

УДК: 616-006.6:612.393.1

Роль алкоголя в возникновении рака желудочно-кишечного тракта

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** алкогольная зависимость, ацетальдегид, рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Согласно эпидемиологическим данным хроническое злоупотребление алкоголем является фактором риска развития рака верхних отделов пищеварительного тракта (ротоглотки, глотки и пищевода) и рака толстой и прямой кишки. Патологический механизм включает в себя генерацию ацетальдегида (АА) и свободных радикалов кислорода (ROS), индукцию цитохрома P 4502E1 (CYP2E1), а также, влияние местных факторов и, конечно, питания. Генетический полиморфизм алкоголь-метаболизирующих энзимов, может в индивидуальном порядке влиять на риск возникновения канцерогенеза. Доказано, что ацетальдегид, первый и основной метаболит этанола, является наиболее канцерогенным и мутагенным агентом при алкоголь-ассоциированном раке. Бактерии пищеварительного тракта так же как изоэнзимы алкогольдегидрогеназы (ADH) способны перерабатывать этанол в ацетальдегид, что приводит к перерождению клеток слизистой желудочно-кишечного тракта в результате хронического злоупотребления алкоголем. У народов Кавказа, полиморфизм ADH1C является наиболее важным, т.к. в результате «транскрипции» ADH1C*1 изоэнзимы алкогольдегидрогеназы (ADH) в 2,5 раза активнее, чем ADH1C*2, что связано с повышением выработки ацетальдегида. В дополнении, окислительный стресс, вызванный индукцией CYP2E1 в слизистой оболочке пищеварительного тракта у алкоголиков, должен рассматриваться как еще один ключевой фактор алкоголь-

индуцированного канцерогенеза. Дефицит питательных веществ, например, недостаток фолиевой и ретиноевой кислот, также как и плохое питание могут повлиять на развитие рака пищеварительного тракта.

Введение

Было доказано, что хроническое злоупотребление алкоголем может способствовать развитию рака пищеварительного тракта. В основе патологических механизмов лежит эффект ацетальдегида, первого метаболита процесса окисления этанола, обладающего канцерогенным и мутагенным свойствами, индуцирующего цитохром CYP2E1 с последующей генерацией свободных радикалов кислорода и усилением проканцерогенеза, а также усугубляет дефицита питательных веществ. В связи с его ролью как ключевого фактора в алкоголь-ассоциированном канцерогенезе, мы, в основном, рассмотрим влияние ацетальдегида на слизистую оболочку пищеварительного тракта, но, также и уделим внимание воздействию CYP2E1 и внутренних факторов.

Алкоголь и рак желудочно-кишечного тракта

Эпидемиология

Хроническое потребление алкоголя - мощный фактор риска для развития рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта (UADT) и играет решающую роль в гепатоканцерогене-

зе, чрезмерное потребление алкоголя также повышает риск возникновения колоректального рака и рака груди. Почти 100 лет назад, Lamu заметил повышенный процент возникновения рака пищевода у алкоголиков, злоупотребляющих абсентом (полынная водка) (Lamu, 1910). С тех пор были накоплены обширные эпидемиологические данные, по которым алкоголь является главным фактором риска для развития рака в верхних отделах как респираторного, так и пищеварительного тракта (Tuyns, 1978, 1983; Bruguere и др., 1986; Maier и др., 1990; Seitz и др., 1998, 2003; Doll и др., 1999). Проведенное эпидемиологическое исследование Maier и др. (1990) показало, что 90 % всех пациентов с раком шеи и головы употребляли алкоголь в количестве вдвое больше по сравнению с группой контроля со значительной взаимосвязью доза-ответ. Если фактор риска развития рака для индивидуума с ежедневным потреблением 25 г алкоголя равен 1, то этот фактор увеличивается до 32, если доза алкоголя превышает 100 г/сут. Bruguere и др. (1986) вычислили фактор риска - 13.5 для рака полости рта, 15.2 - для карциномы ротоглотки, 28.6 - для подглоточной карциномы, в случае употребления 100 - 159 г алкоголя/сут. Потребление алкоголя, превышающее 1.5 бутылки вина ежедневно, приводит к 100-кратному увеличению риска для рака пищевода (Tuyns, 1983). В эпидемиологическом исследовании Американского общества рака (ACS) проведенном на более чем 750 000 людей, Bofetta и Garfinkel

(1990) выявили повышенный риск для развития рака пищевода уже в дозе 12 грамм алкоголя ежедневно (фактор риска = 1.37), повышение фактора риска до 5.8 происходит после употребления 72 грамм алкоголя/сут. Последующее исследование ACS пришло к тем же самым заключениям (Thun и др., 1997). Подобные дозозависимые данные демонстрируются в исследованиях с вовлечением некурящих (Tuyns, 1983). 25-68% всей патологии были представлены новообразованиями верхних отделов ЖКТ и респираторного тракта и приписаны употреблению алкоголя, из них до 80 % опухолей могли быть предотвращены, в случае воздержания от алкоголя (La Vecchia и др., 1997). Гепатоцеллюлярная карцинома является самой частой первичной опухолью печени на сегодня (El-Serag и Mason, 2000). Распространенность ГЦК увеличивается во всем мире, но очень отличается между регионами. В более чем 80 % случаев Европы и Северной Америки ГЦК развивается из цирроза печени, и алкоголь – здесь один из самых больших факторов риска развития цирроза печени, тогда как в азиатских странах почти 50 % ГЦК развивается в печени без признаков цирроза (Oka и др., 1990; Simonetti и др., 1997). Доказано, что хроническое употребление алкоголя увеличивает риск развития ГЦК (Caselmann и Alt, 1996; Seitz и др., 1998; Kuper и др., 2000; Inoue и Seitz, 2001). Многочисленные исследования продемонстрировали распространение ГЦК среди алкоголиков – выше ожидаемой нормы (Ohnishi, 1992). Эпидемиологический обзор из Великобритании продемонстрировал восьмикратное увеличение риска развития ГЦК среди мужчин, страдающих алкоголизмом (Prior, 1988). Более высокий уровень алкоголь-зависимой ГЦК во всем мире можно частично объяснить пролонгацией выживаемости пациентов с алкогольным циррозом печени из-за улучшенного менеджмента болезни. Кроме того, хроническое потребление алкоголя ускоряет гепатокарциногенез при гепатите В (Onishi и др., 1982) и формирование цирроза печени при гепатите С (Inoue и Seitz, 2001).

В 1974, Breslow и Enstrom были первыми, кто рассмотрел возможность ассоциации между потреблением пива и возникновением ректального рака. Несколько корреляций, более 40 контролируемых случаев и почти 20 проспективных когортных исследований (Kune и Vitetta, 1992; Seitz и

др., 1998, 2003). После обобщения всех данных, появилась ассоциация между хроническим потреблением алкоголя и увеличения возникновения аденоматозных полипов толстой кишки (Kune и Vitetta, 1992; Seitz и др., 1998, 2003), и возникновения последовательности аденома – карцинома (Boutron и др., 1995), приводящее к 1.5 - 3.5- кратному риску возникновения ректального рака и в меньшей степени рака толстого кишечника (Schepach и др., 1999).

Эпидемиологические исследования продемонстрировали корреляцию между потреблением алкоголя и развитием рака в разных органах, и представили этанол как ключевое соединение, активируемое различными патофизиологическими механизмами.

Эксперименты на животных

Результаты экспериментов на животных, определяющих возникновение рака пищеварительного тракта, зависят от типа канцерогена, пути, времени, продолжительности, дозы канцерогена и характера потребления алкоголя. Хроническое потребление алкоголя без канцерогена или проканцерогена не повышает риск возникновения рака. Местное нанесение алкоголя на слизистую оболочку ротовой полости или пищевода, предположительно, повышает риск возникновения рака ввиду раздражающего эффекта, тогда как, большинство исследований, изучающих систематическое нанесение этанола, доказали эффект стимуляции химически индуцированного канцерогенеза с инициацией развития опухолей. На примере грызунов доказано, что хроническое пожизненное потребление алкоголя не повышает риск развития рака, доказывая тем самым, что метаболизм, а не сам алкоголь вызывает канцерогенный эффект.

Эксперименты, проводимые с целью изучения эффекта двух известных проканцерогенов на слизистую толстой и прямой кишки, диметилгидразина (DMH) и азоксиметана (AOM), показывают различные результаты в зависимости от условий исследования. В качестве потрясающего результата может быть доказано, что канцерогенный эффект обоих агентов зависит от активации метаболизма CYP2E1-зависимых микросомальных ферментов. Из исследований на животных можно сделать следующие выводы:

Алкоголь в большей мере, чем какой-либо другой ингредиент напитка влияет на канцерогенез толстого кишечника.

Канцерогенез правой и левой половины толстого кишечника протекает различно и может зависеть от степени потребления алкоголя.

Т.о. высокое потребление алкоголя (18-33% от общего калоража) ингибирует канцерогенез правой половины толстого кишечника и не вызывает никаких эффектов в левой половине, в то время как потребление меньшего количества алкоголя (9-12% от общего калоража) увеличивает канцерогенез в левой половине толстой кишки.

Этанол влияет на канцерогенез во время фазы прединдукции и/или индукции, но не во время фазы роста. Рост опухоли может быть спровоцирован также взаимодействием этанола и проканцерогена.

Необходимо отметить, что в эксперименте с диметилгидразином, инъекции этанола ускорили развитие опухоли только в прямой кишке. В этом исследовании этанол назначался во время акклиматизации и инициации, но, ко времени применения проканцерогена, этанол был отменен. Использование для индукции ректального рака в качестве основного канцерогена – ацетоксиметилметилнитрозамина (AMMN) в двух других исследованиях привело к ускорению канцерогенеза. AMMN наносился локально на слизистую оболочку прямой кишки крыс, после чего животных регулярно обследовали эндоскопически. Добавление этанола в жидкую пищу либо интрагастральное ускорило развитие ректального рака, вызванного AMMN. Последние данные свидетельствуют о том, что алкоголь усиливает канцерогенез, действуя непосредственно на слизистую оболочку прямой кишки, а не только посредством повышением активности проканцерогенов. Более того, в этих исследованиях концентрация ацетальдегида была экспериментально увеличена назначением цианамида, ингибитора ацетальдегид-дегидрогеназы (ALDH), что проявилось стимуляцией колоректального канцерогенеза, вызванного AMMN и усиливающего патогенетическую роль ацетальдегида.

Возможные патофизиологические механизмы алкоголь-ассоциированного канцерогенеза.

Локальные эффекты

Алкоголь действует как растворитель, усиливающий проникновение компонентов канцерогенеза в слизистую оболочку, он также может способствовать проникновению канцерогенов из окружающей среды, таких как табачный дым, после алтерации поверхности клеток благодаря непосредственному цитотоксическому действию. Принимая во внимание развитие рака верхних отделов пищеварительного тракта, атрофические и липоматозные изменения околоушных и подчелюстных желез с последующими функциональными изменениями вследствие хронического злоупотребления алкоголем также приводят к местным повреждениям и канцерогенезу. Незначительное плоскостное слизистой оболочки рта алкоголем приводит к накоплению более высоких концентраций канцерогенов, действующих локально (в месте повреждения слизистой). Другие факторы, оказывающие влияние на местном уровне, помимо непосредственной токсичности алкоголя включают измененную моторику пищеварительного тракта, гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом и метаплазией, усиление эффекта других канцерогенов, не производных ацетальдегида (полициклические гидрокарбонаты, асбестовые волокна и нитрозамины).

Ацетальдегид

Недавние исследования показали, что ацетальдегид, даже в большей степени, чем сам алкоголь, высокотоксичный, мутагенный и канцерогенный агент, вмешивающийся в синтез ДНК и, следовательно, провоцирующий канцерогенез. Согласно данным Международного Общества Изучения Рака, существуют четкие доказательства для определения ацетальдегида канцерогеном для животных. В желудочно-кишечном тракте ацетальдегид, как основной метаболит этанола генерируется слизистой оболочкой и/или бактериальной алкоголь-дегидрогеназой. Многочисленные эксперименты *in vivo* и *in vitro* на клеточных культурах прокариот и эукариот и на моделях животных доказали мутагенные и канцерогенные эффекты ацетальдегида, вызывающие мутации в локусе *hypoanthine-*

guanine-phosphoribosyl transferase лимфоцитов человека, обмен родственными хроматидами и большое количество хромосомных aberrаций. Ацетальдегид вызывает воспаление и метаплазию эпителия трахеи, препятствует прогрессии клеточного цикла, стимулирует апоптоз и усиливает гиперрегенераторное повреждение клеток.

Новые и удивительные свидетельства основополагающей роли ацетальдегида в алкоголь-ассоциированном канцерогенезе, открываются в исследованиях, связанных с генетической предрасположенностью алкоголиков. Было обнаружено, что у индивидов, накапливающих ацетальдегид в результате полиморфизма и/или мутации в кодировании алкоголь-метаболизующих ферментов, возрастает риск развития рака. Полиморфизм алкогольдегидрогеназы 1В и алкогольдегидрогеназы 12С может модулировать уровень ацетальдегида. Аллель ADH 1В*2 кодирует фермент, который более чем в 40 раз активнее фермента, кодируемого аллелем ADH 1В*1, транскрипция ADH 1С*1 продукта в 2,5 раза более активна, чем ADH 1С*2. Хотя ADH 1В*2 встречается редко у населения Кавказа и, предположительно, оказывает защитное действие относительно хронического потребления алкоголя в Азии, в связи с побочными токсическими эффектами, связанными с высокими уровнями ацетальдегида, исследования полиморфизма ADH 1С*1 у кавказцев дали противоречивые результаты. Некоторые исследования подтвердили повышенный риск развития рака ротоглотки и гортани у лиц с аллелью ADH 1С*1, другие контролируемые исследования не доказали эту взаимосвязь. Так или иначе, противоречивые результаты могут быть обусловлены разным дизайном исследования, например, слишком малое количество алкоголя, география исследования, смешанная народность. Исследование частоты полиморфизма ADH 1С у пациентов-алкоголиков, имеющих рак верхних отделов пищеварительного тракта в сравнении с алкоголиками той же возрастной категории, но без онкопатологии показало значительный риск возникновения рака у лиц с аллелью ADH 1С*1, ассоциированной с повышенным содержанием ацетальдегида в слюне. Повышенные уровни ацетальдегида в слюне у таких лиц, также как и у лиц с неэффективной деятельностью алкоголь-дегидрогеназы, приводили к увеличению местной токсичности, что может объяснить повышенный

риск возникновения рака. Эти наблюдения были подтверждены результатами экспериментов на животных. У крыс, «напичканных» ацетальдегидом, наблюдалась тяжелая гиперрегенерация слизистой пищеварительного тракта, что имеет сходство с морфологическими изменениями, вызванными хроническим потреблением алкоголя. После сиалоаденэктомии гиперрегенерация не наблюдалась, что подтверждает гипотезу канцерогенного влияния ацетальдегида слюны.

Ацетальдегид, также, может продуцироваться бактериями желудочно-кишечного тракта. Определили, что наибольшее количество ацетальдегида на грамм ткани по сравнению со всеми другими тканями приходится на толстый кишечник, что, скорее всего, связано с продуктами, выделяемыми фекальными бактериями. Токсическое влияние ацетальдегида на слизистую приводило к уменьшающемуся числу клеток в функциональном отделе крипт слизистой толстого кишечника, что компенсировалось гиперрегенерацией с усилением пролиферации крипт и продвижением пролиферативного отдела к просвету крипты. Это наблюдение сопровождалось значительным увеличением активности в слизистой прямой кишки орнитин декарбоксилазы. Изменение крипт клеток благоприятствовало возникновению колоректального рака. Так как алкоголь-ассоциированная гиперрегенерация слизистой оболочки толстого кишечника особенно ярко проявляется с возрастом, хроническое потребление алкоголя на протяжении жизни может дополнительно привести к повышенному риску развития колоректального рака. Хотя продукция ацетальдегида бактериями, очевидно, преобладает в кишечнике, недавние исследования показали, что у гомозигот с аллелью ADH 1С*1 также наблюдается повышенный риск развития колоректального рака, по причине повышенного уровня ацетальдегида, как описывалось ранее.

Приведем некоторые свидетельства причастности ацетальдегида к алкоголь-ассоциированному канцерогенезу:

- ♦ высокий уровень ацетальдегида в слюне и в кишечнике после потребления алкоголя;
- ♦ бактерии ротовой полости способны окислять ацетальдегид из этанола, и уровень ацетальдегида в

сплоне повышен у пациентов, страдающих раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта, также как и у лиц с плохим состоянием десен и курильщиков (оба условия благоприятствуют развитию рака);

- ♦ ацетальдегид приводит к гиперрегенерации слизистой оболочки, а уровень продукции крипт слизистой толстого кишечника значительно коррелирует с уровнем ацетальдегида в слизистой толстого кишечника;
- ♦ эксперименты на животных показали повышенную частоту колоректального рака, вызванного специфическим местно действующим канцерогеном АММН, при использовании цианамида, ингибитора ацетальдегид-дегидрогеназы;
- ♦ уровень ацетальдегида в толстом кишечнике обратно коррелирует с содержанием фолата в слизистой оболочке, данные *in vitro* показали деструкцию фолата ацетальдегидом;
- ♦ у лиц с неактивной формой ацетальдегид дегидрогеназы 2 регистрируются повышенные концентрации ацетальдегида, что приводит к увеличению риска возникновения рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и колоректального рака при хроническом употреблении алкоголя;
- ♦ У гомозигот аллели ADH 1C*1, уровень ацетальдегида в слюне повышен, благодаря чему повышается риск развития рака верхних отделов пищеварительного тракта.

Индукция Цитохрома P4502E1.

Хроническое потребление этанола приводит к индукции CYP2E1 в печени и других органах, включая слизистую пищеварительного тракта у грызунов и людей. Помимо метаболизма этанола в ацетальдегид, CYP2E1 также вовлечен в метаболизм различных ксенобиотиков, включая активацию проканцерогенов (нитрозаминов, афлатоксинов, винилхлорида, полициклических гидрокарбонатов, гидразинов) в канцерогены. Индукция CYP2E1 в верхних отделах желудочно-кишечного тракта особенно важна с той точки зрения, что проканцерогены присутствуют в табачном дыме и хорошо известен эффект синергизма алкоголя и курения на канцерогенез. Поэтому, микросо-

мальная активация нитросопиролидина, присутствующего в табачном дыме, до его окончательного вида канцерогена, значительно ускоряется после введения алкоголя крысам. Влияние хронического этанола на индукцию CYP2E1 и активацию канцерогенов было подтверждено в различных экспериментах на животных, использующих азоксиметан (АОМ) в качестве проканцерогена для индукции колоректального рака. Было обнаружено, что метаболизм азоксиметана (АОМ) ингибируется в присутствии этанола, но значительно усиливается при выведении этанола, в этом состоянии CYP2E1 индуцируется и доступен для активации АОМ. В результате индукции колоректального CYP2E1, может наблюдаться ускоренная активация нитрозаминов и полициклических гидрокарбонатов в фекалиях, как возможный механизм развития алкоголь-ассоциированного колоректального канцерогенеза. Взаимодействие этанола и метаболизма проканцерогена является комплексным и может зависеть от степени индукции CYP2E1, химического состава проканцерогена, наличия или отсутствия этанола в организме во время метаболизма проканцерогена.

Дополнительно индукция CYP2E1 приводит к генерации свободных радикалов кислорода (ROS). Генерация свободных радикалов кислорода может способствовать развитию рака верхних отделов, как было продемонстрировано в экспериментах на животных. Хроническое потребление этанола ускоряет канцерогенез, индуцированный N-нитрозометилбензиламином в пищеводе и связанный с повышенным производством свободных радикалов кислорода, тогда как *α*-tocopherol угнетает этот эффект. Интересно, что колоректальная гиперрегенерация, наблюдаемая после постоянного введения алкоголя крысам, спровоцированная ацетальдегидом, может быть также угнетена введением витамина Е.

Внутренние факторы. У лиц, употребляющих алкоголь, присутствует первичный и вторичный дефицит питания. Дефицит необходимых витаминов и микроэлементов может привести к алкоголь-ассоциированному канцерогенезу. Метаболизм этанола влечет за собой окислительный стресс, повышает потребность в глутатионе и токофероле, недостаток метила может способствовать развитию канцерогенеза в печени. Дефицит фолата обычно встречается у лиц, постоянно употребляю-

щих алкоголь, и вызывает торможение трансметилизации, как важного фактора в регуляции генов, принимающих участие в канцерогенезе. В кишечнике крыс, которых постоянно кормили этанолом, было отмечено значительное уменьшение содержания фолата, связанное с повышенным уровнем ацетальдегида. Это наблюдение может, по крайней мере, частично объяснить геномную гипометилизацию ДНК слизистой кишечника, сопровождающую хроническое потребление алкоголя. Тем не менее, не было найдено ни одного признака отрицательного влияния алкоголя, когда исследовалась область гена p53. Согласно эпидемиологическим данным, у лиц, потребляющих более 20 грамм алкоголя в день, с низкими уровнями потребления фолата и метионина риск возникновения дистального колоректального рака повышается более чем в 7 раз. Роль дефицита питательных веществ при алкоголь-ассоциированном раке пищеварительного тракта остается до конца не выясненной. Недостаток железа, имеющий место при синдроме Платмера-Винсона, считается допустимым механизмом в развитии канцерогенеза. С другой стороны, регулярное потребление фруктов и зеленых овощей может снизить риск воздействия многих канцерогенных агентов. Нехватка цинка и селена также могут способствовать развитию канцерогенеза. Кроме воздействия на активацию нитрозамина посредством CYP2E1, дефицит цинка также может нарушить метаболизм витамина А в связи с его функцией преобразования ретинола в ретинал, также как в синтезе и секреции ретинолсвязывающего белка в печени. Недостаток цинка уменьшает количество глутатион трансферазы, фермента участвующего в детоксикации канцерогенов. Более того, истощение запасов цинка связано с усилением пролиферации клеток в слизистой пищевода. Изменения в метаболизме ретинола, вызванные алкоголем, могут оказывать влияние на алкоголь-ассоциированный канцерогенез, так как ретиноевая кислота, самая активная форма витамина А, является важным регулятором нормального роста клеток эпителия, их функционирования и дифференциации. В нормальных условиях введенный ретинол преобразуется в ретиналдегид с помощью цитозольной альдегиддегидрогеназы, микросомальной дегидрогеназы и некоторых видов цитозольной ретинолдегидрогеназы, а ретиналдегид в последствии окисляется до ретиноевой кислоты посредством альдегид дегид-

рогеназы. Ретиноевая кислота (РА) прикрепляется к РА-рецепторам, инициируя межклеточную трансформацию, влекущую за собой каскад реакций и завершающуюся снижением регенерации клеток. Взаимодействие этанола и ретиноида достаточно сложное, так как два субстрата делят общие пути: алкогольдегидрогеназа, ацетальдегид дегидрогеназа, CYP2E1. Сокращение ретиноевой кислоты ведет к снижению функциональной регуляции РА-рецепторов и 10 - кратной экспрессии гена AP1 и, тем самым, к увеличению c-jun и c-fos и развитию гепатоцеллюлярной гиперпролиферации, что может быть экспериментально остановлено введением дополнительного количества ретиноевой кислоты. Эти данные доказывают значимость дефицита ретиноевой кислоты, вызванных потреблением алкоголя, в гепатокарциногенезе. Для контраста, концентрация ретинола во внепеченочных тканях, таких как слизистая пищеварительного тракта, оказалась скорее повышенной, чем сниженной при злоупотреблении алкоголем. Это наблюдение подтвердилось также у алкоголиков с раком ротоглотки, у которых нормальная концентрация ретинола была обнаружена в нормальной слизистой ротовой полости, смежной с тканями, пораженными раком. Основываясь на механизме может служить как повышенная мобилизация сложного эфира ретинола из печени в экстрапеченочные ткани, такие как слизистая пищеварительного тракта, как и угнетение окисления ретинола в кишечнике. Этот процесс может быть результатом конкурентного ингибирования метаболизма ретинола в ретиноевую кислоту в месте крепления алкогольдегидрогеназы (класс I и класс IV) в присутствии этанола, чем и объясняется накопление ретинола в слизистой кишечника с последующим распадом до ретиноевой кислоты. Также, наиболее вероятно, что ускоренная деградация ретиноевой кислоты происходит посредством индукции CYP2E1 в слизистой кишечника. Необходимо отметить, что IV класс алкогольдегидрогеназы, в отличие от I класса, не представлен в слизистой оболочке толстой и прямой кишки. Тем не менее, иногда можно наблюдать наличие IV класса алкогольдегидрогеназы в некоторых

биопсиях полипов из толстой и прямой кишки пациентов, хронически употребляющих алкоголь. Объяснением такому инциденту может являться недостаток ретиноевой кислоты в критическом предраковом состоянии, чтобы подавить гиперрегенерацию слизистой. Таким образом, гиперрегенерация слизистой может возникать не только по причине прямого токсического влияния ацетальдегида, но также и по причине недостатка ретиноевой кислоты, в результате хронического злоупотребления алкоголем. Эпидемиологические исследования показали, что дополнительное введение бета-каротина, предшественника ретинола, у курильщиков не предотвращает развития рака легких. Перечисленные эффекты могут включать низкий уровень ретиноевой кислоты и генерацию токсических метаболитов ретиноевой кислоты.

Заключение

Ацетальдегид является мощным фактором риска для развития рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и несколько более слабым фактором риска для развития колоректального рака. По последним данным даже при потреблении умеренных доз этанола (10 - 40 г/день) сохраняется риск развития рака желудочно-кишечного тракта, особенно у пациентов с ассоциированными факторами риска.

Литература

1. Seitz HK, Stickel F, Homann N: Pathogenetic mechanisms of upper aerodigestive tract cancer in alcoholics. *Int J Cancer* 2004;108:483-487.
2. Poschl G, Seitz HK: Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:1-11.
3. Ketcham AS, Wexler H, Mantel N: Effects of alcohol in mouse neoplasia. *Cancer Res* 1963;23:703-709.
4. Seitz HK, Czogyan P, Waldberr R, et al: Enhancement of 1,2-dimethylhydrazine induced rectal carcinogenesis following chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology* 1984;86:886-891.
5. McGarrrity TJ, Via EA, Colony PC: Changes in the tissue sialic acid content and staining in dimethylhydrazine (DMH)-induced colorectal cancer: effects of ethanol. *Gastroenterology* 1986;90:A1543.
6. Hamilton SR, Sohn OS, Fiala ES: Effects of timing and quantity of chronic dietary ethanol consumption on azoxymethane induced colonic carcinogenesis and azoxymethane metabolism in Fischer 334 rats. *Cancer Res* 1987;47:4305-4311.
7. Hamilton SR, Hyland J, McAviney D, et al: Effects of chronic dietary beer and ethanol consumption on experimental colonic carcinogenesis by azoxymethane in rats. *Cancer Res* 1987;47:1551-1559.

8. Seitz HK, Simanowski UA, Garzon FZ, Rideout JM, Peters TJ, Koch A, Berger MR, Einecke H, Mairwald M: Possible role of acetaldehyde in ethanol related rectal carcinogenesis in the rat. *Gastroenterology* 1990;98:1-8.
9. Maier H, Born I A, Veith S, Adler D, Seitz HK: The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:425-427.
10. Alcohol drinking. LARC Working Group, Lyon, 13-20 October 1987. LARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988;44:35-45.
11. Obe G, Anderson D: International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPENC Working Paper No. 15/1. Genetic effects of ethanol. *Mutat Res* 1987;186:177-200.
12. Seitz HK, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Vakkariainen S, Wang XD: Alcohol and cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:137-143.
13. Acetaldehyde. LARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1985;36:101-132.
14. Seitz HK, Oneta CM: Gastrointestinal alcohol dehydrogenases. *Nutr Rev* 1998;56:52-60.
15. Dellaró VL: A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat Res* 1988;195:1-20.
16. Helander A, Lindahl-Kiessling K: Increased frequency of acetaldehyde-induced sister-chromatid exchanges in human lymphocytes treated with an aldehyde dehydrogenase inhibitor. *Mutat Res* 1991;264:103-107.
17. Obe G, Jonas R, Schmidt S: Metabolism of ethanol in vitro produces a compound which induces sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in vitro: acetaldehyde not ethanol is mutagenic. *Mutat Res* 1986;174:47-51.
18. Simanowski UA, Suter P, Russel RM, Heller M, Waldberr R, Ward R, Peters TJ, Smith D, Seitz HK: Enhancement of ethanol induced rectal mucosal hyperplasia with age in F244 rats. *Gut* 1994;35:1202-1206.
19. Espina N, Lima V, Lieber CS, Garro AJ: In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O6-methylguanine transferase. *Carcinogenesis* 1988;9:761-766.
20. Frank A, Seitz HK, Bartsch H, Frank N, Nair J: Immunohistochemical detection of 1,N6-ethenodeoxyadenosine in nuclei of human liver by diseases predisposing to hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2004;25:1027-1031.
21. Fang JL, Vaca CE: Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 1997;18:627-632.
22. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K, Ishii H: Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998;19:1383-1387.
23. Borras E, Coutelle C, Rosell A, Fernandez-Muixi F, Broch M, Crosas B, Hjelmqvist L, Lorenzo A, Gutierrez C, Santos M, Szczepanek M, Heilig M, Quattrocchi P, Farres J, Vidal F, Richart C, Mach T, Bogdal J, Jorvall H, Seitz HK, Couzigou P, Pares X: Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in Europeans: the ADH1B*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH1C*1. *Hepatology* 2000;31:984-989.
24. Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, Winn DM, Bravo-Otero E, Blot WJ, Kleinman DV, Brown LM, Armenian HK, Fraumeni JF, Shields PG: Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1698-1705.
25. Coutelle C, Fleury B, Quattrocchi P, Chambrin H, Iron A, Couzigou P, Cassaigne A: Laryngeal and oropharyngeal cancer, and alcohol dehydrogenase 3 and glutathione S-transferase M1 polymorphism. *Hum Genet* 1997;99:319-325.
26. Olshan AF, Weissler MC, Watson MA, Bell DA: Risk of head and neck cancer and the alcohol dehydrogenase 3 genotype. *Carcinogenesis* 2001;22:57-61.

Роль алкоголю у виникненні раку шлунково-кишкового тракту

І.Л. Кляритська, І.А. Іськова

У статті розглянуті основні механізми впливу алкоголю на розвиток раку травного тракту, та особлива увага приділена ролі ацетальдегіда у провокуванні канцерогенезу.

Role of alcohol in occurrence of a cancer of a gastrointestinal tract

I.L. Klyarits'ka, I. O. Iskova

The article is considered of basic mechanisms of influence of alcohol on development of cancer alimentary tract, and also the especial attention is given to a acetaldehyde role on provoking of carcinogenesis.