиления синтеза транспортного белка. Нарушается включение ТГ в состав липопротеинов очень низкой плотности, что приводит к их накоплению в печени. Микровезикулярную жировую дистрофию, развивающуюся иногда при злоупотреблении алкоголем, связывают также с нарушением функции митохондрий.

#### **Неокислительный путь метаболизма этанола**

Показано [6], что ингибирование окислительного пути метаболизма этанола приводит к 2-3-кратному усилению его неокислительного метаболизма с образованием ЭЭЖК в печени и поджелудочной железе. Синтез ЭЭЖК катализируется двумя ферментными системами: синтазами ЭЭЖК и ацил-КоА:этанол О-ацилтрансферазами (АЭАТ) [4]. Субстратами этих реакций служат ацил-КоА и неэстерифицированные ЖК. Определено 2 фермента, обладающих ЭЭЖК-синтазной активностью, которые идентичны микросомальной карбоксилэстеразе

ES-10 печени крыс. В некоторой степени такой активностью обладают также синтаза эфиров холестерина [7] и глутатионтрансфераза (GST) [8]. Экспериментальными исследованиями показано, что липопротеинлипаза также может вносить вклад в образование циркулирующих ЭЭЖК — перфузия изолированного сердца хиломикронами и этанолом сопровождалась образованием ЭЭЖК [9]. Длительное скормливание крысам этанола ведет к усилению экспрессии генов холестеролэстеразы, ES-10 и синтазы III ЭЭЖК в печени и поджелудочной железе [10]. Повышение уровня ЭЭЖК ассоциировано с ростом активности ЭЭЖК синтаз, GST и уровнем продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11]. Механизм патогенного действия ЭЭЖК при алкогольном поражении органов еще не исследован. Предполагают, что он может быть связан с увеличением проницаемости лизосом, что сопровождается выходом из них липаз и протеаз, которые разрушают внутриклеточные структуры, и с нарушением функции митохондрий [4,12]. Меньше известно об активности АЭАТ.

Изучалось образование ЭЭЖК в гомогенатах различных органов человека: слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и мочевого пузыря, поджелудочной железе, печени, легких, адипозной ткани и плазме крови [4]. Максимальной активностью в синтезе ЭЭЖК обладала печень. При этом основная часть ЭЭЖК синтезировалась АЭАТ — ее активность была в несколько раз выше таковой ЭЭЖК-синтазы. По-видимому, оборот ЭЭЖК в печени очень быстрый, поскольку уровень накопления ЭЭЖК в ней при употреблении алкоголя и у хронических алкоголиков относительно низкий [13]. При остром алкогольном отравлении наиболее высокие количества ЭЭЖК обнаруживались в адипозной ткани, печени, поджелудочной железе и сердце, в то время как у хронических алкоголиков — в адипозной ткани и поджелудочной железе. ЭЭЖК обнаруживались в крови через 24 ч после приема алкоголя. Было сделано предположение, что они могут секретироваться в кровь после синтеза в печени и поджелудочной железе с последующим транспортом в адипозную ткань, где

происходит их аккумуляция. ЭЭЖК являются гидрофобными соединениями и могут растворяться в ТГ, синтезированных в слизистой оболочке кишечника, и транспортироваться в составе хиломикронов в периферические ткани. Около 30 % ЭЭЖК связаны с липопротеинами, а остальное количество — с альбумином плазмы [4].

#### **Роль цитохрома CYP2E1 в образовании свободных радикалов и оксидативном стрессе.**

Повреждающее действие на печень оказывают также свободные радикалы, образующиеся под действием цитохрома CYP2E1 (анион кислорода, пероксид водорода, гидроксильный радикал), и оксидативный стресс [14]. Антитела к CYP2E1 практически полностью ингибируют образование в микросомах печени пероксида водорода и NADPH-зависимое ПОЛ. При наличии ионов железа H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> восстанавливается до OH<sup>-</sup>, повреждающего ДНК. В физиологических условиях реактивные формы кислорода (РФК), образующиеся в процессах митохондриального и микросомального окисления, содержатся в клетках в небольших количествах и находятся в равновесии с системой антиоксидантной защиты организма, важными компонентами которой являются ферменты супероксиддисмутазы и каталазы, а также ферменты системы глутатиона. Нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия приводит к истощению системы антиоксидантной защиты и оксидативному стрессу.

РФК, вырабатываемые CYP2E1, могут повреждать митохондрии. Предполагают, что эктопическая экспрессия цитохрома CYP2E1 в митохондриях может играть роль в избыточной продукции РФК. Хотя механизмы данного явления еще недостаточно исследованы, но уже ясно, что CYP2E1 может быть серьезным источником РФК в гепатоцитах и участвовать в процессах ПОЛ [14,15]. В исследованиях на культуре клеток высокий уровень экспрессии CYP2E1 ассоциировался с более выраженным токсическим эффектом этанола [15]. Ионы железа и арахидоновая кислота снижали мембранный потенциал митохондрий и уровень АТФ в клетках с избыточной экспрессией CYP2E1. Применение ингибиторов CYP2E1

и антиоксидантов предотвращало гибель клеток, которая происходила как по апоптическому, так и по некротическому механизму. Показано, что вызванная CYP2E1 гибель клеток по механизму апоптоза была связана с активацией каспазы 3 [15].

Помимо CYP2E1 при алкогольном поражении печени в микросомальном оксидативном стрессе участвует цитохром CYP4A [16]. В исследованиях на животных, не экспрессирующих CYP2E1, установлено, что его функцию может выполнять CYP4A. При отсутствии пероксисомальной ацил-КоА-оксидазы (лимитирующего фермента пероксисомального  $\omega$ -окисления ЖК) происходит накопление длинноцепочечных ЖК, что вызывает индукцию CYP4A посредством активации рецептора  $\gamma$ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) [16]. На системном уровне образование свободных радикалов при метаболизме этанола стимулирует фиброгенез в печени, развитие аутоиммунных реакций, активирует мутагенез и канцерогенез [14].

#### **Нарушение иммунных реакций при АБП**

В настоящее время изучается гиперфункция иммунной системы в качестве медиатора алкогольного поражения печени. Об участии гуморальных фактов свидетельствует [1]:

- повышение уровней IgA и других иммуноглобулинов;
- отложение IgA по ходу синусоидов печени;
- образование циркулирующих антител к ядерным и гладкомышечным белкам;
- наличие антител к мембране гепатоцитов, рецептору асиалогликопротеина и печеночному специфическому протеину;
- появление антител к неоантигенам (белкам, измененным под действием ацетальдегида, малонового диальдегида и радикалов);
- присутствие антител к алкогольному гиалину.

Важное значение в прогрессировании АБП имеют нарушения со стороны клеточного иммунитета. Наибольший интерес представляют экспериментальные и клинические данные о роли цитокинов (ЦК) в развитии АБП [1]. Развитие окислительного стресса, стимулированно-

го активацией ферментов семейства цитохромов P-450, усиливает синтез печени провоспалительных ЦК.

#### **Полиморфизм генов ферментов, метаболизирующих этанол.**

*Алкогольдегидрогеназа.* АДН печени человека представлена димером, состоящим из двух субъединиц, всего таких субъединиц 5 типов:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\pi$  и  $\chi$ . Субъединицы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  соединяются в гомо- и гетеродимеры, образуя АДН I класса. Субъединица  $\alpha$  мономорфна, субъединица  $\beta$  имеет 3 изоформы,  $\gamma$  — 2 изоформы. АДН II класса — гомодимер, который образован субъединицами  $\pi$  ( $\pi_1$  и  $\pi_2$ ). АДН III класса состоит из двух вариантов субъединицы  $\chi$  ( $\chi_1$  и  $\chi_2$ ) [17]. АДН I и АДН II классов синтезируются преимущественно в печени, а АДН III класса обнаруживается в большинстве тканей. АДН является одним из основных ферментов, метаболизирующих этанол, каждая из 5 субъединиц АДН кодируется отдельными генами, которые соответственно субъединицам  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\pi$  и  $\chi$  называются ADH1, ADH2, ADH3, ADH4 и ADH5. Замена Arg47His обусловлена транзицией A G в сайте 215 третьего экзона гена ADH2 и ассоциирована с повышением активности "атипичного" фермента ADH2 [17]. Атипичная ADH2 состоит из двух субъединиц  $\beta_2$  и вследствие высокой активности вызывает быстрое повышение уровня ацетальдегида в организме после употребления алкоголя. Ген ADH2 имеет три аллеля, которые соответствуют субъединицам  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_3$ , и обозначаются как ADH2-1, ADH2-2 и ADH2-3 [17]. Еще один вид ферментов, относящихся к АДН IV, синтезируется в желудке, но не в печени. Метаболизм в желудке части поступающего в организм этанола в некоторой степени предупреждает алкогольное поражение печени. Активность АДН IV у женщин ниже, чем у мужчин, возможно, вследствие этого у них поражение печени происходит при меньших дозах этанола, развивается быстрее и протекает тяжелее [2].

Частота аллеля ADH2-2 у россиян (> 30%) занимает промежуточное значение между монголоидными популяциями (65-80%) и центрально-европейскими (до 5%) [18]. При изучении полиморфизма генов ADH2 и ALDH2 у больных алкоголизмом, жителей московского реги-

она [19], получено следующее распределение генотипов ADH2: ADH2-1/1 — 61,1% (22 чел.); ADH2-1/2 — 36,1% (13 чел.); ADH2-2/2 — 2,8 (1 чел.). Все больные имели генотип ALDH2-1/1. Распределение частот аллелей ADH2 у жителей Украины не изучалось, но данные российских исследователей о высокой частоте у россиян аллеля ADH2-2, связанного со снижением толерантности к алкоголю, показывает целесообразность исследования данного полиморфизма в украинской популяции. Показано, что полиморфизм гена ADH2 ассоциирован с развитием рака печени в различных популяциях: у японцев, китайцев, англичан, австралийцев [3]. С точки зрения целесообразности генотипирования лиц европейского происхождения представляет интерес ADH3 [20]. Этот фермент представлен двумя изоформами ( $\gamma_1$  и  $\gamma_2$ ), распространенность которых у европейцев составляет, соответственно, 55% и 45%. Активность изофермента  $\gamma_1$  выше, чем  $\gamma_2$ .

*Ацетальдегиддегидрогеназа.* Другим важным ферментом метаболизма этанола является ALDH: митохондриальный фермент ALDH I с низким сродством к ацетальдегиду, и цитозольный ALDH II с высоким сродством к ацетальдегиду [17]. Существует две изоформы фермента ALDH I: ALDH1 и ALDH2. Наиболее исследован полиморфизм гена ALDH2, который связан с заменой GLN48Lis белка вследствие транзиции G-C на A-T в позиции экзона 12, что сопровождается появлением дефектной формы ALDH2 [17]. Присутствие ALDH2 с низким сродством к ацетальдегиду приводит к его высокой концентрации после приема алкоголя и обуславливает "флашинг-реакцию".

Индивидуальные и популяционные различия в толерантности к алкоголю обусловлены полиморфизмом генов ALDH и АДН. В разных популяциях отмечается различная степень острой реакции на этанол — у 57-85% лиц монголоидной расы и только у 4-10% европейцев. Сниженная активность ALDH I наблюдалась у 35% китайцев, 44% японцев и практически не выявлена у европейцев. Атипичная АДН встречается только у 5-10% англичан и достигает 85-98% у японцев и китайцев [17].

**Цитохромы P-450.** Цитохром CYP2E1 метаболизирует широкий спектр химических соединений, некоторые лекарственные препараты, этанол и нитрозамины табачного дыма, а также обеспечивает микросомальное  $\omega_1$  и  $\omega_2$  окисление свободных ЖК. Показана роль CYP2E1 в адаптации организма к высоким концентрациям этанола, что связано со способностью катализировать последовательное окисление этанола в ацетальдегид и ацетат. В печени людей, злоупотребляющих алкоголем, обнаружено одновременное повышение уровня CYP2E1 и его мРНК. Предполагают, что малые дозы алкоголя повышают уровень CYP2E1 вследствие посттрансляционной стабилизации его молекулы, в то время как высокие дозы усиливают экспрессию CYP2E1 на уровне транскрипции [14]. Существуют значительные индивидуальные различия в активности и индуцибельности цитохрома CYP2E1 у человека (до 50 раз); уровень его может различаться в 12 раз [14]. У мужчин активность фермента выше, чем у женщин. Установлено не менее 14 вариантов гена CYP2E, оказывающих влияние на активность фермента. Так, CYP2E1.2 (замена Arg76His) характеризуется повышенной каталитической активностью (в 2,7 раза) по сравнению с CYP2E1.3 (замена Val389Ile) и CYP2E1.4 (замена Val79Ile), активность которых незначительно отличается от "дикого" типа (CYP2E1.1) [14]. Изучено влияние полиморфизма гена CYP2E1, связанного с тандемным повтором в 5'-фланкирующей области гена (участок от -2562 до +9 н.п.), на его транскрипционную активность [21]. Показано, что у носителей мутантного аллеля A4 она была значительно выше, чем при диком типе (аллель A2).

В настоящее время активно изучаются полиморфизм PstI/RsaI (аллель CYP2E1\*5B), связанный с мутацией в 5'-фланкирующей области гена, и полиморфизм DraI (аллель CYP2E1\*6), ассоциированный с мутацией в интроне 6. Эти виды полиморфизма частично сцеплены и образуют общий аллель CYP2E1\*5A. Частота этого аллеля существенно различается в различных популяциях — 6% жителей Азии гомозиготны и 35% гетерозиготны, в то время как среди европейцев аллель

CYP2E1\*5A встречается относительно редко — немногим более 5% лиц являются гетерозиготами [3]. Отмечены также варианты гена CYP2E1, характеризующиеся заменами в промоторной области — c1(RsaI<sup>+</sup>/Pst<sup>+</sup>), c2 (RsaI<sup>-</sup>/Pst<sup>+</sup>), c3 (RsaI<sup>+</sup>/Pst<sup>+</sup>) и c4(RsaI<sup>-</sup>/Pst<sup>-</sup>). Описаны варианты гена CYP2E1\*1C и CYP2E1\*1D, которые включают 6 и 8 повторов в 5'-фланкирующей области промотора гена. Эта мутация связана с повышением активности фермента при ожирении и злоупотреблении алкоголем [14]. Частоты аллелей c1 и c2 гена CYP2E1 в различных этнических группах существенно различаются, что определяет степень влияния данного полиморфизма на патологию печени в разных популяциях. Аллель c2 распространен в странах Азии, но является довольно редким среди европейцев. Японскими и китайскими исследователями показана ассоциация аллеля c2 с циррозом и раком печени [3]. Частота аллеля c2 у жителей Уфы составила 5,5% [22]. Можно предположить, что у жителей Украины она может быть несколько выше, чем в западно- и центральноевропейских популяциях (1-2%). TaqI полиморфизм гена CYP2E1 связан с мутацией в интроне 7. Его частота такая же, как у DraI — распространенность более редкого аллеля A1 в европейских популяциях составляет 0,08-0,10 [23].

#### **Клинические исследования.**

Только у незначительного числа хронических алкоголиков развивается цирроз печени, что может быть связано с действием генетических и средовых факторов. Среди генетических причин АЦП наиболее часто отмечают ADH и CYP2E1. В Англии изучено влияние PVU II полиморфизма гена ADH2 (аллели A и B) на алкогольное поражение печени [24]. Обследовано 45 лиц, злоупотребляющих алкоголем (из них 38 с АБП), и 23 человека контрольной группы. Частоты аллелей A и B в группе контроля составили, соответственно, 85% и 15% при 37% и 63% у лиц с АБП ( $p < 0,001$ ). Показана ассоциация аллеля B с тяжестью заболевания ( $p < 0,05$ ), а также с алкогольной зависимостью.

В России исследовано влияние полиморфизма генов ADH2, ADLH2, CYP2E1, глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1) и T1

(GSTT1) и микросомальной эпокси-гидролазы (mEPHX) на развитие АБП [25]. Обследовано 126 пациентов мужского пола в возрасте 28-59 лет с проявлениями АБП и 120 лиц контрольной группы. О силе ассоциации генотипов с АБП судили по величине отношения шансов (odds ratio -OR). Было выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости нормального генотипа гена ADLH2 (OR=5,02), гетерозиготных генотипов гена CYP2E1 (OR=7,37) и гена mEPHX (OR=2,45) у больных АБП по сравнению с контролем. Финские исследователи изучали влияние полиморфизма гена CYP2E1 на развитие стеатоза печени, алкогольного гепатита и фиброза печени у 319 мужчин, в том числе у хронических алкоголиков (n=243), умеренно выпивающих (n=43) и неупотребляющих алкоголь (n=27) [26]. Были использованы эндонуклеазы DraI, MspI и RsaI. Достоверной разницы в частоте аллелей между группами не обнаружено, хотя у алкоголиков с АБП и умеренно пьющих частота редкого аллеля d2 (DraI) была несколько выше. Испанские ученые исследовали влияние аллеля c2 гена CYP2E1 на развитие АЦП [27]. Было обследовано 58 лиц с АЦП и 137 здоровых лиц. Гомозигот по аллелю c2 выявлено не было. Число гетерозигот у больных и в контроле было, соответственно, 2 и 7, частота аллеля c2 достоверно не различалась (0,017 и 0,026, соответственно). Изучен RsaI полиморфизм гена CYP2E1 у 95 лиц европейского происхождения с АБП; группу сравнения составили 58 алкоголиков без патологии печени, 47 лиц с заболеванием печени неалкогольного генеза и 100 здоровых лиц [28]. Частота аллеля c2 в контрольной группе составила 0,024, у пациентов с АБП — 0,100 ( $p = 0,0003$ ). В другом исследовании изучалось влияние RsaI полиморфизма гена CYP2E1 и генотипа ALDH3 [29]. Было обследовано 264 пациента с АБП и 121 человек контрольной группы. Частота аллеля c2 у больных со значительным поражением печени и в контроле достоверно не различалась (0,029 0,017 соответственно). Тем не менее, пациенты с АБП, носители аллеля c2, были моложе больных без этого аллеля —  $42,3 \pm 1,6$  лет и  $49,0 \pm 0,6$  лет, соответственно ( $p = 0,001$ ), и поражение печени у

них было более выраженным — 93% и 74% лиц, соответственно, с АБП в стадии цирроза. У пациентов мужского пола была также выше частота генотипа ADH3\*2/\*2 (кодирует менее активную субъединицу  $\gamma_2$ ). У пациентов с более значительным поражением печени, которые были носителями аллеля c2, частота генотипа ADH3\*2/\*2 была значительно выше. В отсутствие аллеля c2 генотип ADH3 не влиял на риск прогрессирования АБП. Не было обнаружено влияния c1/c2 полиморфизма гена CYP2E1 на развитие АБП [30] — частота аллеля c1 у больных АБП и алкоголиков без печеночной патологии была одинакова — 0,95 при 0,98 в общей популяции.

В исследовании случай-контроль испанских ученых изучалось влияние полиморфизма генов ADH2, CYP2E1, GSTM1 и N-ацилтрансферазы 2 (NAT2) на развитие АЦП у 120 пациентов; контролем служили две группы: 30 хронических алкоголиков без цирроза и 200 здоровых лиц [31]. Только для аллеля NAT2\*5 (наиболее распространенный аллель, связанный с медленным ацелированием) показано снижение его частоты в группе больных циррозом — 9% против 16% в контроле ( $p=0,042$ ). При этом у больных хроническим алкоголизмом его частота была значительно выше — 40% ( $p=0,0041$  при сравнении с контролем и  $p=0,000017$  — с больными АЦП). Таким образом, полиморфизм гена NAT2, связанный с медленным ацелированием, оказывает защитный эффект — препятствует развитию АЦП при длительном злоупотреблении алкоголем.

Французскими исследователями изучалось влияние DraI и PstI/RsaI полиморфизма гена CYP2E1 на индуцибельность фермента и развитие АБП [32]. Было обследовано 98 больных АЦП, 148 алкоголиков без цирроза и 103 человека контрольной группы. Частота аллеля c2 у лиц европейского происхождения составила 1,58% и не различалась между группами. Только для DraI полиморфизма показана достоверная разница в частоте аллелей. В Австралии изучено влияние полиморфизма генов ADH2, ADH3, CYP2E1, GSTM1, GSTT1 и аполипопротеина E (APOE) на развитие АЦП в исследовании случай-конт-

роль у лиц европейского происхождения [33]. Было обследовано 57 больных АЦП, 71 пациент с хроническим алкогольным панкреатитом, 57 алкоголиков без признаков поражения печени и 200 здоровых лиц (доноров). У больных АЦП наиболее часто встречался аллель ADH3\*2/\*2 (40%) по сравнению с контролем (12%) и больными хроническим алкогольным панкреатитом (8%), но достоверно не различался по сравнению с алкоголиками без печеночной патологии (23%). У больных АЦП также достоверно часто встречался аллель ADH2\*1/\*1 (100%) по сравнению с контролем (92%) и больными панкреатитом (93%). Частоты других аллелей достоверно не различались между группами. Таким образом, у больных АЦП чаще встречаются аллели ADH3\*2/\*2, и ADH2\*1/\*1, ассоциированные со сниженной активностью кодируемых ими ферментов.

Итальянскими исследователями изучалось влияние полиморфизма генов CYP2E1, переносчика серотонина (SLC6A4) и рецептора допамина (DRD2) на токсическое поражение печени при злоупотреблении алкоголем [34]. В исследование вошли 60 алкоголиков, у 18 из которых диагностирован цирроз печени, и 64 человека контрольной группы (доноры крови). Частоты аллелей c2 (RsaI) и C (DraI) достоверно не различались по группам: у алкоголиков они составили 2,5% и 6,7% при 4,7% и 10,1% в контроле, соответственно. Также не было достоверной разницы в частоте аллелей гена DRD2. Только у гомозигот по S аллелю гена SLC6A4 цирроз печени развивался в 5 раз чаще. Эта связь сохранялась также при исключении лиц с гепатитом C. Французскими исследователями изучалось влияние полиморфизма DraI и RsaI гена CYP2E1 и MspI полиморфизма гена цитохрома CYP1A1 [35]. Было обследовано 260 лиц контрольной группы и 511 алкоголиков, из них 202 человека без клинических признаков поражения печени и 30 с заболеваниями, вызванными алкогольной интоксикацией: 110 лиц с АЦП, 62 с раком желудка, 96 с раком пищевода и 41 с другими заболеваниями. Частоты мутантных аллелей составили в контроле 2,5% (RsaI), 7,9% (DraI) и 8,7% (MspI); в группе алкоголиков без клинической патологии печени

— 4%, 14,1% и 12%; в группе лиц с алкогольным поражением органов — 3,1%, 12,5% и 11,2%, соответственно. Достоверная разница была обнаружена только для DraI полиморфизма — его частота была выше как в группе с алкогольным поражением ( $p<0,05$ ), так и без ( $p<0,01$ ) по сравнению с контролем. В группе больных циррозом и раком печени, вызванными употреблением алкоголя, частота редкого аллеля C (DraI) у лиц моложе 45 лет была в три раза выше, чем у лиц более старшего возраста.

Изучено влияние полиморфизма ряда генов на развитие АБП в двух городских популяциях на севере Италии [36]. Было обследовано 158 лиц, злоупотребляющих алкоголем. Исследовали полиморфизм экзонов 3 и 9 гена ADH2, экзона 8 гена ADH3, интрона 6 и промоторной области генов CYP2E1 и TNF- $\alpha$ . Частоты аллелей генов CYP2E1 и ADH3 у лиц с АБП достоверно различались. Частота аллеля C2 промотора гена CYP2E1 составила у них 0,19, у больных с АЦП — 0,33 при 0,06 у лиц без патологии печени ( $p=0,033$ ). Частота аллеля ADH3\*2 у пациентов с АБП составила 0,31 при 0,07 у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но без печеночной патологии ( $p=0,004$ ). Авторы отмечают, что у носителей аллелей C2 гена CYP2E1 и ADH3\*2 гена ADH3 риск развития АБП и цирроза соответственно в 3,2 и 4,3 раза выше.

Изучено влияние полиморфизма гена CYP2E1 (при использовании эндонуклеаз RsaI, DraI и TaqI) на алкогольное поражение печени у 61 пациента с АБП (диагноз подтвержден биопсией), 46 больных ГЦК и у 375 лиц контрольной группы [23]. Частоты аллелей RsaI и DraI достоверно не различались по группам, а частота аллеля TaqI в группе с АБП была достоверно ниже, чем в контроле ( $p=0,012$ ). Поскольку в более ранних исследованиях не было обнаружено ассоциации данного полиморфизма с активностью CYP2E1 в печени, авторы предполагают, что аллель A1 связан с каким-то еще не идентифицированным защитным фактором. Необходимы дальнейшие исследования в других европейских популяциях для выяснения роли данного полиморфизма в алкогольном поражении печени и механизмов его защитного действия. По данным испанс-

ких ученых, отмечается связь аллеля с2 гена CYP2E1 с риском развития ГЦК у лиц, злоупотребляющих алкоголем [37]. В совместном исследовании британских и немецких исследователей изучалась распространенность инсерционного аллеля гена CYP2E1 [38]. Было обследовано 239 лиц европейского происхождения, злоупотребляющих алкоголем, из них 67 без признаков алкогольного поражения органов и 208 лиц контрольной группы. Показано, что данный полиморфизм, связанный с инсерцией 96 пар нуклеотидов в гене CYP2E1, ассоциирован с повышенной активностью фермента. Ранее было показано, что клиренс хлороксона был повышен у носителей инсерционного аллеля, употребляющих алкоголь или с ожирением [39]. Частота инсерционного аллеля составила 5,8% в контрольной группе и 2,2% и 2,0% в группах лиц, злоупотребляющих алкоголем (немцев и англичан, соответственно). Несмотря на низкую частоту мутантного аллеля, показана достоверная разница в его частоте между группами ( $p=0,049$ ). Из-за низкой частоты мутации авторы не смогли сделать однозначный вывод с чем это связано — со злоупотреблением алкоголем как таковым или с алкогольной органопатологией. По их мнению, если в группе алкоголиков частота аллеля снижена, то следует ожидать, что у лиц с алкогольным поражением органов она будет выше. Разница в частоте мутантного аллеля у лиц с алкогольной органопатологией была близка к достоверной ( $p=0,068$ ). Единственный пациент, который был гомозиготным по инсерции, имел алкогольный панкреатит. Для более определенного вывода о влиянии данного полиморфизма на развитие алкогольного поражения органов необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, данные разных исследователей о роли полиморфизма генов, метаболизирующих этанол, в развитии АБП противоречивы. Ряд исследователей отмечают ассоциацию полиморфизма генов ADH3, ADH2 и CYP2E1 с развитием АБП, другие не обнаружили влияния данных генетических факторов. На противоречивость выводов разных авторов могут влиять ряд неучтенных факторов: редко диагноз АБП был подтвержден гистологически (почти

у пятой части больных алкоголизмом проведение биопсии выявляет значительное поражение печени при отсутствии клинических и биохимических отклонений); контрольную группу "здоровых" лиц составляют обычно доноры и/или персонал исследовательского учреждения, которым не проводилось определение количества употребляемого алкоголя, в результате чего туда могли попасть лица с генетической предрасположенностью к АБП, но не злоупотребляющих алкоголем и поэтому не заболевших. Небольшое число лиц, включенных в группы сравнения, также может значительно повлиять на достоверность результатов, особенно при анализе редких аллелей. Так, если при исследовании RsaI/PstI полиморфизма гена CYP2E1 у европейцев редко отмечают достоверную разницу частоты аллеля с2 между группами обследованных, то в популяциях Китая и Японии, где распространенность этого аллеля в несколько раз выше, показана его ассоциация с ускоренным метаболизмом этанола и развитием АБП, циррозом и раком печени [3].

Очевидно, в развитии АБП играет роль взаимодействие различных генетических факторов. Так, показано, что сочетание аллеля с2 гена CYP2E1 с аллелем ALDH3\*2 является фактором риска АБП [29]. Печень является детоксицирующим органом, и на ее поражение при злоупотреблении алкоголем могут влиять также факторы, связанные с мутациями в генах ферментов, метаболизирующих различные ксенобиотики. Бразильские ученые исследовали влияние генетических факторов на развитие алкогольного поражения печени и поджелудочной железы [40]. Было обследовано 120 алкоголиков, из них 65 с АЦП, 14 с хроническим панкреатитом, 41 без алкогольного поражения этих органов и 221 человек контрольной группы. У лиц с АЦП и алкогольным панкреатитом достоверно чаще встречался генотип Val/Val гена GSTP1 — у 15,4% и 28,6% пациентов, соответственно, по сравнению с алкоголиками без данной органопатологии (7,3%). Генотип m2/m2 гена CYP1A1 был ассоциирован с АЦП — он встречался у 7,7% больных при 1,4% в контроле ( $p=0,03$ ). Влияния генов GSTM1 и GSTT1 (нулевые генотипы) и аллеля с2 гена

CYP2E1 на АЦП и алкогольный панкреатит не обнаружено.

Российские ученые исследовали влияние полиморфизма гена GSTT1 на алкогольное поражение печени [41]. Были фенотипированы образцы печени 22 больных алкогольным гепатитом и 100 лиц русской национальности без патологии печени (погибших в результате несчастного случая или от острой сердечной недостаточности). Показано достоверное преобладание нулевого фенотипа GSTT1 у больных АБП по сравнению с контролем (77,3% против 49%).

Изучено влияние полиморфизма гена mEPHX — экзона 3 (EcoR V) и экзона 4 (RsaI) на развитие АБП [42]. В исследование вошли 61 пациент с АБП и 203 человека контрольной группы; были изучены также образцы ткани печени 46 больных ГЦК. В группе больных АБП было достоверно больше лиц-носителей мутации в 4 экзоне. По мнению авторов, ассоциация данного полиморфизма с риском развития АБП отражает известное взаимодействие между mEPHX и системой ферментов, метаболизирующих этанол, или может быть связано с неравновесным сцеплением данной мутации с другими генетическими факторами риска АБП. Таким образом, на развитие АБП влияет также полиморфизм генов ферментов печени, метаболизирующих ксенобиотики: mEPHX, GST и NAT2.

Как уже отмечалось выше, на развитие АБП значительное влияние оказывает неокислительный путь метаболизма этанола. Изучение влияния мутагена ферментов карбоксилэстеразы (CES) и синтазы ЭЭЖК показало, что мутации Ser 204 и His 451 энзима G12 оказывают значительное влияние на его активность [43]. CES входят в суперсемейство сериновых эстераз и метаболизируют широкий круг субстратов. Известно два вида CES, экспрессирующихся в печени, тонком кишечнике и других тканях — CES1 и CES2. Идентифицировано 15 однонуклеотидных замен в гене CES2 — 9 в интронах, 3 в 3'-нетранслирующем участке и 2 в 5'-фланкирующей области. Для 8 из этих полиморфизмов частота редкого аллеля превышает 5%, а у трех она составляет более 20%. Имеются расовые различия в частоте мутантных аллелей. Гаплотипы с гомозиготны-

ми мутантными аллелями в локусах +947, +1361 и +1643 интрона 1 ассоциированы со сниженным уровнем мРНК фермента [44]. Тем не менее, авторы не обнаружили различия в активности энзима у носителей различных гаплотипов.

Три различных полиморфизма гена CES2 — 100С Т (R34W), 424G А (V142M) и IVS8-2A G ассоциированы с функциональным дефектом фермента [45]. Полиморфизм промоторного участка гена CES1 влияет на уровень экспрессии — у носителей аллеля -816С он был значительно выше, чем при генотипе АА ( $p < 0,0001$ ) [46]. Отмечено 16 различных видов полиморфизма гена CES1 (от 1 до 300 н.п.) и 11 — гена CES2 (от 1 до 630 н.п.) [47]. Показана значительная вариабельность частот аллелей в различных этнических группах (американцев европейского и африканского происхождения). Авторы не обнаружили различия в уровне экспрессии генов CES1 и CES2 в нормальной слизистой оболочке кишечника, однако полиморфизм в интроне IVS10-88 гена CES2 был ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена в колоректальных опухолях.

Имеются данные о влиянии полиморфизма гена карбоксилэстеразы (CEL), связанного с вариабельным tandemным повтором, на развитие алкогольного панкреатита [48]. CEL катализирует синтез ЭЭЖК из ЖК и этанола. Обнаружено повышение частоты мутантного аллеля L в группе больных. Влияние генетических факторов, связанных с неокислительным путем метаболизма этанола, на развитие АБП в клинических исследованиях, по-видимому, не изучалось, или эти исследования еще не закончены.

#### **Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии АБП.**

*TNF- $\alpha$* . *TNF- $\alpha$*  занимает ключевую позицию в развитии воспалительной реакции печени, независимо от этиологии [1, 7]. Печень способна продуцировать большое количество *TNF- $\alpha$* . Его избыточная секреция ведет к нарушению функции митохондрий, отеку гепатоцитов, индукции апоптоза, угнетению образования желчи и холестаза [1]. *TNF- $\alpha$*  совместно с *IL-6* стимулирует синтез белков острой фазы: фибриногена, гаптоглобина,  $\alpha_2$ -микроглобулина и др. [1]. В настоящее время

изучены 4 полиморфизма гена *TNF- $\alpha$* , связанных с единичными нуклеотидными заменами: -376 G→A, -308 G→A, -238 G→A и +488 G→A. Наиболее активно в настоящее время исследуются полиморфизмы -308 G→A и -238 G→A промоторного участка гена *TNF- $\alpha$* . Присутствие аллеля G определяет часто встречающийся вариант *TNF- $\alpha$*  • 1, а присутствие аллеля A — более редкий вариант *TNF- $\alpha$*  • 2. Транзиция -308 G→A сопровождается повышением выработки *TNF- $\alpha$*  почти в 2 раза [49]. В различных европейских популяциях частота мутантного аллеля -308 A гена *TNF- $\alpha$*  варьирует от 8 % до 27 % [49].

*IL-1*. *IL-1* является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов или повреждение тканей. Он необходим для развития воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций (острофазного ответа) [1,50]. *IL-1* представлен двумя полипептидами — *IL-1 $\beta$*  и *IL-1 $\alpha$* . Оба белка кодируются разными генами, но спектр биологической активности практически одинаков. Еще один белок со сходной структурой способен конкурентно связываться с рецепторами *IL-1*, но при этом биологически неактивный, назван рецепторным антагонистом *IL-1* (*IL-1Ra*). Имеются данные об ассоциации полиморфных аллелей промоторного участка гена *IL-1* и минисателитного полиморфизма интрона 2 гена *IL-1RN* с заболеваниями печени [5].

*IL-6*. *IL-6* играет важнейшую роль в регуляции иммунного ответа при хронических заболеваниях, а также влияет на активность фиброгенеза в печени [50]. В регуляторном участке гена (промоторная область) обнаружен полиморфный сайт (-174 G→C), в котором 2 аллеля (G и C) определяют различный конститутивный и индуцибельный уровень экспрессии гена. Возрастающий эффект "дозы гена" в ряду генотипов CC/GC/GG выражается в повышении уровня его транскрипции [51].

*IL-10*. *IL-10* относится к противовоспалительным ЦК и играет важную роль в регуляции иммунных и воспалительных реакций. Он продуцируется различными типами клеток — активированными Th0, Th1, Th2 CD4+ Т-хелперными клетками, цитотоксичными CD8+ Т-

клетками, моноцитами, клетками Купфера, гепатоцитами и звездчатыми клетками печени [52]. *IL-10* ингибирует антигенспецифичную активацию, пролиферацию и продукцию ЦК такими клетками, как Th0, Th1 (*IL-2* и интерферон- $\gamma$ ) и Th2 (*IL-4*, *IL-5*). Напротив, *IL-10* стимулирует пролиферацию В лимфоцитов, секрецию ими иммуноглобулинов и переход от IgM к IgA. *IL-10* обладает значительным противовоспалительным действием. Он снижает синтез провоспалительных ЦК и хемокинов клетками Купфера, стимулированных эндоксином, в том числе *IL-1*, *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-8* и *IL-12*, и стимулирует синтез антагониста *IL-1R*. Снижается также хемотаксис нейтрофилов и экспрессия ими хемокинов. *IL-10* тормозит транскрипцию гена коллагена и усиливает экспрессию коллагеназы в звездчатых клетках печени. Уровень секреции *IL-10* имеет широкую межиндивидуальную вариабельность — как показано в исследованиях на близнецах, 70 % этой вариабельности генетически детерминирована на транскрипционном уровне. Идентифицированы три однонуклеотидных замены в промоторной области гена в участках 1117 (A→G), 854 (C→T) и 627 (C→A) и в 2-х микросателитных локусах — *IL10.G* и *IL10.R*. Частота аллелей -1117 A и G у здоровых лиц примерно одинакова, а замена -854 C→A присутствует у 21-23 % лиц и находится в полном неравновесном сцеплении с заменой -854 C→T. Существует также сцепление аллеля -627\*А с отдельными аллелями *IL10.R* и *IL10.G*. У лиц европейского происхождения выделяют три различных гаплотипа: GCC, ACC и ATA [55]. У носителей аллеля -627\*С и гаплотипа GCC наблюдается более высокий уровень экспрессии гена *IL10*.

*TGF- $\beta$* . Трансформирующий фактор роста- $\beta$  относится к классу регуляторных ЦК. *TGF- $\beta$*  1 называют "панрегулятором", что связано с широким диапазоном его действия. Он оказывает значительное регуляторное влияние на процессы фиброобразования печени. *TGF- $\beta$*  1 синтезируется жиронакопительными клетками (звездчатые клетки, клетки Ито), другими синусоидальными клетками печени (клетками Купфера, эндотелиальными клетками сосудов), а также тромбоцитами и лей-

коцитами. TGF- $\beta$  1 индуцирует миграцию клеток Ито в зону повреждения и их пролиферацию. Он блокирует воспалительную реакцию, но одновременно растормаживает синтез коллагена и обеспечивает ремоделирование внеклеточного матрикса [50].

**Данные клинических исследований.** Полиморфизм промоторного участка гена TNF- $\alpha$  был первым полиморфизмом, роль которого изучалась в развитии АБП. В исследовании [52] показана ассоциация полиморфизма -238 G $\rightarrow$ A с алкогольным стеатогепатитом. Обследовано 150 больных с АБП и 145 здоровых людей английской популяции с целью выявить влияние полиморфизмов -308 и -238 гена TNF- $\alpha$  [53]. Показано, что у больных со стеатогепатитом частота редкого аллеля А (полиморфизм -238 G $\rightarrow$ A) гена выше, чем в контроле или у больных без стеатогепатита. Ассоциации полиморфизма -308 гена TNF- $\alpha$  с развитием алкогольного гепатита не найдено. Испанские исследователи изучали влияние полиморфизма гена TNF- $\alpha$  (сайты -238 и -308 промотора) на развитие АЦП [54]. Было обследовано 149 алкоголиков мужского пола, из них 84 без АБП, 65 с АЦП и 90 человек контрольной группы. Показана ассоциация аллеля А полиморфизма -238 гена TNF- $\alpha$  с риском развития АЦП. Изучено влияние некоторых видов полиморфизма генов (единичные нуклеотидные замены в гене TNF- $\alpha$  в позициях -238, -308 и -376, и в гене IL-10 в позициях -597, -824, и -1087) на развитие АБП [55]. Обследовано 147 больных АБП и 355 здоровых лиц европейского происхождения, разницы в частотах аллелей изученных полиморфизмов в группах больных АБП и контроле не обнаружено, за исключением гаплотипа, образованного 11 аллелем микросателлита IL-10. Португальские исследователи изучали влияние полиморфизма ряда генов на развитие АБП: -238 G $\rightarrow$ A TNF- $\alpha$ , -627 C $\rightarrow$ A IL-10, -159 C $\rightarrow$ T гена эндотоксина CD14 и -1183 C $\rightarrow$ T гена марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) [56]. Было обследовано 176 лиц, злоупотребляющих алкоголем, из них 100 с печеночной декомпенсацией и 76 без патологии печени или только со стеатозом. Не было обнаружено влияния изученных генетических факторов на развитие АБП.

В Японии изучены полиморфизмы гена IL-1 $\beta$  (-511 и 3953) при АБП 57. Было обследовано 142 больных с АБП, 30 человек, злоупотребляющих алкоголем без печеночной патологии и 218 человек контрольной группы. Носители аллеля 2 IL-1 $\beta$  -511 достоверно чаще встречались в группе больных АЦП по сравнению с другими больными АБП, а также с алкоголиками без печеночной патологии и с контролем. Частоты аллеля 2 и гетерозигот по полиморфизму 3953 гена IL-1 не различались между группами. С развитием АЦП в данной популяции был ассоциирован гаплотип IL-1 $\beta$  -511 аллеля 2/+3953 аллеля 1.

Китайские ученые показали влияние полиморфизма интрона 2 гена IL-1 (IL-1RN) на прогрессирование АБП [58]. Было проведено генотипирование 165 алкоголиков, из них 43 без патологии печени, 30 пациентов со стеатозом печени, 62 с алкогольным гепатитом и 31 с АЦП. Количество гетерозигот IL-1RN\*1 среди больных алкогольным гепатитом или АЦП было значительно выше, чем у алкоголиков без патологии печени (32,79% и 29,03% против 9,30%;  $p < 0,010$ ,  $p < 0,050$ ). Частота аллеля IL-1RN\*2 у этих больных также была выше (13,93% и 17,74% против 4,65%;  $p < 0,050$ ,  $p < 0,010$ ).

В работе английских исследователей изучалось влияние полиморфизма -1117 (A $\rightarrow$ G) и -627 (C $\rightarrow$ A) гена IL-10 на развитие АБП [59]. Ими было обследовано 287 лиц, злоупотребляющих алкоголем с прогрессирующей АБП (гистологически диагностирована), 107 алкоголиков без АБП или только со стеатозом, выявленным биопсией, и 227 здоровых лиц. Показана ассоциация аллеля А (сайт -627) гена IL-10 с риском прогрессирования (фиброзирования) АБП. Этот аллель ассоциирован с более низким уровнем экспрессии гена. 50% больных с прогрессирующей АБП были носителями аллеля -627\*А при 33% в контроле ( $p < 0,0001$ ) и 36% в группе алкоголиков без АБП ( $p = 0,017$ ). У лиц с АБП частота генотипа AA/AG была несколько выше, чем в контроле (77,5% против 69%,  $p = 0,03$ ). Авторы объясняют это тесным неравновесным сцеплением, которое существует между А аллелем в 2-х позициях. Из 310 гаплотипов контрольной группы 30/31 аллелей А в

позиции -627 были ассоциированы с аллелем А в положении -1117 при теоретически рассчитанных 14/31.

Испанские исследователи изучали влияние полиморфизма гена TGF-1 на развитие АБП у 165 больных АБП и 185 лиц контрольной группы [60]. Были исследованы следующие однонуклеотидные замены гена TGF-1: -509 C T промотора, 869 C T (кодон 10) и 915 C G (кодон 25). Авторы не отметили достоверной разницы в распределении частот аллелей или гаплотипов изученных мутаций гена TGF-1.

Испанские исследователи изучали влияние -159C T полиморфизма гена CD14 на развитие АБП у хронических алкоголиков [61]. CD14 является рецептором липополисахаридов (ЛПС), которые являются эндотоксинами и инициируют воспалительную реакцию, что вносит свой вклад в развитие АБП. Было генотипировано 138 алкоголиков, из них 35 с асцитом или печеночной энцефалопатией. Генотип -159TT гена CD14 был ассоциирован с прогрессированием АБП. У носителей этого генотипа наблюдалось повышение содержания белков острой фазы, связывающихся с ЛПС — LBP и CD14.

Таким образом, данные о роли полиморфизма генов ЦК в развитии АБП многочисленны, но уже можно отметить влияние следующих генетических факторов: -238 G $\rightarrow$ A TNF- $\alpha$  [49,53], -627 C $\rightarrow$ A IL-10 [59], -511 IL-1 $\beta$  [57], -159C $\rightarrow$ T CD14 [61], интрона 2 IL-1RN [58].

Как уже отмечалось выше, ЦК влияют на процессы фиброзирования печени при АБП. Течение и степень фиброзирования печени характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью, и ключевую роль в этом играют генетические факторы [62]. В последние годы был проведен ряд экспериментальных и клинических исследований некоторых видов полиморфизма генов, которые могут влиять на прогрессирование фиброза печени. Показано влияние иммунорегуляторных белков, а также про- и противовоспалительных ЦК на развитие АБП. Однако результаты этих исследований неоднозначны и ограничены отдельными известными генами. Для получения статистически значимых результатов необходимо определение общепринятых критериев и проведе-

ние многоцентровых исследований, требуются широкомасштабные экспериментальные исследования для идентификации неизвестных генных локусов, влияющих на процессы фиброзирование печени. [62]. Генетические исследования имеют огромный потенциал для идентификации генов, регулирующих развитие фиброза, и позволяют разработать терапевтическую стратегию.

**Другие генетические факторы.** Одним из возможных факторов, влияющих на накопление липидов в печени, может быть нарушение их транспорта, который обеспечивается апополипротеинами. Отмечается влияние  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  полиморфизма гена АРОЕ на развитие стеатоза [63] и фиброзирование печени [64]. Данные о влиянии полиморфизма гена АРОЕ на алкогольное поражение печени немногочисленны и противоречивы. Австралийские исследователи не обнаружили влияния данного полиморфизма на развитие АЦП у лиц европейского происхождения [33]. В исследовании французских ученых отмечается более низкая частота мутантных аллелей  $\epsilon 2$  и  $\epsilon 4$  у больных АЦП [65]. В работе японских ученых не обнаружено влияния полиморфизма гена апополипротеина В на развитие АБП [66].

Изучено влияние полиморфизма генов марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) (замена Ala/Val) и глутатионпероксидазы 1 (GPx1) (замена Pro/Leu) на развитие ГЦК у больных АЦП французской популяции [67]. MnSOD катализирует превращение супероксиданиона в  $H_2O_2$ , который способствует росту содержания железа в печени и, реагируя с железом, образует генотоксичные соединения. GPx1 детоксицирует  $H_2O_2$ , образующийся под действием MnSOD. Было проведено генотипирование 162 больных с АЦП. Показано, что при генотипе Val/Val MnSOD, который характеризуется замедленной продукцией  $H_2O_2$ , и генотипе Pro/Pro GPx1 (с

более быстрой детоксификацией  $H_2O_2$ ) риск развития ГЦК достоверно ниже ( $p=0,001$ ). Ни у одного из носителей обоих генотипов не развивалась данная патология, а доля больных с генотипами "2Val-MnSOD/1 или 2Leu-GPx1", "1или2Ala-MnSOD/2Pro-GPx1" и "1или2Ala-MnSOD/1или2Leu-GPx1" составила, соответственно, 16%, 27% и 32%. Уровень железа в печени, который связан с риском развития ГЦК, при этих генотипах прогрессивно возрастал на 22%, 28%, 50% и 53%, соответственно. Таким образом, показано, что полиморфизм генов ферментов антиоксидантной защиты модулирует накопление железа в печени и развитие ГЦК у больных АЦП.

Одним из факторов, влияющих на прогрессирование заболеваний печени, являются кератины. Кератины 8 и 18 защищают печень от действия стрессорных агентов. Американские ученые исследовали некоторые виды полиморфизма генов кератинов в 467 эксплантатах печени пациентов и в 349 контрольных образцах крови [68]. Вариант R340N кератина 8 достоверно чаще встречался в эксплантатах, чем в контроле ( $p=0,02$ ). Мутации, связанные с образованием дисульфидных мостиков (G61C или R453C кератина 8), снижают растворимость кератина, особенно после оксидативного стресса, в то время как другие снижают фосфорилирование кератина 8 (G433S). Общая частота вариантов кератина 8 и 18 составила 12,4% при патологии печени и 3,7% в контроле ( $p<0,0001$ ). Авторы считают, что мутантные варианты генов этих кератинов могут способствовать прогрессированию заболеваний печени под действием таких факторов, как алкоголь или вирусная инфекция.

**Заключение.** За последнее десятилетие понимание механизмов алкогольного поражения печени существенно углубилось. Генетическая предрасположенность к прогресси-

рованию поражения печени находится в фокусе современных исследований. Очевидно, АБП является полигенным заболеванием, что затрудняет поиск генетических маркеров, ассоциированных с ее развитием и прогрессированием. Исследуется полиморфизм генов, связанных с метаболизмом этанола (ADH, ALDH, CYP2E1), а также факторов, влияющих на иммунный статус, процессы воспаления и фиброзирование печени (прежде всего полиморфизм генов цитокинов). Значение полиморфизма генов ферментов, участвующих в окислении этанола, в западно- и центральноевропейских популяциях незначительно. Однако частота мутантных аллелей, например ADH2, у жителей России существенно выше. В украинской популяции распространенность их не исследовалась, поэтому нельзя сделать вывод о значимости данных генетических факторов. Показана роль полиморфизма генов цитокинов — TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , CD14, IL-1RN в развитии АБП. Однако эти исследования немногочисленны. Отмечается влияние полиморфизма генов ферментов антиоксидантной защиты (марганцевой супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы 1) в развитии алкогольного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Развитие АБП вследствие злоупотребления алкоголем может быть связано с определенным психологическим статусом таких больных. Исследование склонности к алкоголизму не входило в цель данной работы, но можно отметить, в частности, влияние полиморфизма гена переносчика серотонина на предрасположенность к злоупотреблению алкоголем и развитию АБП. Исследование в украинской популяции частоты мутантных аллелей генов, ассоциированных с развитием и прогрессированием АБП, позволило бы выявить группы риска и выбрать тактику лечения с учетом генотипа пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова С.Д. Механизмы алкогольного повреждения печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 21-25.
2. Кравченко Н.О., Виноградова С.В. Значения генетичних факторів у розвитку і прогресуванні стеатозу печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 4. — С. 107-114.
3. Diczfalusy M.A., Bjorkhem I., Einarsson C. et al. Characterization of enzymes involved in formation of ethyl esters of long-chain fatty acids in humans // J. Lipid Res. — 2001. — V. 42. — P. 1025-1032.
4. Kaphalia B.S., Ansari G.A. Fatty acid ethyl esters and ethanol-induced pancreatitis // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). — 2001. — V. 47. — P.173-179.
5. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 5. — С. 15-18.
6. Werner J., Saghir M., Fernandez-del

- Castillo C. et al. Linkage of oxidative and nonoxidative ethanol metabolism in the pancreas and toxicity of nonoxidative ethanol metabolites for pancreatic acinar cells // *Surgery*. — 2001. — V. 129, N 6. — P. 736-744.
7. Riley D.J.S., Kyger E.M., Spilburg C.A., Lange L.G. Pancreatic cholesterol esterases. 2. Purification and characterization of human pancreatic fatty acid ethyl ester synthase. // *Biochemistry*. — 1990. — V. — 29. — P.3848-3852.
  8. Bora P.S., Bora N.S., Wu X., Lange L.G. Molecular cloning, sequencing, and expression of human myocardial fatty acid ethyl ester synthase-III cDNA.// *J. Biol. Chem.* -1991. — V. 266. — P. 16774-16777.
  9. Chang W., Waltenbaugh C., Borensztajn J. Fatty acid ethyl ester synthesis by isolated perfused rat heart.// *Metabolism*. - 1997. — V. 46. — P. 926-929.
  10. Pfitzer R.H., Tadic S.D., Li H.S., et al. Pancreatic cholesterol esterase, ES-10, and fatty acid ethyl ester synthase III gene expression are increased in the pancreas and liver but not in the brain or heart with long-term ethanol feeding in rats // *Pancreas*. — 2002. — V. 25. — N 1. — P. 101-106.
  11. Calabrese V., Scapagnini G., Catalano C. et al. Effects of acetyl-L-carnitine on the formation of fatty acid ethyl esters in brain and peripheral organs after short-term ethanol administration in rat // *Neurochem. Res.* — 2001. — V. 26, N 2. — P. 167-174.
  12. Criddle D.N., Murphy J., Fistetto G. et al. Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol trisphosphate receptors and loss of ATP synthesis // *Gastroenterology*. — 2006. — V. 130, N 3. — P. 781-793.
  13. Laposata E. A., Lange L. G. Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse.// *Science*. — 1986. — V. 231. — P. 497-499
  14. Пентюк О.О., Качула С.О., Герич О.Х. Цитохром P-4502E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології // *Укр. біохім. журн.* — 2004. — Т. 76, № 5. — С. 16-28.
  15. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I. et al. Mechanisms of Hepatotoxicity // *Toxicol. Sci.* — 2002. — V. 65, N 2. — P. 166-176.
  16. Robertson G., Leclercq, Farrell G.C. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress // *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* — 2001. — V. 281, N 5. — G1135-G1139.
  17. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э, Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности" (введение в предиктивную медицину). — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
  18. Ogurtsov P.P., Garmash I.V., Miandina G.L., et al. Alcohol dehydrogenase ADH2-1 and ADH2-2 allelic isoforms in Russian population correlate with type of alcoholic disease // *Addict. Biol.* — 2001. — V. 6. — P. 377-383.
  19. Мусеев В.С., Огурцов П.П., Кобалава Ж.Д. и др. Индуцируемая алкоголем артериальная гипертензия и генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих алкоголь // *Терап. архив*. — 2005. — Т.77, № 6. — С. 54-60.
  20. Hines L.M., Stampfer M.J., Ma J., et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 344. — P. 549-555.
  21. Nomura F, Itoga S, Uchimoto T. et al. Transcriptional activity of the tandem repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the human CYP2E1 gene // *Alcohol Clin Exp Res.* - 2003. — V. 27, 8 Suppl. — P. 42S-46S.
  22. Корытина Г.Ф., Янбаева Д.Г., Бабенкова Л.И., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов в генах биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью легочной патологии у больных муковисцидозом // *Мед. генетика*. — 2003. — № 5. — С. 227-232.
  23. Wong N.A., Rae F., Simpson K.J. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis // *Mol. Pathol.* - 2000. — V. 53, N 2. — P. 88-93.
  24. Sherman D.I, Ward R.J., Warren-Perry M., et al. Association of restriction fragment length polymorphism in alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol induced liver damage // *BMJ*. - 1993. — V.307, N 6916. — P. 1388-1390.
  25. Шангареева З.А., Викторова Т.В., Насыров Х.М. и др. Значение полиморфизма ферментов метаболизма этанола в развитии алкогольного поражения печени // *Гепатология*. — 2004. — № 1. — С. 64.
  26. Savolainen V.T., Pajarinen J., Perola M. et al. Polymorphism in the cytochrome p4502E1 gene and risk of alcoholic liver disease.// *J Hepatol.* — 1997. — V. 26, N 1. — P. 55-61.
  27. Agüñdez J., Ladero J., D'az-Rubio M., Benitez J. Rsa I polymorphism at the cytochrome p4502E1 locus is not related to the risk of alcohol-related severe liver disease.// *Liver*. — 1996. — V. 16, N 6. — P. 380-383.
  28. Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Quest L.J. et al. Genetic polymorphism of cytochrome p4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. // *Pharmacogenetics*. — 1995. — V. 5, N 6. — P. 351-357.
  29. Grove J., Brown A.S., Daly A.K. et al. The RsaI polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype // *Pharmacogenetics*. - 1998. — V. 8, N 4. — P. 335-342.
  30. Carr L.G., Hartleroad J.Y., Liang Y. et al. Polymorphism at the P450IIE1 locus is not associated with alcoholic liver disease in Caucasian men. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1995. — V. 19, N 1. — P. 182-184.
  31. Rodrigo L., Alvarez V., Rodriguez M. et al. N-acetyltransferase-2, glutathione S-transferase M1, alcohol dehydrogenase, and cytochrome P450IIE1 genotypes in alcoholic liver cirrhosis: a case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.* 1999. - V. 34, N 3. — P. 303-307.
  32. Plee-Gautier E., Foresto F., Ferrara R. et al. Genetic repeat polymorphism in the regulating region of CYP2E1: frequency and relationship with enzymatic activity in alcoholics // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2001. — V. 25, N 6. — P. 800-804.
  33. Frenzer A., Butler W.J., Norton I.D. et al. Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol-induced cirrhosis and chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol Hepatol.* - 2002. - V. 17, N 2. — P. 177-182.
  34. Pastorelli R., Bardazzi G., Saieva C. et al. Genetic determinants of alcohol addiction and metabolism: a survey in Italy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2001. — V. 25, N 2. — P. 221-227.
  35. Lucas D., M'nez C., Floch F. et al. Cytochrome p4502E1 and p4501A1 genotypes and susceptibility to cirrhosis or upper aerodigestive tract cancer in alcoholic Caucasians.// *Alcohol. Clin. Exp. Res.* -1996. — V. 20. — P.1033-1037.
  36. Monzoni A., Masutti F., Saccoccio G. et al. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage // *Mol. Med.* - 2001. — V. 7, N 4. — P. 255-262.
  37. Ladero J.M., Agüñdez J.A.G., Rodríguez-Lescure A. et al. Rsa I polymorphism at the cytochrome p4502E1 locus and risk of hepatocellular carcinoma.// *Gut*. — 1996. — V. 39. — P. 330-333.
  38. Cartmell M.T., Schulz H.U., O'Reilly D.A. et al. Cytochrome P450 2E1 high activity polymorphism in alcohol abuse and end-organ disease // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — V.11, N 41. — P.6445-6449
  39. McCarver D.G., Byun R., Hines R.N. et al. A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1: association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake//*Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1998. — V.152. — P. 276-281.
  40. Burim R.V., Canalle R., Martinelli Ade L., Takahashi C.S. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in

- alcoholics // *Mutagenesis*. — 2004. — V. 19, N 4. — P.291-298.
41. Афанасьева И.С., Спицын В.А. Наследственный полиморфизм глутатион-S-трансферазы печени человека в норме и при алкогольном гепатите // *Генетика*. — 1990. — Т. 26, № 7. — С. 1309-1315.
  42. Wong N.A., Rae F., Bathgate A. et al. Polymorphisms of the gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a Caucasian population // *Toxicol. Lett.* — 2000. — V. 115, N 1. — P. 17-22.
  43. Bora P.S., Guruge B.L., Bora N.S. Molecular characterization of human eye and heart fatty acid ethyl ester synthase/carboxylesterase by site-directed mutagenesis. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — V. 312, N 4. — P. 1094-1098.
  44. Wu M.H., Chen P., Wu X. et al. Determination and analysis of single nucleotide polymorphisms and haplotype structure of the human carboxylesterase 2 gene // *Pharmacogenetics*. — 2004. — V. 14, N9. — P. 595-605.
  45. Kubo T., Kim S.R., Sai K. et al. Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding carboxylesterase 2 (HCE-2) // *Drug Metab. Dispos.* — 2005. — V. 33, N 10. — P. 1482-1487.
  46. Geshi E., Kimura T., Yoshimura M. et al. A single nucleotide polymorphism in the carboxylesterase gene is associated with the responsiveness to imidapril medication and the promoter activity // *Hepertens. Res.* -2005. — V. 28, N 9. — P. 719-725.
  47. Marsh S., Xiao M., Yu J. et al. // Pharmacogenomic assessment of carboxylesterases 1 and 2 // *Genomics*. - 2004. - V. 84, N 4. — P. 661-668.
  48. Miyasaka K., Ohta M., Takano S. et al. Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis // *Pancreas*. -2005. - V. 30, N 4. — P. 87-91.
  49. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1997. — V. 94. — P. 3195.
  50. Маянский Д.Н., Зубахин А.А. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 1998. — № 6. — С. 6-13.
  51. Deviere J., Content J., Denys C. et al. Expressive in vitro bacterial polysaccharide induced production of monocyte in cirrhosis // *Hepatology*. — 1990. — V. 11. — P. 628.
  52. Allott R.L., Quest L.J., Pirmohammed M. et al. Investigation of the role of the TNF gene polymorphism in alcoholic liver disease (ALD) [abstract]. // *Hepatology*. — 1996. — V. 24. — P. 443A.
  53. Grove J., Daly A.K., Bassendine M.F., Day C.P. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. // *Hepatology*. — 1997. — V. 26, N 1. — P. 143-146.
  54. Pastor I.J., Laso F.J., Romero A., Gonzalez-Sarmiento R. -238 G>A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene (TNFA) is associated with alcoholic liver cirrhosis in alcoholic Spanish men // *Alcohol.Clin.Res.* — 2005. — V.29, N 11. — P.1928-1931.
  55. Ladero J.M., Fernandez-Arquero M., Tudela J.I. et al. Single nucleotide polymorphisms and microsatellite alleles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 genes and the risk of advanced chronic alcoholic liver disease. // *Liver*. — 2002. — V. 22, N 3. — P. 245-251.
  56. Martins A., Cortez-Pinto H., Machado M. et al. Are genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha, interleukin-10, CD14 endotoxin receptor or manganese superoxide dismutase associated with alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — V. 17, N 10. — P. 1099-1104.
  57. Takamatsu M., Yamauchi M., Maezawa Y. et al. Genetic polymorphisms of interleukin-1beta in association with the development of alcoholic liver disease in Japanese patients. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — V. 95, N 5. — P. 1305-1311.
  58. Chen W.X., Xu G.Y., Yu G.Y., et al. Correlation of polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene intron 2 with alcoholic liver disease // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2005. — V. 4, N 1. — P. 41-45.
  59. Grove J., Daly A.K., Bassendine M. F. et al. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease // *Gut*. — 2000. — V. 46. — P. 540-545.
  60. Oliver J., Aguendez J.A., Morales S. et al. Polymorphisms in the transforming growth factor-beta gene (TGF-beta) and the risk of advanced alcoholic liver disease // *Liver Int.* — 2005. — V. 25, N 5. — P. 935-939.
  61. Campos J., Gonzalez-Quintela A., Quinteiro C., et al. The -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene is associated with advanced liver disease and higher serum levels of acute-phase proteins in heavy drinkers // *Alcohol.Clin.Exp.Res.* — 2005. — V. 29, N 7. — P. 1206-1213.
  62. Wasmuth H.E., Lammert F., Matern S. Genetische Risikofaktoren der Fibrogenese bei chronischen Lebererkrankungen // *Medizinische Klinik*. — 2003. — B. 98, N 12. — S. 754 - 762.
  63. Yang M.H., Son H.J., Sung J.D. et al. The relationship between apolipoprotein E polymorphism, lipoprotein (a) and fatty liver disease // *Hepato-gastroenterol.* — 2005. — V. 52, N 66. — P.1832-1835.
  64. Fabris C., Toniutto P., Bitetto D., et al. Low fibrosis progression of recurrent hepatitis C in apolipoprotein E epsilon4 carriers: relationship with the blood lipid profile // *Liver Int.* -2005. — V. 25, N 6. — P. 1128-1135.
  65. Iron A., Richard P., De Zulueta P.M. et al. Genetic polymorphism of apolipoprotein E in Caucasian alcoholic cirrhotics // *Alcohol. Alcohol.* — 1994. — V. 29, N 6. — P. 715-718.
  66. Harada S. Investigation of the genetic markers associated with alcoholic liver diseases // *Alcohol. Alcohol.* - 1994. — V. 29, Suppl. 1. — P. 33-37.
  67. Sutton A., Nahon P., Pessayre D. et al. Genetic polymorphisms in antioxidant enzymes modulate hepatic iron accumulation and hepatocellular carcinoma development in patients with alcohol-induced cirrhosis // *Cancer Res.* — 2006. — V. 66, N 5. — P. 2844-2852.
  68. Ku N.O., Lim J.K., Krams S.M. et al. Keratins as susceptibility genes for end-stage liver disease // *Gastroenterology*. — 2005. — V. 129, N 3. — P. 885-893.

С.В.Виноградова

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

У статті розглядаються молекулярно-генетичні механізми розвитку алкогольної хвороби печінки (АХП), зокрема окислювального і неокислювального шляхів метаболізму етанолу, ролі цитокінів у процесах запалення і фіброзування печінки. Показано, що на схильність до розвитку АХП впливають такі генетичні чинники, як поліморфізм генів ферментів, що метаболізують етанол - ADH, ALDH, CYP2E1, генів цитокінів - TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$  та ін.

S.V.Vinogradova

## THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN PREDISPOSITION TO ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Molecular-genetic mechanisms of alcoholic liver disease (ALD) progression - oxidative and nonoxidative metabolism of alcohol, the role of cytokines in inflammation and liver fibrosis - are discussing in the article. It's shown that on predisposition to ALD influence such genetic factors as polymorphism of genes of enzymes metabolizing ethanol - ADH, ALDH, CYP2E1, cytokines genes - TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$  et al.