

Роль ферментов метаболизма алкоголя при хроническом алкогольном панкреатите (литературный обзор)

Алиева Г.Р.

Научный Центр Хирургии имени акад. М.А.Топчибашева
AZ1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Зардаби 196

Алкогольный метаболизм является решающим биологическим фактором, значительно влияющим на злоупотребление алкоголем, развитие алкоголизма и алкогольное повреждение органов. Основной путь метаболизма этанола – это алкогольдегидрогеназный путь превращения в ацетальдегид, который переходит в митохондрии и окисляется до уксусной кислоты. Через этот путь проходит 80–90% всего этанола. За окисление 10–20% этанола отвечает алкогольоксидаза (цитохром P450), также называемая «микросомальная этанолюкисляющая система» (MEOS/CYP2E1). Основные ферменты метаболизма алкоголя проявляют генетический полиморфизм и этническую изменчивость. В данном обзоре представлены достижения последних десятилетий в понимании функциональных полиморфных локусов генов *ADH* и *ALDH* и их метаболических, физиологических и клинических корреляций.

Ключевые слова: алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, хронический алкогольный панкреатит, алкогольный метаболизм.

Для цитирования: Алиева Г.Р. Роль ферментов метаболизма алкоголя при хроническом алкогольном панкреатите (литературный обзор). *Медицинская генетика* 2021; 20(4): 3-8.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.3-8

Автор для корреспонденции: Алиева Гюнай Рифат кызы; **e-mail:** gunayaliyeva80@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 23.03.2021.

The role of alcohol metabolism enzymes in chronic alcoholic pancreatitis (review)

Aliyeva G.R.

Scientific Center of Surgery after M.Topchubashov
196 Zardabi str., Baku AZ1122, Azerbaijan

Alcohol metabolism is a decisive biological factor that significantly affects alcohol abuse, the development of alcoholism and alcohol damage to organs. The main pathway of ethanol metabolism is the alcohol dehydrogenase pathway to acetaldehyde, which passes into the mitochondria and is oxidized to acetic acid. 80–90% of all ethanol passes through this path. Alcohol oxidase (cytochrome P450), also called microsomal ethanol oxidation system (MEOS/CYP2E1), is responsible for the oxidation of 10–20% of ethanol. The main alcohol metabolizing enzymes exhibit genetic polymorphism and ethnic variation. This review presents recent advances in understanding the functional polymorphisms of alcohol dehydrogenase (*ADH*) and aldehyde dehydrogenase (*ALDH*) and their metabolic, physiological, and clinical correlations.

Keywords: alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, chronic alcoholic pancreatitis, alcohol metabolism.

For citation: Aliyeva G.R. The role of alcohol metabolism enzymes in chronic alcoholic pancreatitis (review). *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics] 2021; 20(4): 3-8. (In Russ.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.3-8

Corresponding author: Gunay Aliyeva; **e-mail:** gunayaliyeva80@gmail.com

Funding. The study was carried out without sponsorship.

Conflict of interest. The author declare no conflicts of interest.

Accepted: 23.03.2021.

Алкогольный панкреатит является серьезной проблемой во всем мире и остается одной из частых причин заболеваний поджелудочной железы. Несмотря на то что, употребление алкоголя вызывает прямое повреждение ткани поджелудочной железы, только у небольшого процента лиц, употребляющих алкоголь, развивается панкреатит. Объ-

яснение заключается в том, что алкоголь увеличивает уязвимость поджелудочной железы к повреждению, но помимо этого для увеличения риска панкреатита и его осложнений, вызванных злоупотреблением алкоголем, необходимо присутствие дополнительных факторов риска и факторов воздействия на поджелудочную железу. В литературе описан ряд важных генетических

факторов, а также факторов окружающей среды, влияющих на риск развития алкогольного панкреатита [1].

Согласно исследованиям последних лет высокий риск панкреатита связан с повышенным употреблением алкоголя (около 2,5–3% среди употребляющих и 1,3% среди не употребляющих алкоголь). Около 70% случаев панкреатита связано с хроническим употреблением алкоголя. Хотя уровень заболеваемости различается в разных странах, очевидно, что риск развития панкреатита увеличивается с увеличением дозы принимаемого алкоголя. Роль употребления алкоголя при хроническом панкреатите остается неясной, поскольку употребление алкоголя в низких и умеренных дозах, по-видимому, не является фактором риска для развития хронического панкреатита и лишь хроническое употребление алкоголя увеличивает его риск [2, 3].

Долгое время считалось, что алкогольный панкреатит с самого начала является хроническим заболеванием, на сегодняшний день имеются доказательства, указывающие на то, что хроническое повреждение поджелудочной железы может быть результатом повторяющихся приступов острого воспаления и некроза тканей. Генетические факторы важны в изучении чувствительности поджелудочной железы к повреждению, развитию и тяжести воспалительных процессов, приводящих к хроническому воспалению или фиброзу. Некоторые исследования показывают, что мутации гена катионного трипсиногена (*PRSSI*), кистозно-фиброзного гена трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*) и панкреатического ингибитора секреции трипсина (*SPINK*) могут быть факторами риска для развития хронического алкогольного панкреатита (ХАП) [4–6]. Известно, что генетические полиморфные локусы ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя, играют роль в этиопатогенезе алкогольного цирроза печени. В последние десятилетия были предложены в качестве генов-кандидатов и изучены несколько генов, кодирующих энзимы метаболизма этанола, среди них гены алкогольдегидрогеназы (*ADH*), альдегид дегидрогеназы (*ALDH*), цитохрома P-450E1 (*CYP2E1*), глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1*, *GSTT1*). Результаты противоречивы у пациентов с ХАП в разных этнических группах. По-видимому, это связано с генетически детерминированными различиями [7, 8].

Ферментативные пути, ответственные за метаболизм этанола и их генетические и экологические детерминанты являются центром внимания исследований последних десятилетий. Идентификация структурных вариантов генов и характеристика генов, ответственных за метаболизм этанола, могут улучшить профилактический и лечебный подходы. Недавние молекулярно-генетические исследования причин возникновения алкоголизма привлекли внимание к потенциально важ-

ной роли алкоголя и ферментов метаболизма ацетальдегида. Полиморфизмы имелись во многих генах, кодирующих эти ферментные белки, действие которых направлено на изменение скорости синтеза токсичного метаболита ацетальдегида или уменьшение его дальнейшего окисления. Положительный отбор таких генетических вариантов в некоторых популяциях может выступать в качестве защитного фактора от злоупотребления алкоголем и заболеваний, связанных с употреблением алкоголя. Таким образом, выяснение молекулярных механизмов, которые контролируют и влияют на элиминацию и метаболизм алкоголя важны в понимании биохимических основ алкогольной токсичности, и связи злоупотребления алкоголем и последствий вызывающих алкогольную зависимость.

В человеческом организме более 90% принятого этанола разлагается в печени путем окислительных и неокислительных метаболических реакций. Основные ферменты, участвующие в метаболизме этанола — алкогольдегидрогеназа (*ADH*), альдегиддегидрогеназа (*ALDH*) и цитохром P450 (*CYP2E1*). Кроме того, каталаза и этиловые эфиры жирных кислот (*FAEES*) также считаются участвующими в деградации этанола. Метаболизм этанола в поджелудочной железе проходит по окислительному пути с участием ферментов алкогольдегидрогеназы (*ADH*) и альдегиддегидрогеназы (*ALDH*), а также по неокислительному пути. Ткань поджелудочной железы человека содержит различные изоферменты *ADH* и *ALDH* [9,10].

Семейство генов *ADH* кодирует ферменты, которые участвуют в метаболизме широкого спектра субстратов, включая этанол, ретинол, другие алифатические спирты, гидроксистероиды и продукты перекисного окисления липидов. Известно более 20 изоферментов *ADH*, которые различаются по своим фармакокинетическим свойствам (типам спиртов, которые они преимущественно окисляют, количеству алкоголя, которое накапливается до того как произойдет заметная деградация, максимальной скорости, с которой они окисляют алкоголь).

Формы *ADH* человека могут быть разделены на 5 основных классов или отдельных групп (I–V) согласно входящим в их состав субъединицам, а также физико-химическим свойствам [10].

Роль *ADH* в развитии алкоголизма и связь с алкогольными расстройствами до сих пор не полностью понятна. Изоферменты *ADH* могут быть потенциальной причиной наблюдаемого генетического различия у людей, употребляющих и не употребляющих алкоголь. Хотя скорость метаболизма этанола оказалась одинаковой у вышеуказанных групп, у людей, употребляющих алкоголь, с повреждением печени и другими же-

лудочно-кишечными расстройствами, была отмечена повышенная активность ADH в сыворотке крови [11]. Изоферменты ADH2 и ADH3 считаются влияющими на алкогольную зависимость в некоторых популяциях, так как частоты аллелей, кодирующих эти варианты, различаются в алкогольно-зависимых и контрольных группах [12].

Ацетальдегид является первым метаболическим продуктом ферментативного окисления этанола в печени человека, гораздо более токсичным, чем исходный этанол. Ацетальдегид, образовавшийся из этанола, окисляется до уксусной кислоты двумя ферментами: FAD-зависимой альдегидоксидазой и NAD^+ -зависимой ацетальдегиддегидрогеназой (ALDH). В органах и тканях человека были обнаружены изоферменты ALDH, которые различались своей электрофоретической подвижностью, кинетическими свойствами, а также клеточным и тканевым распределением. ALDH включают 9 основных семейств. Членами семейства I являются цитоплазматические ALDH (ALDH1), членами семейства II являются митохондриальные ALDH (ALDH2) и членами семейства III являются основные составные и индуцирующие формы ALDH (ALDH3), содержащиеся в тканях желудка, легких, печени, роговицы крыс и мышей, а также в желудке, слюне и гепатокарциномах у человека [13].

Физиологическое значение ALDH касается, главным образом, ее роли в детоксикации ацетальдегида и других альдегидов, которые проявляют различные токсические эффекты в человеческих органах и тканях.

Более поздние исследования были сосредоточены на предполагаемой роли ферментов метаболизма алкоголя в выведении алкоголя, проявлении острых реакций на алкоголь, злоупотреблении алкоголем и алкоголизме в разных этнических группах [14]. Например, в популяциях Восточной Азии по сравнению с кавказскими популяциями злоупотребление алкоголем проявляется интенсивным покраснением лица после незначительной дозы алкоголя. Вариативность распределения частоты алкоголизма указывает на то, что процент, употребляющих алкоголь в высоких и умеренных дозах выше среди кавказцев, в то время как процент не принимающих и редко употребляющих алкоголь выше среди китайцев, японцев и в других восточно-азиатских популяциях [15–17]. Также было обнаружено, что частота алкоголизма, а также частота употребления алкоголя у японцев, китайцев и представителей других восточно-азиатских популяций ниже по сравнению с кавказцами [15, 16].

Как было указано выше, в паренхиме поджелудочной железы человека активны изоферменты ADH и ALDH. При панкреатите активность ADH и ALDH в поврежденной ткани поджелудочной железы изме-

няется, что находит отражение в изменении их активности в сыворотке крови. Исходя из вышеуказанного факта Jelski W. и соавт. [18] изучили потенциальную роль ADH и ALDH в качестве маркеров острого и хронического панкреатита. В исследовании были использованы образцы сыворотки для рутинных биохимических исследований 75 пациентов с острым панкреатитом и 70 пациентов с хроническим панкреатитом. Наблюдалось значительное увеличение активности изофермента ADH3 и общей активности ADH в сыворотке пациентов с острым панкреатитом или хроническим панкреатитом по сравнению с контролем. При этом диагностическая чувствительность ADH3 составляла около 84%, специфичность — 92%, положительные и отрицательные прогностические значения при остром панкреатите составляли 93 и 87% соответственно. Таким образом, ученые пришли к выводу, что ADH3 играет потенциальную роль в качестве маркера острого и хронического панкреатита [18].

В другом схожем исследовании [19] измерили активность изоферментов ADH и ALDH в сыворотке пациентов с острым и хроническим панкреатитом. В результате исследования в сыворотках пациентов с острым и хроническим панкреатитом было обнаружено статистически значимое увеличение активности изофермента ADH3. Средняя активность изофермента этого класса в данной группе пациентов увеличилась примерно на 35% по сравнению с контрольной группой, в которую были включены люди без патологии поджелудочной железы. Общая активность ADH также была значительно выше (23,5%) у пациентов с панкреатитом, чем у здоровых. Активность других протестированных изоферментов ADH и общего ALDH не различались. Активность изофермента ADH класса I была значительно выше в сыворотке пациентов с алкогольным панкреатитом. Исходя из этого, было констатировано, что повышение активности изофермента ADH3 в сыворотке пациентов с панкреатитом, по-видимому, вызвано высвобождением этого изофермента из поврежденных клеток поджелудочной железы [18, 19].

Хроническое злоупотребление алкоголем разрушает ADH печени и является одной из наиболее частых причин хронического панкреатита. Amer S.M. с соавт. [20] ежедневно в течение двух месяцев лабораторным мышам в жидкую пищу добавляли 3,5 г этанола (на каждые 100 г жидкой пищи). При этом в печени у лабораторных мышей с дефицитом в печени ADH (ADH-) обнаружили пятикратное увеличение количества FAEES, а также повреждение поджелудочной железы по сравнению с мышами с нормальным уровнем ADH (ADH+) в печени. В результате исследования наблюдались увеличение концентрации алкоголя в крови

и FAEES в плазме, а также значительные дегенеративные изменения. По сравнению с лабораторными мышами *ADH*⁺, у мышей с *ADH*⁻ была выявлена атрофия и гибель ацинарных клеток и ультраструктурные изменения поджелудочной железы. Эти изменения проявлялись такими признаками, как набухание и распад цистерн эндоплазматического ретикулума (ЭР) и стресс ЭР в поджелудочной железе. Данные изменения согласуются с отмеченным увеличением маркеров повреждения поджелудочной железы (плазменная липаза, пептид активации трипсиногена поджелудочной железы, синтез FAEES и катепсин В) у лабораторных мышей с *ADH*⁻ [20]. Полученные результаты указывают на метаболическую основу индуцированного этанолом повреждения поджелудочной железы. Эти данные открывают новые возможности для изучения метаболической основы и молекулярного механизма ХАП.

Для оценки окислительных и неокислительных метаболитов этанола в развитии алкогольной формы острого панкреатита Werner J. и соавт. [21] охарактеризовали повреждение ткани поджелудочной железы у крыс, вызванное этанолом. В исследовании повреждение поджелудочной железы у крыс оценивали по отеку, активации панкреатического трипсиногена и по результатам микроскопии после введения этанола с ингибиторами окислительного метаболизма этанола и без них. Уровни FAEES и этанола в плазме и тканях коррелировали с повреждением поджелудочной железы. Инфузия этанола увеличивала концентрацию FAEES в плазме и в ткани и, в зависимости от дозы, вызывала специфическое повреждение поджелудочной железы, состоящее из отека, активации трипсиногена и образования вакуолей в ацинусе поджелудочной железы. Ингибирование окисления этанола значительно увеличивало концентрацию FAEES в плазме и поджелудочной железе и усугубляло поражение, подобное панкреатиту. Это экспериментальное исследование представляет прямое доказательство того, что этанол через его неокислительный метаболический путь может оказывать специфический токсический эффект на поджелудочную железу *in vivo*, и предполагает ответственность FAEES за развитие ранних повреждений клеток поджелудочной железы при остром алкогольном панкреатите [21].

Zhong Y. с соавт. [22] провели мета-анализ, оценивающий связь вариаций *ADH2*, *ADH3* и *ALDH2* с ХАП. Для анализа были отобраны 8 исследований «случай-контроль». Общие данные выявили значительную связь полиморфизма *ADH2* (OR=1,56, 95% CI=1,42-1,72, p=0,000 в доминантной модели; OR=1,63, 95% CI=1,55-1,71, p=0,000 в модели сравнения гомозигот; OR=1,11, 95% CI=1,01-1,22, p=0,030 в модели аллельного контраста), полиморфизма

ADH3 (OR=0,95, 95% CI=0,86-1,06, p=0,389 в доминантной модели; OR=0,64, 95% CI=0,44-0,93, p=0,020 в модели сравнения гомозигот; и OR=0,87, 95% CI=0,77-0,99, p=0,039 в модели аллельного контраста) и полиморфизма *ALDH2* (OR=0,57, 95% CI=0,40-0,81, p=0,002 в доминантной модели; OR=0,50, 95% CI=0,23-1,08, p=0,079 в модели сравнения гомозигот и OR=0,58, 95% CI=0,41-0,84, p=0,003 в модели аллельного контраста) с риском развития ХАП. Анализ подгрупп показал, что вариант *ADH2**2/*2 + *1/*2, генотип *ADH2**2/*2 и аллель *ADH2**2 значительно повышали риск возникновения острого панкреатита у лиц азиатского происхождения; генотип *ADH3**2/*2 и аллель *ADH3**2 значительно снижали риск возникновения ХАП у лиц неазиатского происхождения; а вариантный генотип *ALDH2**2/*2 + *1/*2 и аллель *ALDH2**2 значительно снижали риск ХАП у азиатов. Таким образом, полиморфизмы генов *ADH2*, *ADH3* и *ALDH2* могут быть факторами риска ХАП, причем различия могут быть этническими и расовыми [22].

Cichoz-Lach H. с соавт. [23] изучали влияние полиморфизма генов *ADH* и *ALDH* на развитие алкоголизма, алкогольного цирроза печени и ХАП среди польского населения. В данной популяции частота аллеля *ADH2**1 составила 97,97%, аллель *ADH2**3 не был выявлен. Частота аллеля *ADH3**1 составила 57,07%. Аллели *ADH2**1 и *ADH3**1 были статистически значимо более распространены среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с контрольной группой. Аллель *ADH2**2 не был обнаружен ни у одного из пациентов с ХАП. Генотипы *ADH2**1/*1 и *ADH3**1/*1 статистически достоверно чаще встречались у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, чем в контрольной группе. Все пациенты были гомозиготными по *ALDH2**1/*1. Пациенты с аллелем *ADH3**1 и генотипом *ADH3**1/*1 начали злоупотреблять алкоголем значительно раньше по сравнению с пациентами с аллелем *ADH3**2 и генотипом *ADH3**2/*2. Таким образом, было выявлено, что в исследованной польской популяции аллель *ADH3**1 и генотип *ADH3**1/*1 способствуют развитию алкоголизма, алкогольного цирроза печени и ХАП. Однако аллель *ADH2**2, вероятно, ассоциирован с устойчивостью к вышеуказанным заболеваниям. Генетический полиморфизм *ALDH2* не показал ассоциации с алкогольной зависимостью или алкогольным циррозом и ХАП. Аллель *ADH3**1 и генотип *ADH3**1/*1 ассоциированы с развитием алкогольной зависимости с раннего возраста [23].

Gubergits N.B. с соавт. [24] изучали ассоциацию полиморфизмов генов алкогольдегидрогеназы (*ADH*), альдегиддегидрогеназы (*ALDH*) и цитохрома *CYP2E1* у пациентов с ХАП с их лабораторными и инструментальными данными. Было обнаружено, что пациенты с ХАП имели мутации в генах, участвующих в метаболизме этано-

ла. Результаты исследования аллелей и генотипов генов *ADH*, *ALDH* и *CYP2E1* не во всем совпадали с литературными данными. Однако изучение комбинаций генотипов *ADH* и *ALDH* показало, что пациенты с генотипами *ADH1B*47His* и *ALDH2*2* имели гораздо более высокий риск развития ХАП и составляли более 50% пациентов с ХАП. У этих пациентов ХАП протекал с более выраженными структурными и функциональными нарушениями поджелудочной железы. Гомозиготы *CYP2E1C/C* обладали особенно высоким риском ХАП [24].

Первоначально исследования патогенеза алкогольного панкреатита были связаны с патологией протоков и сфинктеров. В последние годы акцент сместился на ацинарные клетки поджелудочной железы. В настоящее время известно, что алкоголь оказывает ряд токсических эффектов на ацинарные клетки. Выделение и изучение звездчатых клеток поджелудочной железы (PSC) — ключевых эффекторов в фиброгенезе — значительно улучшили наше понимание патогенеза хронического панкреатита. Звездчатые клетки поджелудочной железы активируются в ответ на этанол и ацетальдегид, токсичные побочные продукты метаболизма алкоголя. Тот факт, что среди злоупотребляющих алкоголем лишь у немногих развивается хронический панкреатит, привел к поиску факторов, способствующих его развитию.

Wilson J.S. с соавт. [25] предполагают, что метаболизм этанола ацинарными и другими панкреатическими клетками и последующее образование токсических метаболитов играют важную роль в развитии острых и хронических повреждений поджелудочной железы, связанных с алкоголем. Исследования, в которых использовали культивируемые ацинарные клетки поджелудочной железы и выделенные ацинусы поджелудочной железы установили, что поджелудочная железа может метаболизировать этанол по окислительному пути с участием ферментов *ADH* и возможно цитохрома P4502E1 (хотя роль последнего еще предстоит полностью определить), а также неокислительным путем с участием FAEES. Совсем недавно сообщалось, что звездчатые клетки поджелудочной железы, участвующие в фиброгенезе, проявляют активность *ADH*, что позволяет предположить способность поджелудочной железы метаболизировать этанол не только в паренхиматозных (ацинарных), но и в непаренхиматозных клетках. Были исследованы полиморфизмы генов ферментов, участвующих в метаболизме этанола, и их влияние на индивидуальную восприимчивость к алкогольному панкреатиту. Однако никакой связи между полиморфными вариантами генов *ADH* и *CYP2E1* и предрасположенностью к алкогольному панкреатиту не выявлено [25].

Связь между полиморфизмом цитохрома P450 2E1 (*CYP2E1*) и риском алкогольного панкреати-

та является спорной. В 2018 г. был проведен мета-анализ для демонстрации связи между полиморфизмами *CYP2E1* RsaI/PstI или DraI и предрасположенностью к алкогольному панкреатиту [26,27]. Также были проведены анализы подгрупп по этнической принадлежности и типу алкогольного панкреатита. В целом анализ не показал очевидной связи между полиморфизмами *CYP2E1* RsaI/PstI или DraI и риском алкогольного панкреатита. Однако в неазиатской подгруппе были обнаружены значимые ассоциации между риском алкогольного панкреатита и полиморфизмом *CYP2E1* RsaI/PstI [доминантная модель OR = 1,92, 95% CI: 1,25–2,95, p = 0,003; модель аллельного контраста OR = 1,99, 95% CI: 1,35–2,92, p < 0,001]. В азиатской подгруппе не было обнаружено значительных ассоциаций. Между тем, в общей обследованной группе ассоциация полиморфизма *CYP2E1* RsaI/PstI с восприимчивостью к ХАП была обнаружена в доминантной модели и модели аллельного контраста [OR = 1,62, 95% CI: 1,12–2,34; p = 0,011; OR = 1,62, 95% CI: 1,17–2,24, p = 0,004, соответственно], но не обнаружена с острым алкогольным панкреатитом. Результаты мета-анализа показали, что полиморфизмы гена *CYP2E1* RsaI/PstI могут повышать риск алкогольного панкреатита у неазиатского населения. Кроме того, полиморфизмы *CYP2E1* RsaI/PstI гена могут повышать предрасположенность к ХАП вне зависимости от этнической принадлежности [26].

Таким образом, употребление алкоголя может привести к панкреатиту, но механизм, вызывающий алкогольное повреждение до конца не изучен. Метаболизм этанола поджелудочной железой происходит через окислительный путь, включающий ферменты *ADH*, цитохром P-450 2E1, и неокислительный путь. Повреждение поджелудочной железы из-за метаболизма этанола может быть связано с непосредственным участием как FAEES и ацетальдегида, так и изменениями, вызванными происходящими в клетках при метаболизме этанола, такими как изменения внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния и генерация окислительного стресса. Эти процессы вызывают изменения в секреции пищеварительных ферментов поджелудочной железы, что способствует развитию панкреатита [28,29].

Из вышесказанного очевидно, что алкоголь в поджелудочной железе оказывает постоянный и токсический эффект на клеточном уровне, провоцируя аутолиз железы, некроз и фиброз. Как указывалось ранее, риск алкогольного острого и хронического панкреатита увеличивается с увеличением потребления этанола. Однако только у меньшинства употребляющих алкоголь развивается клинически выраженный панкреатит, что предполагает наличие дополнительных факторов, вызывающих болезнь [29]. За последние 20 лет предприняты

усилия для выявления факторов риска. В список факторов риска острого и хронического панкреатита включены диетические факторы, курение, количество и тип употребляемого алкоголя, схема употребления алкоголя, липидная устойчивость и наследственные факторы. Учитывая, что метаболизм этанола поджелудочной железой играет важную роль в патофизиологии панкреатита, обоснованно предположить, что полиморфизм ферментов метаболизма этанола является основным модифицирующим фактором болезни [30]. Были проведены многочисленные исследования в попытке связать полиморфизмы ферментов метаболизма этанола с развитием алкогольного панкреатита. В исследованиях, направленных на выявление потенциальных факторов риска алкогольного панкреатита, должны сравниваться «практически здоровые» люди, употребляющие алкоголь, и пациенты с алкогольным панкреатитом [31,32].

Перспективы данных исследований состоят в том, чтобы увеличить количество обследованных пациентов и здоровых людей и найти корреляцию между клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами и результатами генотипирования в различных популяциях. Результаты этих исследований могут определить возможную стратегию профилактики ХАП.

Литература/References

- Zorniak M., Sirtl S., Mayerle J., Beyer G. What Do We Currently Know about the Pathophysiology of Alcoholic Pancreatitis: A Brief Review. *Visc Med.* 2020 Jun; 36(3):182-190.
- Herreros-Villanueva M., Hijona E., Bañales J.M., Cosme A., Bujanda L. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 7; 19(5):638-647.
- Czech E., Hartleb M. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase- pathophysiologic implications. *Adv Clin Exp Med.* 2003;(12):801-809.
- Hanck C., Schneider A., Whitcomb D.C. Genetic polymorphism in alcoholic pancreatitis. *Bet Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;(4):613-623.
- Grigorescu M., Grigorescu M.D. Genetic factors in pancreatitis. *J Gastroenterol Liv Dis.* 2005;(14):53-61.
- Whitcomb D. Genetic predisposition to alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2003;(27):321-326.
- Crabb D.W., Dipple K.M., Thomasson H.R. Alcohol sensitivity, alcohol metabolism, risk of alcoholism and the role of alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes. *J Lab Clin Med* 1993;(122):234-240.
- Day C.P., Bashir R., James O.F., Bassendine M.F., Crabb D.W., Thomasson H.R., et al. Investigation of the role of polymorphism at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology.* 1991;(14):98-801.
- Agarwal D.P. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *J Pathol Biol.* 2001; (49): 703-709
- Jörnvall H., Höög J.O. Nomenclature of alcohol dehydrogenases. *Alcohol Alcohol.* 1995; (30): 153-161
- Agarwal D.P., Goedde H.W. Alcohol metabolism, alcohol intolerance and alcoholism. *Biochemical and pharmacological approaches.* Berlin: Springer-Verlag; 1990
- Osier M., Pakstis A.J., Kidd J.R., Lee J.F., Yin S.Y. Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism. *Am J Hum Genet.* 1999; (64): 1147-1157
- Vasilou V., Bairoch A., Tipton K.F., Nebert D.W. Eukaryotic aldehyde dehydrogenase (ALDH) genes: human polymorphisms, and recommended nomenclature based on divergent evolution and chromosomal mapping. *Pharmacogenetics* 1999; (9): 421-434
- Agarwal D.P. Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacopsychiatry.* 1997; (30): 79-84
- Sun F., Tsuritani I., Honda R., Ma Z.Y., Yamada Y. Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Hum Genet.* 1999;(105): 295-300
- Chen C.C., Lu R.B., Chen Y.C., Wang M.F., Chang Y.C., Li T.K., Yin S.J. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet.* 1999; (65): 795-807
- Maruyama K., Takahashi H., Matsushita S., Nakano M., Harada H., Otsuki M., et al. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999; 23(Suppl 4): 85S-91S
- Jelski W., Piechota J., Orywal K., Szmikowski M. The Alcohol Dehydrogenase Isoenzyme as a Potential Marker of Pancreatitis. *Anticancer Res.* 2018 May; 38(5):3019-3024
- Jelski W., Kutylowska E., Laniewska-Dunaj M., Orywal K., Laszewicz W., Szmikowski M. Alcohol Dehydrogenase (ADH) Isoenzymes and Aldehyde Dehydrogenase (ALDH) Activity in the Sera of Patients With Acute and Chronic Pancreatitis. *Exp Mol Pathol.* 2011 Oct; 91(2):631-635
- Amer S.M., Bhopale K.K., Kakumanu R.D., Popov V.L., Rampy B.A., El-Mehallawi I.H., Ashmawy M.M., Shakeel Ansari G.A., Kaphalia B.S. Hepatic alcohol dehydrogenase deficiency induces pancreatic injury in chronic ethanol feeding model of deer mice. *Exp Mol Pathol.* 2018 Feb; 104(1):89-97 doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.002. Epub 2018 Jan 11.
- Werner J., Saghir M., Warshaw A.L., Lewandowski K.B. et al. Alcoholic Pancreatitis in Rats: Injury From Nonoxidative Metabolites of Ethanol. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002 Jul;283(1): 65-73.
- Zhong Y., Cao J., Zou R., Peng M. Genetic polymorphisms in alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase and alcoholic chronic pancreatitis susceptibility: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol.* 2015 Aug-Sep; 38(7):417-425. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.11.009. Epub 2014 Dec 23
- Cichoz-Lach H., Partycka J., Nesina I., Celinski K., Slomka M., Wojcierowski J. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphism in alcohol liver cirrhosis and alcohol chronic pancreatitis among Polish individuals. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Apr; 42(4):493-498.
- Gubergits N.B., Kishenya M.S., Golubova O.A. Polymorphism of ethanol metabolism genes in alcoholic chronic pancreatitis. *Ter Arkh.* 2014; 86(2):49-55.
- Wilson JS, Apte MV. Role of Alcohol Metabolism in Alcoholic Pancreatitis. *Pancreas.* 2003 Nov; 27(4):311-315.
- Wu C., Wu D., Liu Y., Zhong Y. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2E1 and alcoholic pancreatitis susceptibility: a meta-analysis. *Hippokratia.* Apr-Jun 2018; 22(2):60-67.
- Wang L., Ren G., Li J., Zhu L., Niu F., Yan M., et al. Genetic polymorphism analysis of cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in a Chinese Tibetan population. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8855.
- Jelski W., Kutylowska E., Szmikowski M. The Role of Ethanol in Pathogenesis of Pancreatitis. *Pol Merkur Lekarski.* 2011 Jan; 30(175):66-68.
- Rosendahl J., Kirsten H., Hegyi E., Kovacs P., Weiss F.U., Laumen H., et al. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2018;67:1855-1863.
- Vonlaufen A., Wilson J.S., Pirola R.C., Apte M.V. Role of Alcohol Metabolism in Chronic Pancreatitis. *Alcohol Res Health.* 2007; 30(1):48-54.
- Kirkegård J., Mortensen M.R., Johannsen I.R., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Positive predictive value of acute and chronic pancreatitis diagnoses in the Danish National Patient Registry: A validation study. *Scand J Public Health.* 2018;1403494818773535.
- Kalaria R., Abraham P., Desai D.C., Joshi A., Gupta T. Rate of recurrence in Indian patients presenting with acute pancreatitis and identification of chronicity on follow up: Possible risk factors for progression. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37:92-97.