

## Переможці конкурсу наукових робіт молодих учених до V з'їзду гастроентерологів України



**Н. В. Беляєва**

Донецький національний медичинський університет  
імені Максима Горького

### Частота генетических мутаций и полиморфизм генов метаболизма этанола при хроническом алкогольном панкреатите

**Цель** — изучить частоту мутаций генов катионного трипсिनогена (PRSS1), ингибитора Казала (SPINK I), кистозного фиброза (CFTR) и полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы (ADH), альдегиддегидрогеназы (ALDH), цитохрома CYP2E1 у больных хроническим алкогольным панкреатитом (ХАП) и провести сопоставление с лабораторными и инструментальными данными.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 72 больных ХАП и 80 здоровых лиц. Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с электрофоретической детекцией. Изучали частоту мутаций генов PRSS1, SPINK I, CFTR и полиморфизм генов, участвующих в метаболизме этанола.

**Результаты.** У больных ХАП выявлены мутации генов PRSS1, SPINK I, CFTR, а также генов, участвующих в метаболизме этанола. Результаты изучения частоты мутаций, аллелей и генотипов генов ADH, ALDH и CYP2E1 противоречивы, однако при изучении сочетаний генотипов ADH и ALDH выявлено, что у больных, имеющих генотип ADH1B\*47His и ALDH2\*2, значительно повышен риск развития ХАП. Такие пациенты составляют более половины больных с алкогольным поражением поджелудочной железы.

**Выводы.** При наличии сочетания ADH1B\*47His и ALDH2\*2 ХАП протекает с более выраженными структурными и функциональными нарушениями поджелудочной железы. Гомозиготы CYP2E1 C/C имели особенно высокий риск формирования ХАП.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, аллели, метаболизм этанола, хронический алкогольный панкреатит, патогенез.

Заболееваемость хроническим панкреатитом (ХП), спровоцированным чрезмерным употреблением алкоголя, изучалась многими исследователями. Были обследованы больные из разных популяций. Показано, что хроническое употребление алкоголя ассоциируется с 38–94 % случаев панкреатита в промышленно развитых странах [14]. Однако данные о связи злоупотребления алкоголем с ХП противоречивы. Возмож-

но, это связано со сложностью дифференциальной диагностики алкогольного и неалкогольного ХП. Больные не всегда сообщают врачу о злоупотреблении алкоголем. Не определены дозы алкоголя, которые могут вызвать формирование хронического алкогольного панкреатита (ХАП). Кофакторами, которые еще предстоит изучить, могут быть некоторые внешние и/или генетические факторы [3, 6, 17].

В последние годы большое значение в патогенезе ХП вообще и ХАП в частности придают генети-

ческой предрасположенности, например, мутации гена катионного трипсिनогена (PRSS1), гена серин-протеазного ингибитора Казала (SPINK 1), гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR) и др. Меньшее внимание уделяют полиморфизму генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме этанола [1, 5, 14].

В метаболизме алкоголя принимают участие три ферментные системы — система алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальная этанол-окислительная система (МЭОС) и система каталазы. Все три системы превращают этанол в ацетальдегид, который в свою очередь превращается в сложное соединение — ацетил-коэнзим-А (кофермент плюс остаток уксусной кислоты). В конечном итоге образуются углекислый газ и вода [2].

В системе АДГ 85 % этанола окисляется цитозольным ферментом АДГ желудка и печени до ацетальдегида, который при помощи печеночного митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-коэнзима-А.

В МЭОС 10—15 % этанола метаболизируется в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума. Основу системы составляет цитохром P450 2E1. Он участвует в метаболизме не только алкоголя, но и ряда лекарственных препаратов, в том числе парацетамола (ацетаминофена). При повышенной нагрузке на МЭОС она проявляет свойства самоиндукции, что обуславливает повышение толерантности к алкоголю на определенном этапе хронического злоупотребления спиртными напитками [2, 7].

Система каталазы наименее изучена. Известно, что при наличии перекиси водорода каталаза способна окислять этанол, однако ее роль в метаболизме этилового спирта у человека и животных, вероятно, незначительна [2, 7].

Различия в скорости элиминации алкоголя в значительной мере обусловлены генетическим полиморфизмом ферментных систем. Известно несколько генов, влияющих на элиминацию алкоголя: ADH, ALDH, CYP2E1 [2, 11].

Существует несколько классов АДГ. Считается, что основную роль в метаболизме этанола играет первый класс — АДГ1. Выделяют три изоформы данного класса: АДГ1А, АДГ1В, АДГ1С. Соответствующие гены (ADH1A, ADH1B, ADH1C) локализованы в одном кластере на хромосоме 4q22. Ген ADH1B имеет три аллеля, ADH1C — два, что обуславливает изменения свойств данного фермента. Активность фермента АДГ определяется аминокислотой в 47-м по-

ложении белка: гистидин в этом положении характерен для активной формы (ADH1B\*2), а аргинин — для малоактивной (ADH1B\*1). Белки, которые кодируют аллели ADH1B\*2, ADH1B\*3 и ADH1C\*1, обладают повышенной ферментативной активностью *in vitro*, что свидетельствует о быстром превращении этанола в ацетальдегид и его накоплении в крови.

В превращении ацетальдегида в ацетат принимает участие фермент АЛДГ. Существует 9 основных семейств генов, кодирующих АЛДГ. Изоформу АЛДГ2 обнаружили в митохондриях и считают, что именно она преимущественно участвует в окислении ацетальдегида. Активность АЛДГ определяется аминокислотой в положении 504: глутамин — активная форма (ALDH2\*1), лизин — неактивная (ALDH2\*2). Наличие в генотипе человека аллеля, кодирующего активную форму АДГ (p.48His, c.143A, ADH1B\*2) и/или неактивную форму АЛДГ (p.504Lys, c.1510A, ALDH2\*2), приводит к повышению концентраций альдегида, вызывающего такие неприятные симптомы, как тошнота, головокружение, гиперемия кожных покровов лица и т. д. (флаш-синдром), что является причиной более редкого употребления алкоголя и употребления его в меньших количествах. Приблизительно 50 % японцев и китайцев имеют дефицит АЛДГ за счет наследования ALDH2\*2, поэтому у них чаще отмечается флаш-синдром при употреблении алкоголя. Гомозиготы по данному аллелю (ALDH2\*2/2) редко злоупотребляют алкоголем из-за его плохой переносимости, что связано с высокими концентрациями циркулирующего у них в крови ацетальдегида. Злоупотребление алкоголем у гетерозигот ALDH2\*1/2 приводит к более частому повреждению печени на фоне меньших доз алкоголя, чем у гомозигот ALDH2\*2/2. Аллель ALDH2\*2 практически отсутствует у европейцев и чернокожих [2, 11].

Таким образом, наличие в генотипе аллелей c.143A гена ADH2 и c.1510A гена ALDH2 может рассматриваться как протективный фактор, однако не может быть препятствием для развития алкогольной зависимости.

Частота ADH1B\*2, приводящая к быстрому росту концентрации альдегида в крови, неодинаковая у разных народов: у финнов — 0 %, у русских — 6 %, у якутов — 16 %, у китайцев — 76 %, у тайванцев — 86 %. Этот показатель высок в Юго-Восточной Азии — 30—50 %. В Японии данный аллель выявлен у 2 % алкоголиков и 44 % неалкоголиков. Гомозиготы по ALDH2 практически не встречаются среди больных алкоголизмом [16].

Цитохром 2E1 (CYP2E1) участвует в метаболизме ацетона, бензола, тетрахлористого углерода и других канцерогенов, содержащихся в табачном дыме. Фермент также участвует в метаболизме этанола. Вариант T полиморфизма RsaI (RsaI c2) характеризуется повышенной транскрипционной активностью и ассоциирован с алкогольной болезнью печени, а вариант C полиморфизма PstI (PstI+) соответствует повышенному риску развития онкологических заболеваний. Вариант C полиморфизма DraI также является онкологическим маркером. В европеоидных популяциях частота встречаемости вариантов RsaI c2 и PstI+ составляет 1–3%, а варианта DraI — около 10% [1, 16].

Метаболизм и детоксикация этанола с участием АДГ происходят в цитозоле ацинарных клеток поджелудочной железы (ПЖ). С. Р. Day и соавт. (1991) [10] и F. Dumas и соавт. (1993) [12] в двух небольших исследованиях продемонстрировали повышенную частоту гена ADH3\*1, кодирующего высокую активность  $\gamma$ 1-ADH-изоэнзима при ХАП, но количество пациентов в этих исследованиях было недостаточным для получения достоверных результатов. В исследовании Y. C. Chao и соавт. (1997) [9], проведенном на Тайване, была выдвинута гипотеза о возможной ассоциации между геном ADH2\*2 и острым алкогольным панкреатитом. Однако данные относительно ХАП противоречивы: в Японии не обнаружено корреляции между полиморфизмом ADH2 и ХП [13], однако К. Магуама и соавт. (1999) [15] продемонстрировали повышенный риск ХАП при разных генотипах ADH2. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований полиморфизма генов, кодирующих метаболизм алкоголя, при ХАП.

Противоречивые результаты получены также относительно ассоциации ХАП и полиморфизма ALDH2. S. Kimura и соавт. (2000) [13] показали, что полиморфизм гена ALDH2 влияет на риск развития ХАП в Японии, а К. Магуама и соавт. (1999) [15] не нашли такой ассоциации у японцев.

Проф. И. Н. Григорьева (2010) [1] обследовала 128 больных панкреатитом. У 8 пациентов были выявлены мутации гена ADH2. Частота аллеля А полиморфизма А/Г гена ADH2 оказалась в 2–3 раза выше у больных острым панкреатитом по сравнению с больными ХП. Частота аллелей А (13,6 и 5,8%) и Г (86,4 и 94,2%), генотипов А/Г (27,3 и 11,5%) и Г/Г (72,7 и 88,5%) полиморфизма А/Г гена ADH2 у больных острым панкреатитом и ХП отличались недостоверно, при этом генотип Г/Г у больных с пан-

креатитами встречался в 2 раза чаще, чем в популяции (18,3%;  $p < 0,05$ ).

При ХП и остром панкреатите с интенсивным болевым синдромом наиболее часто встречался генотип G/G гена ADH2. Различий по генотипам между группами не было. Частота аллеля ADH2\*1 составляла 98,4%, ADH2\*2 — 1,6%; различий по генотипам между группами не было [1].

И. Н. Григорьева и соавт. (2012) [4] среди больных ХП не выявили лиц с генотипом А/А гена ADH2. Не было обнаружено также достоверных отличий в дозах употребляемого алкоголя между лицами с разными генотипами гена ADH2, но больные ХП с генотипом G/G употребляли более высокие дозы крепких спиртных напитков по сравнению с лицами с генотипом А/Г.

В литературе обсуждается связь полиморфизма гена CYP2E1 с предрасположенностью к ХАП [18]. В отличие от метаболизма этанола с участием АДГ CYP2E1 участвует в его метаболизме в клеточном эндоплазматическом ретикулуме. Y. C. Chao и соавт. (1995) [8] не выявили ассоциацию между полиморфизмом CYP2E1 и ХАП.

Цель исследования — изучить частоту мутаций генов катионического трипсинагена, ингибитора Казалея, кистозного фиброза и полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, цитохрома CYP2E1 у больных хроническим алкогольным панкреатитом и провести сопоставление с лабораторными и инструментальными данными.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 72 больных ХАП и 80 здоровых лиц. Диагноз ХАП устанавливали на основании анализа клинических проявлений, а также результатов исследования функционального состояния ПЖ ( $\alpha$ -амилаза в крови и моче, Р-изоамилаза в крови и моче, дебит уроамилазы, липаза в крови, фекальная эластаза-1).

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды). Активность  $\alpha$ -амилазы, Р-изоамилазы в крови и моче, дуоденальном содержимом исследовали с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия), липазы в крови и дуоденальном содержимом — с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия). Содержание фекальной эластазы-1 изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия).

Учитывали результаты сонографии и ультразвуковой гистографии ПЖ (Aloka SSD-630, Япония).

ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького. Анализу подвергали геномную ДНК для выявления мутаций (полиморфизмов), выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). В работе были использованы диагностические тест-системы «SNP-экспресс»: мутации PRSS1 (Arg122His), SPINK1 (Asn34Ser), CFTR (Phe508Del, 394delTT, 3821delT, 2143delT), «алкогольного цитохрома» CYP2E1—1293G/C (c1/c2), ADH1B Arg47His (ADH2\*1/ADH2\*2), мутация ALDH2 Glu487Lys (ALDH2\*2) с двумя парами аллель-специфичных праймеров, разработанные НПФ «Литех» (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с электрофоретической детекцией. Реакцию проводили при следующих условиях: первичная денатурация при 93 °С в течение 1 мин, после которой следовали 35 циклов, состоящих из денатурации — 93 °С в течение 10 с, отжига праймеров — 64 °С в течение 10 с, элонгации — 72 °С в течение 20 с. ПЦР осуществляли на амплификаторе Gene Amp PCR System 2400 (Applied Biosystems). Детекцию амплифицированных фрагментов проводили путем электрофореза в 3% агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии. Визуализацию результатов осуществляли в ультрафиолетовом трансиллюминаторе TFX-20.M (Vilber Lourmat, Франция).

Оценку риска, частот генотипов, аллелей и доверительных интервалов проводили с использованием Microsoft Excel и пакета Statistica 6.0. Различия в частотах аллелей и генотипов между группами оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  и расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов между группами проводили с помощью точного критерия Фишера с учетом малых групп (выборок).

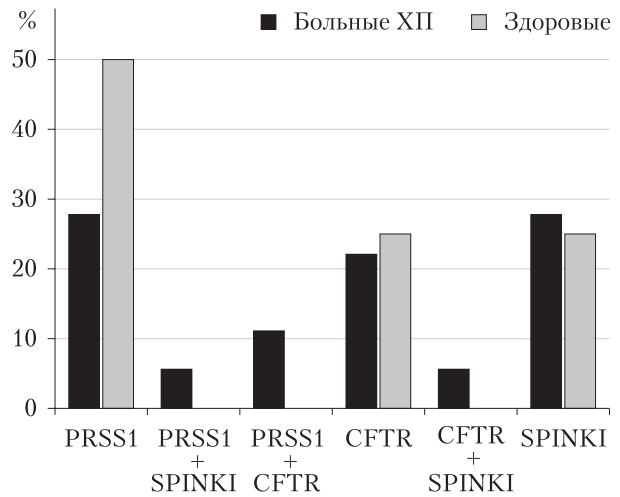


Рис. 1. Частота различных генных мутаций, выявленных у больных ХАП (среди всех пациентов, у которых выявлены мутации)

### Результаты и обсуждение

Различные мутации выявлены у 18 (26,5%) больных и 4 (5,0%) здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Мутации PRSS1 идентифицированы у 5 (27,8%), PRSS1 + SPINK1 — у 1 (5,6%), PRSS1 + CFTR — у 2 (11,1%), CFTR — у 4 (22,1%), CFTR + SPINK1 — у 1 (5,6%), SPINK1 — у 5 (27,8%) больных. У здоровых лиц обнаружены единичные случаи изолированных мутаций генов PRSS1, CFTR и SPINK1 (рис. 1).

В табл. 1 представлены данные о частоте аллелей гена ADH1B. Оказалось, что аллель ADH1B\*2 с гистидином в положении 47 встречалась достоверно реже, чем аллель ADH1B\*1 с аргинином. Аллель ADH1B\*2 у больных ХАП определялась существенно чаще, чем у здоровых. В связи с этим риск развития заболевания у таких пациентов повышен, хотя они относятся к активным метаболизаторам алкоголя. Несмотря на высокую вероятность флэш-синдрома, пациенты с ХАП употребляют большие количества алкоголя, отсюда и повышенный риск поражения ПЖ. Можно предположить, что в данном случае имеют значение особенности ментальности, когда для пациента не является препятстви-

Таблица 1. Различия в частоте аллелей и отношении шансов генотипов полиморфного маркера Arg47His гена ADH1B

Аллель	Больные ХАП (n = 144)	Здоровые (n = 160)	p*	ОШ	95% ДИ	$\chi^2$	df	p#
Arg	80 (55,6%)	116 (72,5%)	0,001	0,474	0,294–0,765	9,5	1	0,00216
His	64 (44,4%)	44 (27,5%)	0,0001	2,109	1,308–3,402			

Примечание. Достоверность рассчитана с помощью: \* критерия Фишера; # теста  $\chi^2$ .

ем для дальнейшего приема алкоголя плохое самочувствие после его употребления.

Более важным нам представляется анализ генотипов (табл. 2). Оказалось, что в большинстве случаев у больных ХАП имеет место генотип Arg47His. Таким образом, несмотря на преобладание аллели ADH1B\*2 у обследованных пациентов, они были преимущественно гетерозиготами по полиморфизмам ADH2\*1/ADH2\*2. Вероятно, это и позволяло больным употреблять большое количество спиртных напитков. Только 16,6% больных с ХАП имели генотип His47His, тогда как у здоровых лиц он встречался еще реже — в 8,7% случаев (разница недостоверна). Генотип Arg47Arg значительно чаще выявляли у здоровых лиц. Хотя последние переносили алкоголь лучше и, вероятно, употребляли его в больших количествах, ХАП у них не развивался. Можно предположить, что полиморфизм ADH2\*1/ADH2\*2 в гене ADH1B не имеет решающего значения для развития заболевания.

Аллель ALDH2\*1 с наличием глутамина у больных ХАП встречалась реже, чем у здоровых лиц (табл. 3), то есть больные реже были активными метаболиторами ацетальдегида, чем здоровые лица. Напротив, аллель ALDH2\*2 с лизинном выявлялась у больных чаще, что обуславливало более высокий риск развития ХАП при наличии такой аллели. Ацетальдегид в таком случае накапливается в крови в более высоких концентрациях, что приводит к поражению ПЖ.

При изучении частоты полиморфизмов Glu487Lys гена ALDH2 (табл. 4) было выявлено,

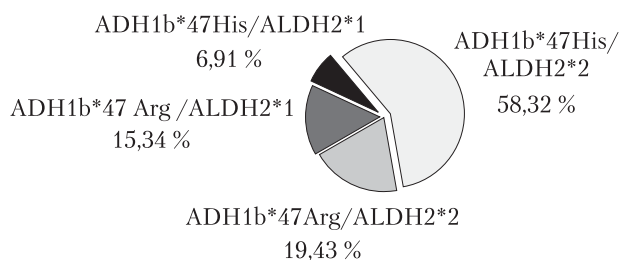


Рис. 2. Частота сочетания полиморфизмов генов ADH1B и ALDH2 в группе больных с ХАП

но, что среди больных ХАП чаще встречаются гомозиготы Glu487Glu, то есть активные метаболиторы ацетальдегида, но по сравнению со здоровыми лицами частота этого генотипа была существенно ниже. Это указывает на то, что среди больных ХАП быстрый метаболизм ацетальдегида наблюдается реже, чем в контрольной группе, он накапливается в крови и токсически влияет на ПЖ.

Противоречивые результаты изучения частоты аллелей и генотипов генов ADH и ALDH нашли объяснение при сопоставлении частоты сочетания полиморфизмов этих генов (рис. 2). Оказалось, что более чем у половины больных ХАП имеет место сочетание полиморфизмов генов, определяющих быстрый метаболизм алкоголя и медленный метаболизм ацетальдегида. Можно предположить, что именно накопление ацетальдегида в крови при таком сочетании способствовало развитию ХАП.

Таблица 2. Частота полиморфизмов ADH2\*1/ADH2\*2 гена ADH1B

Генотип	Больные ХАП (n = 72)	Здоровые (n = 80)	p
Arg47Arg	20 (27,8%)	43 (53,8%)	0,002
Arg47His	40 (55,6%)	30 (37,5%)	0,039
His47His	12 (16,6%)	7 (8,7%)	0,221

Таблица 4. Частота полиморфизмов Glu487Lys гена ALDH2

Генотип	Больные ХАП (n = 72)	Здоровые (n = 80)	p
Glu487Glu	37 (51,40%)	53 (66,25%)	0,040
Glu487Lys	23 (31,90%)	20 (25,00%)	0,443
Lys487Lys	12 (16,70%)	7 (8,75%)	0,221

Таблица 3. Различия в частотах аллелей и отношении шансов генотипов полиморфного маркера Glu487Lys гена ALDH2

Аллель	Больные ХАП (n = 144)	Здоровые (n = 160)	p*	ОШ	95% ДИ	χ²	df	p#
Glu	97 (67,4%)	126 (78,8%)	0,0001	0,557	0,333—0,932	5,030	1	0,02643
Lys	47 (32,6%)	34 (21,3%)	0,0002	1,796	1,073—3,004			

Примечание. Достоверность рассчитана с помощью: \* критерия Фишера; # теста χ².

Таблица 5. Различия в частотах аллелей и отношение шансов генотипов «алкогольного цитохрома» CYP2E1–1293G/C (c1/c2)

Аллель	Больные ХАП (n = 144)	Здоровые (n = 160)	p*	ОШ	95 % ДИ	$\chi^2$	df	p <sup>#</sup>
G	98 (68,0%)	132 (83,0%)	0,00001	0,452	0,264–0,774	8,586	1	0,00361
C	46 (32,0%)	28 (17,0%)	0,00002	2,213	1,293–3,788			

Примечание. Достоверность рассчитана с помощью: \* критерия Фишера; <sup>#</sup> теста  $\chi^2$ .

Таблица 6. Различия в частотах аллелей и отношение шансов генотипов «алкогольного цитохрома» CYP2E1–1293G/C (c1/c2)

Генотип	Больные ХАП (n = 144)	Здоровые (n = 160)	p*	ОШ	95 % ДИ	$\chi^2$	df	p <sup>#</sup>
G/G	36 (0,50%)	55 (0,69%)	0,0001	0,455	0,235–0,88	7,67	2	0,0226
G/C	26 (0,36%)	22 (0,28%)	0,0002	1,490	0,75–2,962			
C/C	10 (0,14%)	3 (0,04%)	0,00001	4,140	1,092–15,698			

Примечание. Достоверность рассчитана с помощью: \* критерия Фишера; <sup>#</sup> теста  $\chi^2$ .

Таблица 7. Лабораторные и инструментальные показатели в зависимости от сочетания генотипов ADH и ALDH

Показатель	ADH1B*47His/ ALDH2*2	ADH1B*47Arg/ ALDH2*2	ADH1B*47Arg/ ALDH2*1	ADH1B*47His/ ALDH2*1
Снижение фекальной эластазы-1 менее 100 мкг/г	65 %	12 %	8 %	15 %
Дилатация вирсунгианова протока	58 %	19 %	11 %	22 %
Кальцификация ПЖ	63 %	13 %	6 %	18 %

При анализе частоты аллелей «алкогольного цитохрома» CYP2E1–1293G/C (c1/c2) оказалось, что у больных ХАП аллель С встречается достоверно чаще, чем у здоровых лиц, а аллель G — реже (табл. 5). Наличие аллели С повышало риск развития заболевания. Гомозиготы С/С имели особенно высокий риск формирования ХАП (табл. 6), хотя алкогольное поражение печени более вероятно при варианте Т полиморфизма RsaI (RsaI c2).

При сопоставлении результатов генетических исследований с лабораторными и инструментальными данными было выявлено, что наиболее тяжелые структурные изменения ПЖ (кальцификация, расширение главного панкреатического протока) развивались при сочетании генотипов ADH1B\*47His/ALDH2\*2. При этом ХАП не только чаще развивался (см. рис. 2), но и протекал более тяжело (табл. 7). Об этом же свидетельствовало более выраженное снижение внешней панкреатической секреции у таких пациентов по результатам фекального эластазного теста.

Мы провели сопоставление между различными мутациями и симптомами ХАП. У больных с мутациями гена катионического трипсиногена содержание фекальной эластазы было ниже 100 мкг/г, то есть тяжелая панкреатическая недостаточность выявлялась в 2,3 раза, а у больных с мутациями гена алкоголь-дегидрогеназы — в 2,9 раза чаще, чем у других больных. У пациентов с мутациями SPINK I кальцификация ПЖ развивалась в 2,1 раза чаще, псевдокисты ПЖ — в 2,5 раза чаще, чем у остальных больных.

### Выводы

Более четверти больных с ХП в Украине имеют генетическую предрасположенность к этому заболеванию.

У больных ХАП имеют место мутации генов, участвующих в метаболизме этанола. Результаты изучения частоты аллелей и генотипов генов ADH и ALDH, CYP2E1 противоречивы, однако при изучении сочетаний генотипов ADH и

ALDH выявлено, что у больных, имеющих генотип ADH1B\*47His и ALDH2\*2, значительно повышен риск развития ХАП. Такие пациенты составляют более половины больных с алкогольным поражением ПЖ. При наличии такого сочетания ХАП протекает с более выраженными структурными и функциональными нарушениями ПЖ. Гомозиготы CYP2E1 C/C имеют повышенный риск формирования ХАП.

Перспективы исследований заключаются в увеличении количества обследованных больных и практически здоровых лиц и в установлении корреляций между клиническими, лабораторными и инструментальными показателями и результатами генотипирования. Результаты подобных исследований могут помочь в разработке стратегий ранней диагностики, лечения и профилактики ХАП.

### Список литературы

1. Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. — Новосибирск: Наука, 2010. — 93 с.
2. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М. Токсичность алкоголя и характер его влияния на поджелудочную железу и печень в зависимости от генетического статуса // Сиб. вестн. гепатол. и гастроэнтерол. — 2009. — № 23. — С. 135—136.
3. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю. и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности // Бюл. СО РАМН. — 2009. — № 3. — С. 42—47.
4. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Максимов В.Н., Васина Я.В. Полиморфизм гена ADH2 и особенности потребления алкоголя у пациентов с хроническим панкреатитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 5. — С. 140.
5. Зотова Н.В. R122H-мутация катионного трипсिनогена в этиологии панкреатита [Электронный ресурс] // Мед. конф. — Н. Новгород, 2009—2012. — Режим доступа: <http://confermedic.ru/content/view/471/1/>.
6. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Оганесян Т.С. и др. Наследственный панкреатит: от истории к новым открытиям // Фарматека. — 2011. — № 2. — С. 53—61.
7. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, N 42. — P. 7231—7240.
8. Chao Y.C., Young T.H., Chang W. et al. An investigation of whether polymorphisms of cytochrome P4502E1 are genetic markers of susceptibility to alcoholic end-stage organ damage in a Chinese population // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 1409—1414.
9. Chao Y.C., Young T.H., Tang H.S., Hsu C.T. Alcoholism and alcoholic organ damage and genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in Chinese patients // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 112—117.
10. Day C.P., Bashir R., James O.F.W. et al. Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage // Hepatology. — 1991. — Vol. 14. — P. 798—801.
11. Domínguez-Muñoz J.E. Latest advances in chronic pancreatitis // Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 36, suppl. 2. — P. 86—89.
12. Dumas F., Coutelle C., Gerolami A. et al. Role of alcohol dehydrogenase polymorphisms in alcoholic patients with chronic pancreatitis // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 302.
13. Kimura S., Okabayashi Y., Inushima K. et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms in Japanese patients with alcohol-induced chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 2013—2017.
14. Lerch M.M., Mayerle M.M. 50 years of progress in pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 51, N 4. — P. 358—362.
15. Maruyama K., Takahashi H., Matsushita S. et al. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1999. — Vol. 23. — P. 85—91.
16. Mounzer R., Whitcomb D.C. Genetics of acute and chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 29, N 5. — P. 544—551.
17. Testoni P.A., Mariani A., Arcidiacono P.G. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches. — Turin: Edizioni Minerva Medica S.p.A., 2013. — 193 p.
18. Walker N.F., Warren O.J., Gawn L., Jiao L.R. The role of genetic testing in management of hereditary chronic pancreatitis // RSM Short Rep. — 2013. — Vol. 4, N 1. — P. 6.

Н. В. Беляева

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

## Частота генетичних мутацій та поліморфізм генів метаболізму етанолу при хронічному алкогольному панкреатиті

**Мета** — вивчити частоту мутацій генів катіонного трипсिनогену (PRSS1), інгібітора Казалю (SPINK 1), кістозного фіброзу (CFTR) і поліморфізм генів алкогольдегідрогенази (ADH), альдегіддегідрогенази (ALDH), цитохрому CYP2E1 у хворих на хронічний алкогольний панкреатит (ХАП) та провести зіставлення з лабораторними та інструментальними даними.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 72 хворих на ХАП і 80 здорових осіб. Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції синтезу ДНК з електрофоретичною детекцією. Вивчали частоту мутацій генів PRSS1, SPINK I, CFTR і поліморфізм генів, які беруть участь у метаболізмі етанолу.

**Результати.** У хворих на ХАП мають місце мутації генів PRSS1, SPINK I, CFTR, а також генів, які беруть участь у метаболізмі етанолу. Результати вивчення частоти мутацій, алелей та генотипів генів ADH, ALDH і CYP2E1 суперечливі, однак при вивченні поєднань генотипів ADH і ALDH виявлено, що у хворих, які мають генотип ADH1B\*47His і ALDH2\*2, значно підвищений ризик розвитку ХАП. Такі пацієнти становлять більше половини хворих з алкогольним ураженням підшлункової залози.

**Висновки.** За наявності поєднання ADH1B\*47His і ALDH2\*2 ХАП перебігає з вираженішими структурними і функціональними порушеннями підшлункової залози. Гомозиготи CYP2E1 C/C мали особливо високий ризик формування ХАП.

**Ключові слова:** генетичний поліморфізм, алелі, метаболізм етанолу, хронічний алкогольний панкреатит, патогенез.

N. V. Byelyayeva

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

## Gene mutations frequency and polymorphism of genes of ethanol metabolism in alcoholic chronic pancreatitis

**Objective** — to study the gene mutations frequency in the cationic trypsinogen gene (PRSS1), inhibitor Kazal type (SPINK I), cystic fibrosis (CFTR) and the polymorphism of alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyde dehydrogenase (ALDH) genes, cytochrome CYP2E1 in patients with alcoholic chronic pancreatitis (CAP) and to compare it with the laboratory-instrumental data.

**Materials and methods.** Observation involved 72 patients with alcoholic CAP and 80 healthy persons. The analysis of polymorphous DNA-loci was conducted by means of polymerase chain reaction of DNA synthesis followed by electrophoretic detection. The gene mutations frequency in the PRSS1, SPINK I, CFTR, and polymorphisms of genes involved in the ethanol metabolism have been studied.

**Results.** It has been established that CAP patients have mutations of genes PRSS1, SPINK I, CFTR, as well as of genes involved in the ethanol metabolism. The results of the study of the rate of alleles and genotypes of ADH, ALDH genes, and CYP2E1 are rather controversial. However, it has investigation of the combinations of genotypes of ADH and ALDH showed that patients having genotype ADH1B\*47His and ALDH2\*2 have the higher risk of CAP development, and these patients consist more than a half of patients with an alcoholic lesion of the pancreas. These patients account for more than half of patients with alcoholic pancreatic lesion.

**Conclusions.** in the case of the presence of ADH1B\*47His and ALDH2\*2 combination, the CAP course is accompanied with more evident structural and functional pancreatic disorders. Homozygotes of CYP2E1 C/C had especially higher risk of CAP formation.

**Key words:** genetic polymorphism, alleles, ethanol metabolism, chronic alcoholic pancreatitis, pathogenesis.

### Контактна інформація

Беляєва Надія Вододимирівна, магістрант кафедри внутрішньої медицини № 1  
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16  
Тел. (622) 97-00-28

Стаття надійшла до редакції 14 липня 2014 р.