

## РОЛЬ ИЗОФОРМ ЦИТОХРОМА P450 ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ГЕПАТОЦИТОВ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЭТАНОЛА

И. П. Сутько, И. Н. Семененя, А. Г. Шляхтун

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь



*Введение.* Известно, что системное окисление этанола в печени включает три метаболических пути, которые могут функционировать параллельно: с участием алкогольдегидрогеназ, ферментов микросомального окисления и каталазы пероксисом. Цитохром P450-зависимая микросомальная этанолюкисляющая система играет незначительную роль в метаболизме небольших количества этанола, но индуцируется при его избытке и приобретает существенное значение при злоупотреблении им. Основные компоненты данной системы – изоформы цитохрома P450 (CYP) гладкой эндоплазматической сети.

*Цель исследования.* Охарактеризовать роль ключевых изоформ цитохрома P450 в окислении этанола.

*Материал и методы.* Проведен анализ современных литературных данных об участии основных изоформ цитохрома P450 в метаболизме этанола в печени.

*Результаты.* Представлены данные о первостепенной роли в метаболизме этанола цитохрома CYP2E1, а также вкладе в окисление этанола изоформ CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C, CYP3A4, CYP4B1.

*Выводы.* Этанол метаболизируется многими CYP эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Учитывая важную роль CYP в процессах биотрансформации в печени, изучение роли отдельных изоформ CYP в метаболизме этанола имеет значение для прогнозирования изменения фармакокинетики лекарственных средств и метаболизма эндогенных соединений под воздействием этанола.

**Ключевые слова:** метаболизм этанола, цитохром P450, изоферменты цитохрома P450, CYP2E1.

## THE ROLE OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS OF HEPATOCYTE ENDOPLASMIC RETICULUM IN ETHANOL METABOLISM

I. P. Sutsko, I. N. Semeneya, A. G. Shlyahntun

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

*Background.* Three metabolic pathways that can function simultaneously are known to be involved in ethanol oxidation in the liver: alcohol dehydrogenase pathway, microsomal ethanol-oxidizing system, and catalase pathway. Though the cytochrome P450-dependent microsomal ethanol-oxidizing system plays an insignificant role in metabolism of small amounts of ethanol, it is induced in case of ethanol excess and becomes essential when ethanol is abused. The main components of this system are cytochrome P450 (CYP) isoforms of smooth endoplasmic reticulum.

*Objective.* To characterize the role of the key isoforms of cytochrome P450 in ethanol oxidation.

*Material and methods.* We carried out an analysis of modern literature data on the role of the main isoforms of cytochrome P450 in liver metabolism of ethanol.

*Results.* Data on the primary role of cytochrome CYP2E1 in ethanol metabolism, as well as on the contribution of isoforms CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C, CYP3A4, CYP4B1 to ethanol oxidation are presented.

*Conclusions.* Ethanol is metabolized by many CYPs of endoplasmic reticulum of hepatocytes. The importance of CYP in biotransformation processes in the liver necessitates the study of the role of individual CYP isoforms in ethanol metabolism for predicting changes in the pharmacokinetics of drugs and metabolism of endogenous compounds under the influence of ethanol.

**Keywords:** ethanol metabolism, cytochrome P450, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2E1.

### Автор, ответственный за переписку:

Сутько Ирина Петровна; канд. биол. наук; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: irynasutsko@gmail.com

### Corresponding author:

Sutsko Iryna; PhD (Biology); Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: irynasutsko@gmail.com

**Для цитирования:** Сутько, И. П. Роль изоформ цитохрома p450 эндоплазматического ретикулума гепатоцитов в метаболизме этанола / И. П. Сутько, И. Н. Семененя, А. Г. Шляхтун // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 1. С. 132-137. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-132-137>

**For citation:** Sutsko IP, Semeneya IN, Shlyahntun AG. The role of cytochrome p450 isoforms of hepatocytes endoplasmic reticulum in the ethanol metabolism. *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(2):132-137. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-132-137>

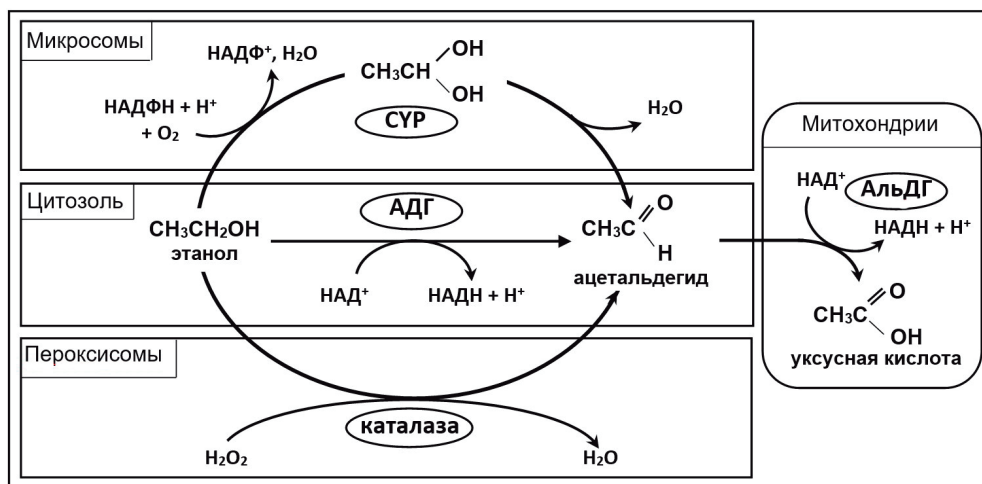
Этанол после перорального приема легко всасывается в желудочно-кишечном тракте путем пассивной диффузии. Этот процесс начинается еще в ротовой полости, хотя из-за непродолжительного контакта со слизистой полости рта и пищевода доля абсорбированного там этанола незначительна. Пары этанола могут абсорбироваться в лёгких. Основная часть этанола поступает в кровоток из желудка (около 20-30% общего объема поступившего этанола), двенадцатиперстной и тощей кишки (около 70-80% общего объема выпитого этанола) [1]. Этанол легко проникает через клеточные мембраны, оказывая действие на все органы и ткани организма. Известно, что скорость метаболизма этанола определяется местным (клеточным) содержанием этанолметаболизирующих ферментов [2, 3].

После всасывания лишь небольшая часть поступившего этанола выводится в неизменном виде через дыхательные пути (0,7%), с потом (0,1%) и мочой (0,3%); основное его количество окисляется в печени (около 94-98%) [4]. В окислительном метаболизме этанола выделяют 3 этапа: окисление этанола до высокотоксичного промежуточного продукта ацетальдегида, окисление ацетальдегида до ацетата, включение ацетата через ацетил-КоА в цикл трикарбоновых кислот [3]. Помимо окисления, существует несколько неокислительных путей метаболизма этанола, связанных с образованием этилглюкуронида и этилсульфата в результате реакций конъюгации II фазы метаболизма в печени, фосфатидилэтанола при трансфосфатидилировании фосфолипидов, этиловых эфиров жирных кислот в реакциях ферментативной этерификации [5-7]. Неокислительные пути составляют незначительную долю общего метаболизма этанола (0,1-0,2%). Скорость выведения продуктов неокислительного метаболизма этанола намного ниже, чем самого этанола, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров употребления алкоголя для ретроспективной оценки потребления этанола, даже если сам этанол уже не присутствует в организме [8]. Образование специфических неокислительных метаболитов этанола нарушает клеточные сигнальные пути, функцию органелл и способствует токсическому действию этанола в органах

с ограниченной окислительной способностью (например в сердце) [9]. Поэтому, несмотря на низкий количественный вклад неокислительных путей в общий метаболизм этанола, продукты неокислительного метаболизма этанола имеют важное биологическое значение.

Основная часть этанола метаболизируется в печени. Системное окисление этанола в печени включает три метаболических пути, которые могут функционировать параллельно: с участием алкогольдегидрогеназ (КФ 1.1.1.1), ферментов микросомального окисления и каталазы пероксисом (КФ 1.11.1.6) (рисунок) [10-12]. Впервые НАДФН-зависимое окисление этанола в микросомах описано Orme-Johnson и Ziegler в 1965 г. Позже Lieber и DeCarli обнаружили увеличение микросомального окисления этанола после хронической алкогольной интоксикации, описали микросомальную этанолюкисляющую систему как мультиферментный комплекс с цитохромом P450 (CYP), НАДФН-цитохром P450 редуктазой и фосфолипидами [13, 14]. Далее было установлено, что основные компоненты данной системы – изоформы цитохрома P450, которые в основном расположены в гладкой эндоплазматической сети. Цитохром P450-зависимая микросомальная этанолюкисляющая система играет незначительную роль в метаболизме небольших количеств этанола, но значительно индуцируется при его избытке и приобретает существенное значение при злоупотреблении им [11]. Данный путь окисления неспецифичен, поскольку активируется при нагрузке разными ксенобиотиками, в том числе и лекарственными средствами. Помимо печени, CYP-зависимые и каталазные пути окисления этанола значимы в органах и тканях с низкой активностью алкогольдегидрогеназы, таких как мозг [15].

**Цитохром P450 2E1 (CYP2E1)** – ключевой фермент микросомального пути окисления эта-



**Рисунок.** – Метаболизм этанола в печени [12]. АДГ – алкогольдегидрогеназа, АльДГ – альдегиддегидрогеназа  
**Figure.** – Ethanol metabolism in the liver [12]. ADH – alcohol dehydrogenase, ALDH – aldehyde dehydrogenase

нола. CYP2E1 печени человека был очищен и охарактеризован как гемопропротеин с молекулярной массой 54 кДа [16]. CYP2E1 локализуется в основном в печени, в небольших количествах этот фермент обнаружен в лёгких, головном мозге, почках, слизистой оболочке носа, тонком кишечнике, в сердечной ткани [17, 18]. Экспрессия гена CYP2E1 в фетальной печени не обнаруживается. В первые часы жизни содержание белка и его активность значительно увеличиваются, что происходит на фоне низкого содержания мРНК [11]. CYP2E1 неравномерно распределен в ацинусе печени. Экспрессия фермента как конститутивно, так и после индукции, например этанолом, ограничена центрилобулярной областью печени, в частности тремя-четырьмя слоями гепатоцитов, наиболее проксимальными к центральной вене. После индукции концентрация CYP2E1 в них составляет около 0,1 мМ [19, 20].

CYP2E1 характеризуется более высокой  $K_m$  для окисления этанола (8-10 мМ) в гепатоцитах по сравнению с алкогольдегидрогеназой (0,5-2,0 мМ), и, следовательно, метаболизирует около 10-20% этанола при низких концентрациях алкоголя в крови (10 мМ) [20, 21]; при повышении его уровня (40-70 мМ) либо после индукции CYP2E1 доля этанола, метаболизируемого CYP2E1, может увеличиваться до 60% [10, 21-24]. CYP2E1 индуцируется многими субстратами, а также несколькими гормонами посредством транскрипционных, трансляционных и посттрансляционных механизмов [25, 26]. Показано, что этанол индуцирует CYP2E1 в первую очередь в перивенулярных гепатоцитах [27], что приводит к увеличению скорости выведения алкоголя при его чрезмерном употреблении. CYP2E1, кроме того, индуцируется при разных патологических состояниях, включая сахарный диабет, ожирение, голодание, что может быть связано с его способностью окислять кетоновые тела [28, 29].

Помимо этанола, CYP2E1 участвует в биотрансформации множества как ксенобиотиков, так и эндогенных соединений. Известно более 85 ксенобиотиков, биоактивация которых до гепатотоксических или канцерогенных метаболитов осуществляется CYP2E1. Среди них ряд лекарственных средств, таких как ацетаминофен, изониазид, тамоксифен, энфлуран и галотан, промышленные растворители и химические вещества (четырёххлористый углерод, винилхлорид, нитрозамины), которые являются проканцерогенными [30]. Следовательно, чрезмерное употребление алкоголя, которое приводит к индукции CYP2E1, увеличивает индивидуальную восприимчивость к токсическим или канцерогенным эффектам этих ксенобиотиков, и те из них, которые малотоксичны для субъектов с умеренным потреблением алкоголя, могут оказаться более токсичными для алкоголиков или сильно пьющих. Прием лекарственных препара-

тов, метаболизирующихся с участием CYP2E1, у чрезмерно пьющих людей с индукцией активности CYP2E1 и, следовательно, повышенной скоростью метаболизма данных лекарств, может привести к неблагоприятным последствиям. К метаболизируемым CYP2E1 эндогенным соединениям относятся кетоновые тела («аварийный» путь глюконеогенеза во время голодания), глицерин и разные жирные кислоты (включая арахидоновую кислоту) [17].

Важная особенность окисления этанола посредством CYP2E1 – то, что эти реакции служат источником активных форм кислорода, таких как супероксид-анион-радикал и перекись водорода, которые, помимо физиологических, выполняют и патологические функции, способствуя повреждению гепатоцитов [28]. При активации CYP2E1 продукция активных форм кислорода увеличивается. Дополнительный вклад в производство активных форм кислорода вносят CYP2E1, локализованные в митохондриях [31]. Поэтому в ряде исследований предполагается, что CYP2E1 за счет усиления перекисного окисления липидов, белков и ДНК печени выступает причиной алкогольной болезни печени, а также неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита [32, 33]. Более того, хроническое употребление алкоголя признано основным фактором риска рака пищевода, вероятно, из-за канцерогенных и генотоксических эффектов ацетальдегида и окислительного стресса [34, 35].

Несмотря на то, что CYP2E1 играет важную роль в развитии окислительного стресса при остром и хроническом потреблении этанола, установлено, что CYP2E1 участвует в начальной активации антиоксидантной защиты в клетках печени. Исследования показывают, что генерируемые CYP2E1 активные формы кислорода активируют ядерный фактор транскрипции Nrf2, что в свою очередь повышает уровни CYP2A5 в печени. В отличие от CYP2E1, CYP2A5 предотвращает развитие алкогольной болезни печени, что подтверждают эксперименты по исследованию развития алкогольного поражения печени у мышей с нокаутом гена CYP2A5 (*cyp2a5<sup>-/-</sup>*) [36, 37].

Несмотря на первостепенную роль цитохрома CYP2E1, свой вклад в окисление этанола вносят изоформы CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2 и CYP3A4 [20, 21, 38–40, 45].

Участие CYP1A2 в окислении этанола в печени подтверждено экспериментальным путем у крыс [40], а впоследствии и у людей [41]. Установлено, что ген CYP1A2 конститутивно экспрессируется в печени. Значение  $K_m$  для CYP1A2 при окислении этанола составляет 62,6 мМ, что значительно выше, чем у CYP2E1, и свидетельствует о его более низком сродстве к этанолу по сравнению с изоформой CYP2E1. При этом зна-

чение  $V_{max}$  очищенного CYP1A2 (39,9 нмоль/мин) превышает таковое у CYP2E1, что указывает на более эффективную работу CYP1A2 при высоких концентрациях этанола [40].

Вклад изоферментов P450, расположенных в центрилобулярной области, таких как CYP1A2 и CYP3A4, в общий метаболизм этанола в печени был оценен при изучении их каталитической активности и содержания в образцах печени доноров с использованием специфических ингибиторов. CYP3A4 – самый распространенный фермент CYP в печени, участвующий в метаболизме эндогенных соединений и ксенобиотиков, включая лекарства. На CYP3A4 приходится около 30% общего пула цитохрома P450, в то время как пул CYP2C9 составляет ~20%, CYP1A2 – ~15%, CYP2E1 – ~10%, CYP2D6 – ~5%, CYP2C8, CYP2C19, CYP2A6, CYP2B6 – каждый менее 5% общего пула цитохрома P450 в печени человека [42]. CYP3A4 отвечает за метаболизм примерно 50% всех известных лекарственных средств. В эксперименте показано, что среднее значение CYP2E1-зависимого окисления этанола в два раза выше, чем общая активность CYP1A2 и CYP3A4, что свидетельствует не только о первостепенной роли CYP2E1 в метаболизме этанола в микросомах печени человека, но также и о значительном вкладе CYP1A2 и CYP3A4 в микросомальное окисление этанола. Результаты показали, что все три CYP окисляют этанол до ацетальдегида. Несмотря на то, что в микросомах печени человека CYP2E1 имеет самую высокую удельную активность, установлено, что удельная активность CYP1A2 в линии клеток HepG2 превышает таковую других изоформ CYP: вдвое выше, чем у CYP2E1, и почти в 3 раза выше, чем у CYP3A4 [43]. Все это подтверждает, что CYP1A2 и CYP3A4 (в дополнение к CYP2E1) вносят значительный вклад в метаболизм этанола до ацетальдегида.

С использованием рекомбинантных CYP человека и селективных ингибиторов на микросомах печени человека доказано участие в окислении этанола изоформ CYP2C [39]. CYP2C – наиболее распространенные в печени после CYP3A4 [42]. Подсемейство CYP2C человека включает четыре изоформы, ранжированные ниже по убыванию их относительной численности в ткани печени: CYP2C9 (50%), CYP2C8 (26%), CYP2C19 (16%), CYP2C18 (8%) [44]. Установлено, что тие-

ниловая кислота и тиклопидин, селективные ингибиторы, соответственно, CYP2C9 и CYP2C19, снижают окисление этанола, соответственно, на 8 и 7,6% в микросомальных образцах печени человека. Изоформа CYP2C18 в метаболизме этанола участия не принимает [39].

Роль CYP2B1/2 и CYP4B1 в метаболизме этанола показана в эксперименте по оценке экспрессии изоферментов CYP при субхронической алкогольной интоксикации мышей с дефицитом альдегиддегидрогеназы (Aldh2<sup>-/-</sup>) [45].

Важно, что этанол – не только субстрат многих CYP, но в то же время оказывает влияние на микросомальную систему окисления этанола, активируя отдельные CYP [46, 47]. Учитывая то, что CYP относятся к наиболее важным ферментам окисления лекарственных средств, а также играют важную роль в метаболизме холестерина, стероидов, жирных кислот, простагландинов, а также в биотрансформации ряда ксенобиотиков [42, 48, 49], их активация может стать причиной изменения эффективности лекарственных средств, увеличения выраженности и частоты их побочных эффектов на органы и ткани, снижения устойчивости и адаптации организма к химическим веществам окружающей среды, нарушения обмена эндогенных веществ, в метаболизме которых принимают участие микросомальные монооксигеназы печени. Поэтому дальнейшее изучение роли изоформ CYP в метаболизме этанола может иметь существенное значение для прогнозирования взаимодействия этанола с экзогенными или эндогенными субстратами изоформ CYP и предотвращения его негативного влияния на здоровье.

### Выводы

Таким образом, несмотря на первостепенную роль в метаболизме этанола CYP2E1, свой вклад в активность этанолаксилирующей микросомальной системы вносят многие CYP эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Учитывая их существенную роль в процессах биотрансформации в печени, дальнейшее изучение роли отдельных изоформ CYP в метаболизме этанола будет иметь значение для прогнозирования изменения фармакокинетики лекарственных средств и метаболизма эндогенных соединений под воздействием этанола.

### References

1. Riveros-Rosas H, Julian-Sanchez A, Pinã E. Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals. *Arch Med Res*. 1997;28(4):453-71.
2. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):667-85. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.002.
3. Wilson DF, Matschinsky FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Medical Hypotheses*. 2020;140:109638. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109638.
4. Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(12):4281-304. doi: 10.3390/ijerph7124281.
5. Jones AW. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews Forensic Science*. 2019;1(5):e1340. doi: 10.1002/wfs2.1340.

6. Lieber CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*. 1997;257(1):59-84. doi: 10.1016/s0009-8981(96)06434-0.
7. Hugbart C, Verres Y, Daré BL, Bucher S, Vène E, Bodin A, Lagente V, Fromenty B, Bouvet R, Morel I, Loyer P, Gicquel T. Non-oxidative ethanol metabolism in human hepatic cells in vitro: Involvement of uridine diphospho-glucuronosyl-transferase 1A9 in ethylglucuronide production. *Toxicol In Vitro*. 2020;66:104842. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104842.
8. Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans—from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life*. 2016;68(12):916-923. doi: 10.1002/iub.1569.
9. Beckemeier ME, Bora PS. Fatty acid ethyl esters: potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(11):2487-94. doi: 10.1006/jmcc.1998.0812.
10. Teschke R. Microsomal ethanol-oxidizing system: Success over 50 years and an Encouraging Future. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(3):386-400. doi: 10.1111/acer.13961.
11. Lieber CS. Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis*. 2005;9(1):1-35. doi: 10.1016/j.cld.2004.10.005.
12. Liu J. Ethanol and liver: Recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14672-85. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14672.
13. Lieber CS, DeCarli LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: Adaptive increase after ethanol feeding. *Science*. 1968;162(3856):917-8. doi: 10.1126/science.162.3856.917.
14. Guengerich FP. Cytochrome P450 2E1 and its roles in disease. *Chem Biol Interact*. 2020;322:109056. doi:10.1016/j.cbi.2020.109056.
15. Zimatkin SM, Pronko SP, Vasiliou V, Gonzalez FJ, Deitrich RA. Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(9):1500-5. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00181.x.
16. Lasker JM, Raucy J, Kubota S, Blowski BP, Black M, Lieber CS. Purification and characterization of human liver cytochrome P-450-ALC. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;148(1):232-8. doi: 10.1016/0006-291x(87)91100-4.
17. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev*. 1997;77(2):517-44. doi: 10.1152/physrev.1997.77.2.517.
18. Chen J, Jiang S, Wang J, Renukuntla J, Sirimulla S, Chen J. Comprehensive review of cytochrome P450 2E1 for xenobiotic metabolism. *Drug Metab Rev*. 2019;51(2):178-195. doi: 10.1080/03602532.2019.1632889.
19. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Terelius Y, Eliasson E, Clot P, Albano E. Ethanol-inducible cytochrome P4502E1: Genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol*. 1993;10(6):447-52. doi: 10.1016/0741-8329(93)90063-t.
20. Kunitoh S, Tanaka T, Imaoka S, Funae Y, Monna Y. Contribution of cytochrome P450s to MEOS (microsomal ethanol-oxidizing system): A specific and sensitive assay of MEOS activity by HPLC with fluorescence labeling. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993;1B:63-8. doi: 10.1093/alcals/28.supplement\_1b.63.
21. Teschke R. Alcoholic liver disease: Alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018;6(4):106. doi: 10.3390/biomedicines6040106.
22. Schoedela KA, Tyndale RF. Induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 by ethanol and ethanol-metabolizing CYP2E1 by nicotine: summary and implications. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1619(3):283-90. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00487-7.
23. Matsumoto H, Matsubayashi K, Fukui Y. Evidence that cytochrome P-4502E1 contributes to ethanol elimination at low doses: effects of diallyl sulfide and 4-methyl pyrazole on ethanol elimination in the perfused rat liver. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(1 Suppl):12A-16A. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01719.x.
24. Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system. *Enzyme*. 1987;37(1-2):45-56. doi: 10.1159/000469240.
25. Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie Award Lecture. Cyp2E1. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(1):1-8. doi: 10.1124/dmd.106.012492.
26. Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S, Yang Z, Liangpunsakul S. Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase, and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease. *Biomedicines*. 2020;8(3):50. doi: 10.3390/biomedicines8030050.
27. Takahashi T, Lasker JM, Rosman AS, Lieber CS. Induction of cytochrome P-4502E1 in the human liver by ethanol is caused by a corresponding increase in encoding messenger RNA. *Hepatology*. 1993;17(2):236-45.
28. Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:27-42. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704.
29. Tanaka E, Terada M, Misawa S. Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(3):165-75. doi: 10.1046/j.1365-2710.2000.00282.x.
30. Guengerich FP, Avadhani NG. Roles of cytochrome P450 in metabolism of ethanol and carcinogens. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1032:15-35. doi: 10.1007/978-3-319-98788-0\_2.
31. Knockaert L, Fromenty B, Robin, M-A. Mechanisms of mitochondrial targeting of cytochrome P450 2E1: Physiopathological role in liver injury and obesity. *FEBS J*. 2011;278(22):4252-60. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08357.x.
32. Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(5):723-38. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.004.
33. Aubert J, Begriche K, Knockaert L, Robin MA, Fromenty B. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(10):630-7. doi: 10.1016/j.clinre.2011.04.015.
34. Millonig G, Wang Y, Homann N, Bernhardt F, Qin H, Mueller S, Bartsch H, Seitz HK. Ethanol-mediated carcinogenesis in the human esophagus implicates CYP2E1 induction and the generation of carcinogenic DNA-lesions. *Int J Cancer*. 2011;128(3):533-40. doi: 10.1002/ijc.25604.
35. Seitz HK. The role of cytochrome P4502E1 in the pathogenesis of alcoholic liver disease and carcinogenesis. *Chem Biol Interact*. 2020;316:108918. doi: 10.1007/s00394-020-02421-y.
36. Lu Y, Cederbaum AI. Cytochrome P450s and alcoholic liver disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(14):1502-1517. doi: 10.2174/1381612824666180410091511.
37. Leung TM, Lu Y. Alcoholic liver disease: from CYP2E1 to CYP2A5. *Curr Mol Pharmacol*. 2017;10(3):172-178. doi: 10.2174/1874467208666150817111846.
38. Rendic SP, Guengerich FP. Human Family 1-4 cytochrome P450 enzymes involved in the metabolic activation of xenobiotic and physiological chemicals: an update. *Arch Toxicol*. 2021;95(2):395-472. doi:10.1007/s00204-020-02971-4.
39. Hamitouche S, Poupon J, Dreano Y, Amet Y, Lucas D. Ethanol oxidation into acetaldehyde by 16 recombinant human cytochrome P450 isoforms: Role of CYP2C isoforms in human liver microsomes. *Toxicol Lett*. 2006;167(3):221-30. doi: 10.1016/j.toxlet.2006.09.011.
40. Kunitoh S, Asai H, Imaoka S, Funae Y, Monna T. Metabolism of acetaldehyde to acetate by rat hepatic P-450s: presence of different metabolic pathway from acetaldehyde dehydrogenase system. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(1 Suppl):22A-24A. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01721.x.
41. Asai H, Imaoka S, Kurou T, Monna T, Funae Y. Microsomal ethanol oxidizing system activity by human hepatic cytochrome P450s. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;277(2):1004-9.
42. Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv*. 2003;3(4):194-204. doi: 10.1124/mi.3.4.194.
43. Salmela KS, Kessova IG, Tsyrllov IB, Lieber CS. Respective roles of human cytochromes P-4502E1, 1A2, and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(9):2125-32.
44. Gerbal-Chaloin S, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Daujat M, Waechter F, Fabre JM, Carrere N, Maurel P, 2001. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos*. 2001;29(3):242-51.
45. Kim Y-D, Oyama T, Isse T, Kim H, Kawamoto T. Expression levels of hepatic cytochrome P450 enzymes in Aldh2-deficient mice following ethanol exposure: a pilot study. *Arch Toxicol*. 2005;79(4):192-5. doi: 10.1007/s00204-004-0630-8.

46. Novak RF, Woodcroft KJ. The alcohol-inducible form of cytochrome P450 (CYP 2E1): role in toxicology and regulation of expression. *Arch Pharm Res.* 2000;23(4):267-82. doi: 10.1007/BF02975435.
47. Sutsko IP. Vliyanie 5-formiltetragidrofolievoj kisloty na karakter izmenenija aktivnosti citohrom P450-zavisimoy monooksigenaznoj sistemy gepatocitov i nekotorye biohicheskie pokazateli krovi krysa pri hronicheskoy alkogolnoj intoksikacii [Effect of 5-formyltetrahydrofolic acid on the activity of the cytochrome P450-dependent monooxygenase system of hepatocytes and some biochemical parameters of the blood of rats with chronic alcohol intoxication]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;1(33):49-52. <http://elib.grsmu.by/handle/files/5967>. (Russian).
48. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1612):20120431. doi: 10.1098/rstb.2012.0431.
49. Pikuleva IA, Waterman MR. Cytochromes P450: Roles in diseases. *J Biol Chem.* 2013;288(24):17091-8. doi: 10.1074/jbc.R112.431916.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Сутько Ирина Петровна; канд. биол. наук; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: irynasutsko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9599-6944

Семененя Игорь Николаевич; д-р мед. наук, профессор; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: insemenenya@yandex.by

Шляхтун Алексей Генрихович; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: a.shlyhtun@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Sutsko Iryna; PhD (Biology); Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: irynasutsko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9599-6944

Semenenya Igor; PhD, MD (Medicine), Professor; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: insemenenya@yandex.by

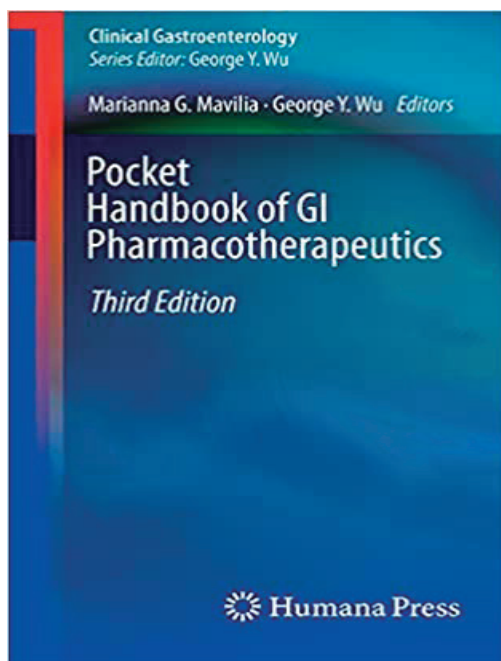
Shlyhtun Alexej; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: a.shlyhtun@gmail.com

Поступила: 03.01.2021

Принята к печати: 18.03.2021

Received: 03.01.2021

Accepted: 18.03.2021



Pocket Handbook of GI Pharmacotherapeutics (Clinical Gastroenterology) / ed.: M. G. Mavilia, G. Y. Wu. – 3rd ed. – Cham : Springer, 2021. – 272 p. – ISBN 978-3-030-72592-1.

*This new edition is a comprehensive yet concise text that combines current treatment protocols and practical pharmacological information for GI Disease. Each chapter addresses a specific GI disease or condition and lists all agents available for that condition, including all brand and generic names, indications, contraindications, lactation and pregnancy information, doses, routes of administration, duration, and relative cost. Special features include tables, algorithms, and key references. The book also has chapter tabs for easy access, a durable cover to withstand frequent use, and fits in a white coat pocket. The third edition has been updated with information on new medications for the treatment of GI diseases including esophageal motility, peptic diseases, bacterial and fungal infections, parasitic, malabsorptive, inflammatory bowel and viral hepatitis, as well as genetic diseases.*

*Written by experts in the field, Pocket Handbook of GI Pharmacotherapeutics, Third Edition is a valuable and portable resource of use to anyone involved in the treatment of patients with GI disease.*