

---

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

---

### *Физико-химическая биология*

УДК 616.89-008.441.13

#### **Роль гамма-глутамилтрансферазы в адаптиогенезе и общей резистентности организма человека, реализуемая посредством участия в нейромедиаторном балансе и структурно-регуляторных функциях соединительной ткани (часть III)**

Т.В. Чернобровкина\*, Б.М. Кершенгольц\*\*

*\*ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»*

*ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗ Москвы, г. Москва*

*\*\*Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г. Якутск*

*Рассматриваются возможные пути и механизмы участия ферментной системы гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в развитии системной патологии (комплекса синтропных болезней) при действии на организм неблагоприятных факторов (НФ), включая физические (перегревание, переохлаждение), климатические, психологические и химические, в т.ч. алкоголь и другие психоактивные средства. Причины избирательной органотропности алкоголя и других НФ обсуждаются в аспекте наследуемой биохимической конституции. Приводятся доказательства антропогенной роли генома ГГТ в феноме полипатий, адаптации к холоду и других факторов напряжения ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Обосновывается включение показателя ГГТ в крови в объективное тестирование стрессоустойчивости и общей резистентности организма.*

Ключевые слова: гамма-глутамилтрансфераза, адаптиогенез, соединительная ткань, резистентность, системные болезни, энзимодиагностика, энзимотерапия.

#### **Role of Gamma-Glutamyltransferase Enzyme System in Adaptatiogenesis and Organism Resistances by Means of Participating in Neuromediatorial Balances and Structure-Regulation Functions of Connective Tissue (Part III)**

T.V. Chernobrovkina\*, B.M. Kershengolts\*\*

*\*Institute for Advanced Training of Russian Federal Medical and Biological Agency*

*Moscow Scientific and Practical Center of Narcology of Department of Health Care of the City of Moscow;*

*\*\*Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, Yakutsk*

*Abnormal blood and tissues GGT (very high or low activity) may be effective marker in diagnostic and prognostic problems, for example collagen diseases which connected with the deregulations (destruction, dysplasia) of connective tissues. Perceptiveness of the pathogenetics mechanisms studies of specific phenomenon as syntropic diseases complex with participating of GGT is emphasized. New mechanisms of some non-*

---

ЧЕРНОБРОВКИНА Тамара Васильевна – д.м.н., проф., chernobrovkina44@mail.ru; КЕРШЕНГОЛЬЦ Борис Моисеевич – д.б.н., проф., kershen@mail.ru.

*medicament factors in regulation of the GGT state may be useful for enzyme therapy in nonalcoholic pathological processes as such as in alcohol-associated comorbidity treatment and rehabilitation.*

Key words: gamma-glutamyltransferase, adaptatsiogenesis, connective tissue, resistance, systemic diseases, enzyme diagnostics, enzyme therapy.

**Дополнительные данные о детерминирующей и прогностической роли ферментной системы ГГТ как биологического маркера общей резистентности организма и риска развития синтропной патологии**

Установлено, что алкоголь и многие другие, если не все, психоактивные вещества (ПАВ) при их систематическом попадании в организм влияют на уровень содержания и активность в тканях и органах многофункциональной ферментной системы  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), а также вызывают биоритмологический сбой этой системы, сдвигая и инвертируя циркадный ритм, нарушают и саму гликопротеидную структуру фермента [24, 39, 43, 44]. Это указывает на то, что у больных наркотической зависимостью может разворачиваться цепь обменно-регуляторных изменений, ведущих к формированию нового, *наркоманического гомеостаза* (НГ), в отличие от гомеостаза в нормальном, физиологическом состоянии. Феноменология НГ проявляется в нарушении соотношения многих метаболитов, ферментов, гормонов, что является, с одной стороны, молекулярным базисом потребностной мотивации к восстановлению гомеостаза и качественным отражением («биохимическим портретом») толерантности и чувствительности к ПАВ, объективно регистрируемым по лабораторным показателям, а с другой – движущим механизмом дезорганизации, трофических и функциональных нарушений соединительной ткани (СТ) с исходом в развитие множественных форм системной патологии, описанной как коморбидные сопровождения или осложнения основного – аддиктивного – заболевания [2, 3, 27, 32]. В то же время исследования алкогольной зависимости пока что не коснулись вплотную решения проблем: 1) причин и природы (механизмов) широкого спектра коморбидных осложнений; 2) существования избирательной органотропности алкоголя, органов и систем-мишеней, что в практической медицине имеет важное значение как для своевременного распознавания, так и для лечения у пациента сопутствующих алкоголизму заболеваний. Действительно, алкоголизм не случайно определяют как сложноставную патологию, *алкогольную болезнь*, включающую не только синдромы собственно зависимости, измененной реактивности и абстиненции, но и синдромы (попутно с аддикцией к алкоголю) формирующихся заболеваний сердца, печени, поджелудочной железы, почек, легких, кожи, суставов, органов зрения и пр. Это определяет степень тяжести течения, «злокачественности» алкоголизма и

патоморфоз заболевания, в целом, его прогноз и исход, а также влияет на подверженность больных лечению. Однако причины того, «почему один злоупотребляющий алкоголем «пропивает» преимущественно печень, другой сердце, третий регуляцию обмена веществ, четвертый мозг, пятый все вместе», как подчеркивал, ссылаясь на Bleuler (1917), Г.К.Ушаков [31, гл.7, с.104], до сих пор точно не установлены, хотя и справедливо усматриваются в особенностях биологической (биохимической) конституции. Эта проблема трудно решается, она отражает общепризнанный закон взаимодействия («причина–следствие») в физиологии и патологии человека, как и в природе, в целом, означающий, что ответ организма как системы на воздействие определяется исходным состоянием всех реагирующих функциональных подсистем. Решение ее для оценки вклада в ответ организма каждой подсистемы требует глубокого и тонкого понимания существования и расшифровки границ не только нормы и патологии, но и донозологических состояний, с определениями и критериями феноменов стрессоустойчивости, функционального напряжения, утомления, дизрегуляции, толерантности и предуготованности (предрасположенности) [6, 9, 10].

Решению проблемы варибельности чувствительности к эффектам ПАВ и, в частности, к токсичности алкоголя, формирования «индивидуально окрашенной» алкогольной органопатологии может послужить целенаправленная систематизация дополнительной многообразной, разрозненной по времени появления научной информации, указывающей на связь поведения системы ГГТ с состоянием СТ и развитием комплекса патологии у злоупотребляющих ПАВ. Похоже, что сегодня мы приближаемся к разгадке тайны причин и механизмов обширной коморбидности (феномена «коморбизм») [2, 3] алкогольной болезни.

Работами физиологов и нейрофизиологов в последние годы было установлено, что СТ выполняет уникальную роль не только морфологического каркаса и функционального барьера органов, сосудов, тканей, но и универсального регулятора их взаимосвязанности, взаимодействия. Обследование человеческого тела показало, что в 80% случаев меридианы и биологически активные точки связаны с *тяжами* СТ, которые не только имеют нитеобразную структуру, но и пересекаются между собой, стыкуются со стромой отделенных органов и с тканями других типов. Более того, СТ рассматривается как коммуникатор нервной ткани (своеоб-

разная электрофизиологическая «плата» межнейронных взаимодействий) и структурно-функциональный компонент системы передачи информации в организме. Такое расширение представлений о связи функций СТ и нервной ткани в организме человека неудивительно, учитывая общее эмбриональное происхождение этих видов ткани [23, 25, 40].

Разгадка полиорганной патологии при алкогольной зависимости, на наш взгляд, может включать ряд патогенетических механизмов целого комплекса развивающихся по принципу синтропии, т.е. имеющих «общий корень», так называемых *синтропных заболеваний* (группа заболеваний, имеющий сходный патогенез или отдельные его звенья [26]), в которых ГТТ может играть если не ключевую, то весьма значительную роль. Известный феномен сочетанности патологий (синдромов), преобладающий у женщин и учащающийся с возрастом, может объясняться нарушениями функции и структуры СТ. Сюда относятся болезни, объединяемые терминами *системной патологии* или *коллагеновых болезней* [15, 16, 18, 19, 21, 29, 30]. Вероятно, что среди пусковых моментов этого может быть возрастное или многими другими причинами вызванное истощение ферментной системы ГТТ, локализация которой доказана в перикапиллярном гистогематическом пространстве, в глиальных структурах и в мембранах стромальных и паренхимных клеток. Кроме того, в норме активность ГТТ в крови у женщин ниже, чем у мужчин. Топография распространения в организме, гликопротеидная структура и уникальная полифункциональность системы ГТТ [4, 32, 42] при реализации определенных условий и состояниях организма могут обуславливать развитие полипатий со сходным патогенезом – синтропий [26].

Аутоиммунная природа синтропных полипатий признана давно, но до сих пор самым сложным и до конца нерешенным остается вопрос, как именно аутоиммунные процессы вызывают нарушение СТ, ее дезорганизацию и собственно коллагенозы – все разнообразные нозологические подтипы (формы) коллагеновой болезни, включая тиреоидит, болезнь поджелудочной железы, легких, почек, печени, миопатии, вазопатии, остеопатии. Анализ результатов исследований разных авторов из разных стран показывает, что общепризнанной на сегодня в теории коллагенозов является ведущая роль аутоагрессии (аутокоидной атаки) на органы-мишени со стороны лимфоцитов, роль лимфоцитарной инфильтрации и образования аутоантител на собственные тканевые антигены организма [11, 24, с. 124, 25, 29]. В остальном общего мнения не существует и, несмотря на эволюцию взглядов в исследованиях ученых, единая концепция происхождения коллагенозов пока не разработана.

Ценным вкладом в решение проблемы этиопатогенеза системной патологии является общая схема патогенеза патологии СТ, представленная советскими учеными в 80-х годах XX века. Было установлено, что источником первичных аутоантител могут являться атакуемые во время ангин обрывки коллагена миндалины и остатки ядер клеток, погибших в результате аутоагрессии лимфоцитов, и гиперэстрогения (например, во время беременности). Возникающее состояние иммунологического дисбаланса [24, с.131] при нарушении систем «надзора» (контроля за аутоантигенами, антитела к которым начинают атаковать собственные ДНК и РНК) служит морфопатогенетической базой, откуда и берут начало артриты, нефриты и другие формы системной патологии: у кого-то преимущественно страдают суставы, у кого-то паренхиматозные органы – печень, у других – выделительная система почек или сосуды, или – все понемногу, т.е. все стромальные органы и ткани. Сегодня, например, волчаночный синдром рассматривается как результат «широкого наступления иммунной системы на собственный организм» и причисляется к особым случаям аутоиммунной реакции с нарушением свойств отличия своего от чужого, «самотолерантности» [11]. Но, по-видимому, здесь уместна перефразировка: феномен красной волчанки – это не особый случай реакции, а случай типовой реакции в результате сбоя особой, универсально действующей регуляторной системы иммунного надзора. А широта и разнообразие клинических форм этой реакции определяется как раз универсальным механизмом срабатывания регуляции при воздействии самых разнообразных факторов нарушения экзо- и эндоэкологии. Выдающимся ученым XX века, специалистом в области молекулярно-клеточной патологии В.К. Подымовым была блестяще доказана в эксперименте адекватность привитой «адыювантной болезни» как модели коллагенозов. В качестве адыюванта в опытах на крысах, кроликах и морских свинках использовались яичный белок, слюна комара, чужеродные аминокислоты и полипептиды – все, что обладает хелатирующей способностью с образованием аутоантигенов и нарушением процессов сборки коллагеновых и эластичных волокон. Кроме того, и дефицит витамина В<sub>6</sub>, обуславливающий и усугубляющий дисфункцию лизооксидазы, участвующей в процессах скручивания пептидных волокон при образовании трехмерной структуры коллагена, и врожденная или приобретенная гипофункция N-ацетиляторной системы – все перечисленные факторы вызывают «искажение сборки коллагеновых веретенообразных *пептидных β-цепей*» в структуре СТ [24, 25]. Таким способом с применением адыювантов удавалось вызвать и многократно воспроизводить артриты, дермиты или нефриты.

Но оставался вопрос: каковы причины особой чувствительности к повреждающим факторам и возникновения иммунного дисбаланса, запускающего дизрегуляторную системную патологию? Среди таковых на первом месте рассматриваются генетические факторы. Например, четко доказана роль полиморфизма фенотипа ацетилирования. Такая конституциональная особенность как мощность ферментативного ацетилирования (среди индивидов выделяются быстрые и медленные ацетиляторные подтипы) определяет общую чувствительность к факторам, провоцирующим возникновение красной волчанки и разные её клинические формы (дискоидную и спонтанную), что служило для дифференциальной энзимодиагностики. Следует отметить, что тип ацетилирования относится к этногенетическим особенностям. Например, в регионах Крайнего Севера для чукчей характерно медленное ацетилирование, а для представителей южных этносов, например, египтян – быстрое, что может обуславливать различную чувствительность к патогенным факторам внешней среды и тем самым – различную предрасположенность к развитию нарушений коллагенового обмена: замедление процессов полимеризации коллагена и эластина и т.д.

В связи с многогранной защитной деятельностью ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) (макрофагия, участие в иммунном ответе, в нейтрализации токсических воздействий) В.К.Подымов уделял ей в своих исследованиях основное внимание. Оказалось, что повышенные нагрузки на РЭС могут приводить к снижению ее ацетилирующей способности и даже превращать генетически детерминированных быстрых ацетиляторов в ацетиляторов медленного типа. Несмотря на то, что это показано автором для РЭС лимфоузлов и кишечника у крыс, подобные трансформации предположительно могут происходить и в тимусе, и в костном мозге, и в СТ [24, с.107, 117], что и объясняет групповую характеристику заболеваний с определением их патоморфологами и патофизиологами как класса *системной патологии*, а медицинскими генетиками – как *синтропных, моногенных заболеваний* [22, 26, 29].

Однако изучена не только роль генетики, объясняющей врожденную несбалансированность ферментного аппарата и дефицит защитных функций организма в возникновении спонтанных или индуцированных лекарствами форм системных заболеваний СТ – красной волчанки, псориазического нейродермита, склеродермии (если поражается кожа) или артритов (если поражаются суставы), или печени, но и роль внешних условий. Среди последних указаны:

- нефизиологические нагрузки на РЭС – происходящие, например, при перегревании, переохлаждении, при травмах, т.е. при действии физических стрессов, могущих приводить к снижению ее аце-

тилирующей способности и к увеличенному образованию неполноценно метаболизированных промежуточных продуктов, обладающих свойствами аутоантигенов, а далее – к повышенному антителообразованию, в т.ч. против собственных ДНК и РНК;

- гормональная активность (у женщин чаще, чем у мужчин наблюдаются случаи системной патологии [11, 24, с. 107]);

- недостаточность витаминов, особенно пиридоксальной группы;

- провокации фотосенсибилизирующих факторов (УФ может вызывать структурные нарушения ДНК, а в/в введение УФ-облученных клеток здоровым мышам индуцирует синтез аутоантител);

- лекарственные препараты (гидралазин, прокаинамид [11, 15, 24, 25]);

- сигаретный дым и другие токсические экзогенные вредности.

Среди провоцирующих факторов называются также нагрузки диетой (например, чрезмерно жирная пища), загрязнение среды (табачный дым), избыточные физические (экстремальный спорт, тяжелый физический труд) и психологические стрессы.

Как оказалось, сбой системы антителообразования, приводящий к образованию антител против собственных продуктов жизнедеятельности, касается и промежуточных продуктов, образующихся в норме в реакциях запрограммированного апоптоза, но не обезвреженных своевременно и должным образом, т.е. включает неполноценность очищения организма от токсинов погибающих клеток. Здесь задействована система лимфоцитов Т- и В-классов, цепь процессов их созревания и функционирования, их активаторы и ингибиторы, но не только. Молекулярный биолог и иммунолог Монсеф Зуали (Франция) считает главной причиной, толкающей организм на самоуничтожение, нарушение механизмов обмена информационными сигналами между вырабатываемыми антитела В-лимфоцитами и хелперными Т-лимфоцитами, активирующими В-клетки, а также «сбой в системе сигнализации в самих клетках». Также одной из многих предполагаемых, но пока не уточненных и не доказанных причин может быть нарушение «эвакуации отходов», особенно в связи с наблюдаемым более учащенным апоптозом у страдающих синдромом красной волчанки [11]. Действительно, с одной стороны, самоликвидирующиеся в большом количестве клетки могут быть производителем и «резервуаром» аутоантигенов, способных запустить антителообразование, с другой – «адекватное поведение» В-клеток и их участие в антителообразовании строго обусловлено получением правильного внутриклеточного сигнала и акцептированием соответствующих антигенов. Автор приводит много сигнальных данных о несоблюдении этих условий, что способно вызвать сбой в системе самотоле-

рантности. Так, у больных волчанкой продукты саморазрушающихся клеток часто содержат аномальную, гипометилированную ДНК иммунных комплексов; *in vitro* также подтверждено «неправильное метилирование» ДНК; в опытах на мышцах некоторые лекарственные препараты вызывают недостаточное метилирование ДНК Т-клеток, что приводит к стимуляции В-клеточной аутореактивности [11]. И, наконец, эстрогены, как оказалось, также могут играть провокационную роль [11, 15].

Очевидно, в сложной цепи реакций такой системы иммунного надзора при формировании системной патологии вероятно участие и ГТТ, чему находится достаточно прямых и косвенных доказательств. Так, провоцирующую роль для включения «сторожевых функций» ГТТ-системы могут играть некоторые лекарственные вещества, обладающие хелатирующими свойствами и могущие образовывать хелатные комплексы (патогенные аутолиганды – адьюванты) и вызывать недостаточность медьсодержащих ферментов, а именно – лизилоксидаз и не только (к которым относится и алкогольдегидрогеназа). Происходящая под влиянием алкоголя десиализация гликопротеидной молекулы ГТТ, по-видимому, также может служить поставщиком адьювантов в виде обрывков полуразрушенных молекул [32]. Провоцирующую роль играет также наличие конкрементов в базальных мембранах почечных канальцев и капилляров. Локализация ГТТ в межклеточном матриксе подобно доказанной роли других сиалопротеидов в экстрацеллюлярном обменных и регуляторных процессах [23] также может быть заинтересована в разного типа межклеточных взаимодействиях, например, прямо или опосредованно участвовать в лимфоцитарно-эндотелиальной адгезии, через взаимодействия с лектинсодержащими элементами включаться в процессинг (экспрессию, рецепцию, контррецепцию, адгезию Т-лимфоцитов памяти, обеспечение «кающихся» нейтрофилов [23]), обеспечивающий иммунокомпетентность тканей и органов. Эти предположения постепенно подкрепляются все новыми и новыми свидетельствами существования клинко-биохимических корреляций и параллелей при исследовании состояния здоровья больных т.н. химической зависимостью [33, 35, 36, 38, 39, 43]. Поскольку доказано участие двигательной системы организма и ее главного конструкта – СТ – в процессах терморегуляции и термогенеза, то вероятно включение в патогенез синдромов «полярного напряжения» [13] и «несовершенной холодной адаптации» [7] механизмов, запускаемых дефицитом и/или дисфункцией ГТТ вследствие адренергического перенапряжения при холодном стрессе (рис.1).

На рис. 1 представлены пути и механизмы вероятного участия ферментной системы ГТТ в разви-

тии синдромов мышечного утомления, синдрома Рейно (окоченение, сведение и побледнение пальцев конечностей, боль в них), нарушения проводящих свойств периферических нервов и неврогенного снижения мышечной массы, а также соматических заболеваний – целого комплекса холода-ассоциированных симптомов (ХАС) при дезадаптации к холоду. Специалистами подчеркивается раннее формирование и неспецифический характер этого симптомокомплекса, относящегося к дизрегуляторной патологии [7, 9] и имеющего особенности патологической доминанты, т.е. способного «включаться» при воздействии других, кроме низких температур, неблагоприятных факторов. Это обстоятельство косвенно доказывает связь происхождения симптомокомплекса ХАС с механизмами регуляции неспецифической резистентности организма, поддерживаемой ферментной системой ГТТ. Причем важно заметить, что ГТТ регулирует адаптацию к высоким температурам (действию жары) лучше, чем к холоду, поскольку высокие температуры индуцируют высвобождение гистамина, который эффективно «инактивируется» с участием ГТТ путем реакции глутаминирования, а при действии низких температур интенсивно высвобождается адреналин, с которым ГТТ не взаимодействует [7, 45–47], что производит адренергическое перенапряжение, дополнительно подавляющее активность ГТТ, способствуя снижению общей резистентности и реализации цепи реакций холодной дезадаптации по схеме на рис.1. Таким образом, известно множество внешних привносящих причинных факторов (питание, образ жизни, климатические, географические), кроме чистых этногенетических, запускающих аутодеструктивные механизмы и развитие синтропных патологий. Очевидно, что алкоголизм с его метаболическими дизрегуляторными сбоями и дисметаболическими феноменами не только представляет собой платформу для развития подобных предболезненных состояний, но и реально клинически характеризуется полиорганной коморбидной патологией, а каждая из форм алкоголь-ассоциированной органопатологии может являть собой конгломерат синтропных патологий.

Это давно блестяще продемонстрировано на примерах клинко-лабораторной и клинко-анатомической характеристики многообразных синдромов (суставного, кожного, мышечного, почечного, легочного, сердечного, эндокринного, панкреатического, болевого абдоминального и др.) в структуре часто имеющего место у больных алкоголизмом хронически рецидивирующего гепатита (хронического активного гепатита) [1]. Неслучайно многие патофизиологи описывали в анатомо-физиологических очерках фундаментальные основы патогенеза сочетанных заболеваний печени, сердца, легких, костно-мышечной системы,

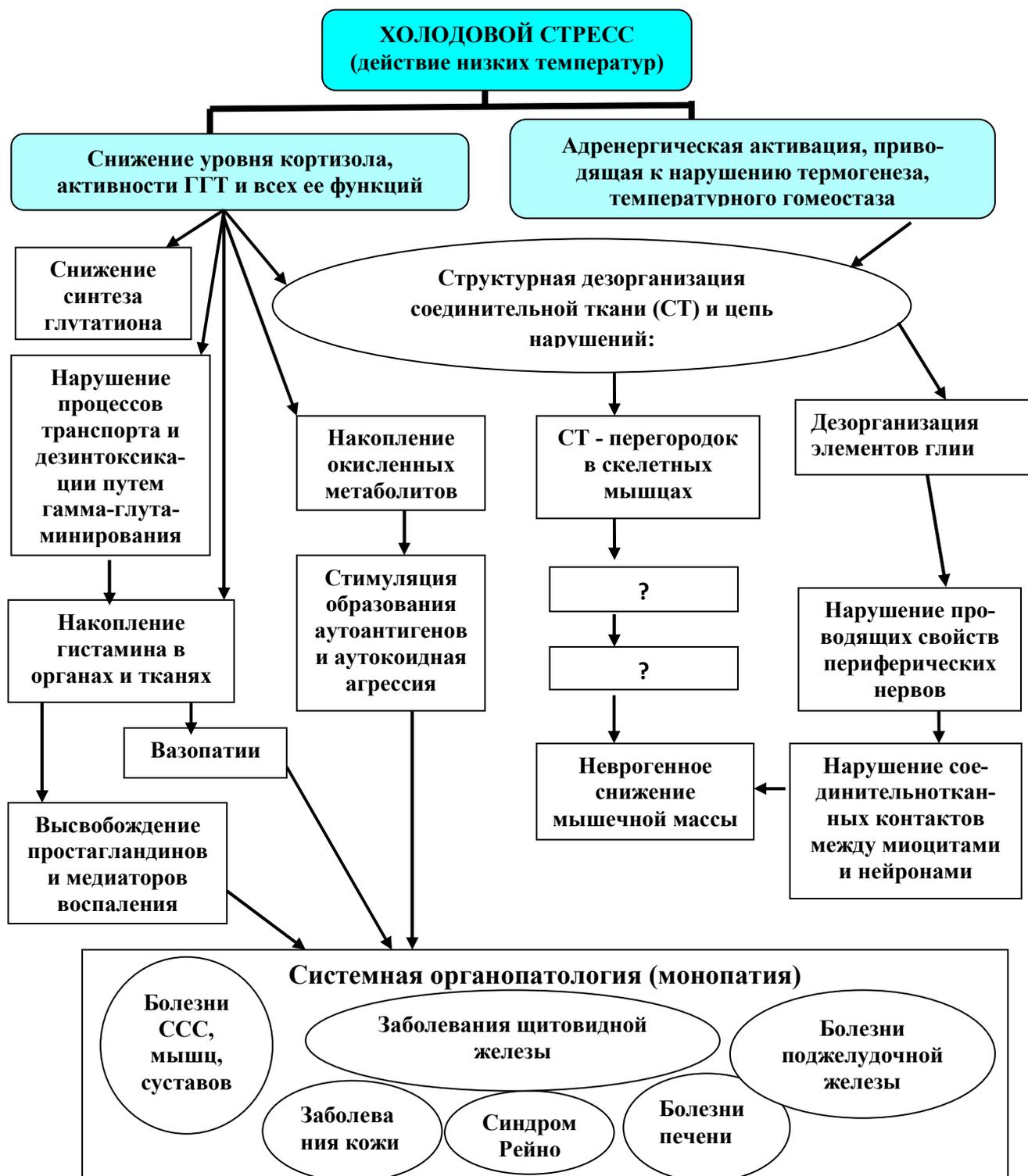


Рис.1. Гипотетическая схема реализации комплекса дизрегуляторных расстройств с участием ферментной системы ГГТ, формирующих базис системной патологии при холодовом стрессе

органов пищеварения и др. [1, 15, 16, 21, 29 и др.]. А выдающиеся клиницисты [8, 17, 20, 28, 41] блестяще раскрыли вклад алкоголя в системную органопатологию при алкоголизме. Кроме подробного описания морфофункциональных расстройств почти полвека назад они предвидели развитие условий *особой* чувствительности к алкоголю при наследственной отягощенности, по поводу чего приводится меткая характеристика старых врачей: «Дед пропил печень внука» (цит по: [17]). Эти особые условия реализуются в виде функционально-морфологической неполноценности барьерных механизмов, обусловливающих и латентно протекающие склерогенные изменения в органах и тканях, и внезапные вспышки гепатита, и миокардиопатии с тяжелым течением при неправильном лечении, и вазопатии как молекулярную основу коронарной болезни даже у непьющих молодых людей.

Так, А.П. Демичев [8] приводит в пример обширной дезорганизационной алкогольной патологии картину описанной Гампером еще в начале XX века рецидивирующей энцефалопатии Гайе-Вернике, которая, хотя и поддается В<sub>1</sub>-витаминотерапии, характеризуется мощной пролиферацией эндотелия и глии, часто сочетающихся с разными по интенсивности дисциркуляторными расстройствами, фиброзом оболочек мозга при относительно малом поражении самих нервных клеток и отсутствии воспалительно-инфильтративных явлений. Своеобразие картины сосудистых, глиальных и оболочечных поражений дополняется «излюбленной» их локализацией в мозгу, а именно: в сосочковых телах, боковых стенках III желудочка, окружности сильвиева водопровода, дорзальном ядре вагуса и т.д. Г.М.Энтин [41], описывая клинико-биохимическую картину при алкогольной болезни, подчеркивал вклад в патогенетические механизмы органопатологии вазопатий и склерогенных изменений, развивающихся на фоне нормального содержания холестерина. Б.М. Сегал и И.Г. Ураков [28] описали динамику полиморфных вегетативных и соматических заболеваний в клинике алкоголизма, обращая внимание на трофические расстройства уже в самом начале болезни и усиление и стабилизацию деструктивно-органических нарушений внутренних органов – желудка, 12-перстной кишки, поджелудочной железы, печени – в развернутых 2-й и 3-й стадиях с развитием полигландулярного характера эндокринопатии: гипoadенкортицизма, угнетения функций щитовидной и поджелудочной желез. М.Я. Майзелис и С.Г. Свининников [20] указывали на вызываемые алкоголем поражения нервных клеток и обменных процессов в мозге, связанные с изменениями проницаемости ГЭБ гетерогенного характера (в сторону как увеличения, так и снижения резистентности ГЭБ) и вазотоническими расстройствами гистаминового генеза. Неоднознач-

ность изменений барьерных функций ГЭБ объяснялась в те годы нечетким клиническим разделением больных, имеющих различные наборы сопутствующих заболеваний соматического и неврологического профиля. Сегодня же мы можем успешно преодолеть эти трудности и ограничения, выделяя с применением ферментативных и других критериев [10, 12, 32, 33, 37] подгруппы больных, различающиеся по типам конституции и стрессоустойчивости, например, подгруппы лиц с низкой и высокой активностью ГТТ крови, у которых прослеживаются разная толерантность к алкоголю, разные характер и темпы развития органопатологии.

По-видимому, все эти примеры алкогольной органопатологии можно отнести к классической синдропной патологии. А рассматриваемая нами ферментная система ГТТ «олицетворяет» собой заложенную в фундамент направления в патологии А.Д. Сперанским, И.В. Давыдовским, Г.Н. Крыжановским и другими выдающимися отечественными учеными идею существования универсальных патогенетических механизмов, среди которых дезорганизации соединительной ткани (включающей вазопатии, воспалительные и невоспалительные тонзиллогенные поражения), наряду с идеей нервизма, принадлежит ведущая роль в развитии множественных клинико-анатомических вариантов системной патологии – кардиопатий, нефропатий, гепатопатий, панкреатопатий, офтальмопатий, бронхопульмонопатий, дермопатий, артропатий и т.д.

Принимая во внимание вышесказанное, логично предположить, что все агенты и воздействия, вызывающие недостаточность ГТТ, как следствие, могут производить и цепь реакций «производства» (образования) аутоантигенов-аутолигандов, и запускать образование антител, работающих против собственных ДНК и РНК. Каким образом? Причинных факторов, как внешне инициируемых, так и эндогенно существующих и запускаемых – предостаточно. Из внешних – это температурный фактор (переохлаждение, перегревание; см. рис. 1), это стрессы психической и химической природы (алкоголизация, наркотизация, отравления). Также известно множество искусственно создаваемых источников антигенов, приводящих к нарушению полимеризации коллагена в СТ стенок сосудов, почек, суставов. В образовании антигенов могут участвовать и гистамин (как и другие биогенные амины), и гормоны (эстрогены, например), и незрелые обрывки коллагеновых цепей, и сами лимфоциты [29, с.131], производя т.н. накопление малых лимфоцитов. Это приводит к возникновению инфилтратов вокруг фолликулов в дерме (если речь о кожной форме коллагенозов) или в пристеночном пространстве сосудов, если процесс концентрируется в сосудистой системе, или в СТ суставов. От-

сюда – разные формы проявления единой коллагеновой болезни, часть из которых медицинские генетики объединяют в т.н. синтропные группы или группы *моногенной патологии*, носящей наследственный характер и имеющей региональную распространённость [27, 28, 32 и др.].

Алкоголь создает гормональный дисбаланс помимо дополнительной нагрузки на систему ацетил-КоА, что нарушает полноценную работу цикла Кребса. Кроме того, дефицит В<sub>6</sub> как патогномичный признак достаточно давно известен и описан при хроническом алкоголизме. В наших исследованиях были описаны диспротеинемии у больных алкоголизмом с различным типом ацетилирования, а также экспериментально воспроизводился витаминный дисбаланс при моделировании хронической алкогольной интоксикации у крыс [32].

Кроме того, к теории недостаточности N-ацетилтрансферазной и лизилоксидазной систем в этиопатогенезе коллагенозов можно присовокупить фактор либо исходной недостаточности ГГТ-системы, либо развивающегося в терминальных стадиях алкоголизма истощения ГГТ-системы, участвующей в оксипролиновом цикле реакций и представляющей собой элемент цепи реакций полноценного обмена коллагена СТ. Новые данные о роли СТ в регуляторных процессах наряду с данными о гормональной и иммунной системах открывают новые пути к объяснению физиологического значения состояния системы изоферментов ГГТ, участвующей в процессах синтеза-распада (обмена) коллагена, в поддержании общей резистентности организма, толерантности ко многим нагрузкам, чувствительности к стрессам любой природы, включая химические, механические, физические (температурные, метеофакторы, излучения), психические сверхпороговые раздражители, а также особенности питания и образ жизни в целом [32, 33, 35].

**Перспективы развития и научно-практическое прикладное значение концепции антропоэволюционной роли полифункциональной ферментной системы ГГТ**

Результаты проведенного фактологического метаанализа данных литературы и собственных клинико-биохимических исследований позволяют нам рассматривать ГГТ-систему как лимитирующий фактор и маркер синтропной патологии не только при алкоголизме, но и в целом в рамках физиологии здоровья как антропный признак моногенной патологии и биологический маркер (критерий оценки) степени риска развития системной патологии, а

также объективный критерий прогнозирования течения болезни. В отношении оценки алкогольной болезни и ее осложнений ГГТ-систему можно изобразить как систему-маятник при объективизации подверженности развитию алкогольной зависимости и прогнозировании темпов ее прогрессивности и коморбидности (рис. 2).

Отсюда – избирательность органопатологии и органы и системы-мишени алкогольной атаки. У лиц же из нормальной популяции вне связи с алкогольной проблематикой использование ГГТ – теста как генома синтропных заболеваний может быть пригодным в программах географической медицины при объяснении причин и движущих механизмов региональной патологии.

Оказалось, что ферментной же системе ГГТ принадлежит важная роль не только в ранней диагностике многих из этих патологий, но и в определении угрозы их развития, точнее – роль критерия общей резистентности и аллергической готовности. Это проверено нами в клинико-биохимических исследованиях взрослых мужчин и женщин, страдающих зависимостями от ПАВ, а также детей и подростков из групп риска. Предрасположенность к аллергическим реакциям прогнозировалась (и была подтверждена при изучении анамнеза) у обнаруживших пониженную активность ГГТ в крови лиц, употреблявших препараты конопли или синтетические каннабимиметики в составе спайсов [36]. При обследовании в экспедициях с Новосибирским институтом терапии состояния здоровья отдельных популяций практически здоровых людей, проживающих в разных климатических зонах (Средней Азии, Сибири, Якутии, Чукотки), и представителей ряда этнических групп нами отмечен гетерогенный характер распределения ГГТ в крови [34, 35]. Это позволяет говорить о неравномерном распределении в населении в целом и в этнопопуляционных выборках из разных географических регионов групп феноменов стрессоустойчивости и

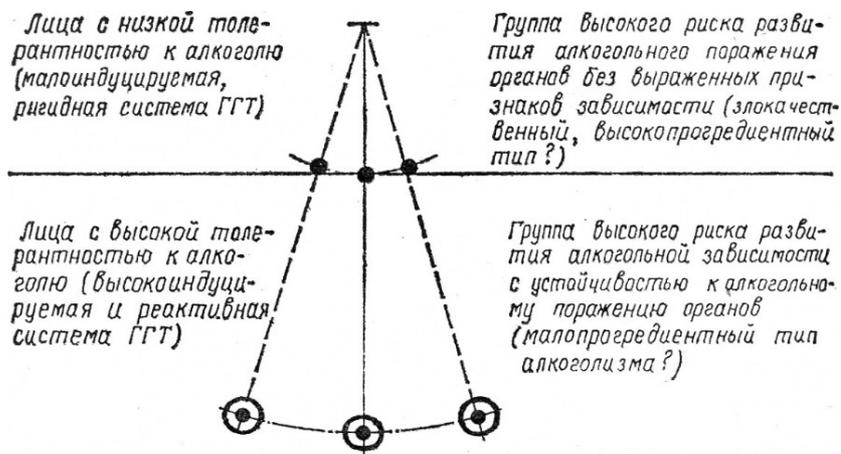


Рис.2. Гипотетическая модель ГГТ как биологического риск-фактора алкоголизма

аллергической готовности, о дифференцированной предрасположенности к системной патологии и о разной степени толерантности к алкоголю, конституционально или ситуационно обусловленной. (Феном – «по аналогии с термином геном – определяется как точное фенотипическое представление вида» (Freimer N., Sabatti Ch., цит. по [26])). Структура фенома, по определению медгенетиков, включает вариабельность фенотипических составляющих, т.е. морфологические, биохимические, физиологические характеристики развития организма. Изучение структуры феномов представляет труднейшую задачу науки феномики, учитывая «бесконечно-конечное» разнообразие структуры фенотипа [26]).

Так, у практически здоровых взрослых лиц, не злоупотребляющих алкоголем и другими ПАВ, уровень активности ГГТ указывает на соответствующие риски развития системной патологии (без конкретизации ее форм). У имеющих конституционально нормальную или повышенную в пределах верхней границы общепринятой нормы активность ГГТ (от 8 до 40 МЕ/л для мужчин и от 6 до 28 МЕ/л для женщин) развитие системной патологии предположительно и маловероятно, и отдалено во времени (на протяжении жизни), но при действии факторов-раздражителей клиническая форма и топография системной патологии могут носить избирательный характер соответственно индивидуальному общему уровню стрессоустойчивости и чувствительности органа/системы-мишени. У взрослых лиц с биохимической конституцией, характеризующейся функционально ригидной ГГТ и слабой общей активностью ГГТ (ниже 8–10 или 4–6 МЕ/л для мужчин и женщин, соответственно), риск развития системной патологии повышен в целом в усредненных условиях жизнеобитания. А при экстремальных, чрезмерных нагрузках на организм формы системной патологии, являясь синтропными по механизмам, могут проявлять избирательность локализации соответственно индивидуальной стрессоустойчивости и уязвимости отдельных органов и систем к действию экзогенно или эндогенно атакующих токсинов. По нашим убеждениям, уровень активности ГГТ крови, не будучи абсолютизированным мерилем адаптированности организма, является одним из объективных критериев оценки состояния общей резистентности в эпидемиологических исследованиях и при контроле за здоровьем в рамках профотбора и профконтроля. Однако информационные заключения из результатов наших экспедиционных исследований состояния здо-

ровья коренного и пришлого населения в климатогеографических регионах Европейского Севера еще далеко не исчерпаны. Одновременно были обнаружены интересные закономерности, касающиеся конституциональных особенностей ферментемий (алкоголь-, альдегиддегидрогеназ и ГГТ) в этнических группах коренного населения Чукотки и Якутии в сравнении с переселенцами-европеоидами из средневропейской зоны. Отсюда встают новые вопросы, тесно связанные с рассматриваемыми механизмами целого класса синтропных патологий с участием ГГТ. Это, во-первых, определение самой меры (уровней и критериев) стрессоустойчивости как характеристики здоровья-нездоровья [5, 10, 12, 13] и вклада в нее изучаемых биохимических параметров, а также классификационные градации клинико-диагностической интерпретации уровней ферментемии ГГТ, дифференцированной для жителей разных климатогеографических районов, представителей разных этносов, взрослого и детско-подросткового населения, мужчин и женщин [37, 43]. Во-вторых, остается недооцененным вклад фактора алкоголизации населения в конституциональный запрограммированный биохимический каркас, в эволюционирующий геном и феном ГГТ как потенциального участника формирования синтропных заболеваний и вклад ГГТ в антропогенез. На рис.3 представлена сравнительная картина распределения активности ГГТ крови у детей, рожденных в семьях с алкогольными проблемами у одного или обоих родителей, и у детей, рожденных в наркологически здоровых семьях. Показательно, что в семьях, отягощенных алкоголизмом, распределение ГГТ имеет двугорбый характер, с приблизительно равной встречаемостью относительно высокой и низкой конституциональной активности ГГТ, что резко отличается от нормального, по типу гауссового, распределения ГГТ крови у детей из здоровых семей.

Из рис.3 следует, что генотип ГГТ с вероятностью определяет резистентность организма и фенотип здоровья, как, впрочем, и фенотип пьян-

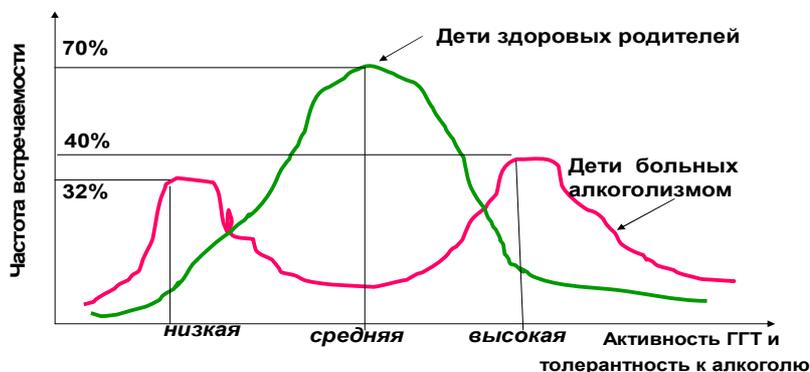


Рис.3. Распределение конституциональной (обусловленной функциональным состоянием ГГТ-системы) чувствительности к алкоголю у детей здоровых и больных алкоголизмом родителей

ства и алкогольной патологии (или феном потребителя алкоголя). Вышеизложенные материалы свидетельствуют о роли состояния ГГТ-системы ГГТ в антропогенезе в целом и в патогенезе заболеваний широкого спектра. В связи с этим представляет интерес внедрение определения фактора ГГТ в рамках профилактических программ и проведения оздоровительных мероприятий с целью профилактики в населении синтропных заболеваний, снижения случаев ранней инвалидности и смертности, особенно в группах риска и целенаправленное проведение профилактических лечебных и диетических рекомендаций, способствующих оптимизации функционального состояния ГГТ.

**Пояснение.** Вероятно, часть детей из неблагополучных семей, которые имеют пониженную активность ГГТ, характеризуются как ослабленные потомки с высокой подверженностью развитию системной патологии, с аллергическим компонентом или без такового, и одновременно с врожденной низкой толерантностью к алкоголю и плохой переносимостью алкогольных нагрузок. Они природой как бы защищены от злоупотребления алкоголем, но если среда (семья или общество) провоцирует их к этому, то алкоголизм у них развивается с плохим прогнозом – по типу высоко прогрессивного и злокачественного – с рано формирующимися коморбидными органопатологическими осложнениями и инвалидностью, высокой ранней смертностью.

Другой части детей, имеющих повышенную активность ГГТ относительно средней нормы, напротив, конституционально более защищенных от токсических и органопатологических эффектов алкоголя (и других факторов среды), присуща высокая от природы толерантность к алкоголю. И если среда не оберегает их от пьянства из них могут сформироваться «устойчивые» алкоголики-долгожители с отсроченным развитием алкогольных поражений органов и систем (см. «малый» и «большой» круг патогенеза алкоголизма [35]).

И если молекулярные генетики озадачены поисками генов, их отдельных локусов или целых локусных доменов в качестве мишеней для приложения лекарств-ингибиторов, подавляющих чрезмерную активность В-лимфоцитов и направляющих ее в правильное русло, то мы считаем обоснованным и необходимым обратить внимание на существование, кроме лекарственных, и немедикаментозных способов коррекции предпатологических состояний измененной реактивности и аллергической готовности организма, осуществляемой непрямым путем, посредством модуляции регулирующей активности ферментной системы ГГТ (таблица).

**Влияние лекарственных препаратов, процедур и диеты на активность ГГТ в крови**

Лекарственные средства	Физпроцедуры и диета
<p><b>Повышают (↑) активность ГГТ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Галоперидол</li> <li>• Трициклические антидепрессанты (ТАД)</li> <li>• Антиконвульсанты</li> <li>• Оральные контрацептивы</li> <li>• Нестероидные противовоспалительные средства</li> <li>• Антиритмики, антикоагулянты</li> <li>• Ноксирон</li> <li>• Дексаметазон</li> <li>• Экстрадиол</li> <li>• Мембранотропные и мембраностабилизирующие средства</li> </ul> <p><b>Снижают (↓) активность</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитостатики: актиномицин Д, циклогексимид</li> <li>• Глюкокортикоиды</li> <li>• Инсулин</li> <li>• Антигипертензивные средства</li> <li>• α-метилдофа</li> <li>• Резерпин</li> </ul>	<p><b>Повышают (↑) активность ГГТ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обогащенная белками диета</li> <li>• Умеренный физический тренинг</li> <li>• Процедуры закаливания: – водные процедуры (обтирание, обливание, плавание) – ультрафиолетовое облучение (умеренное) – занятия любительским спортом, быстрая ходьба</li> </ul> <p><b>Снижают (↓) активность</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обильная углеводная диета</li> <li>• Переохлаждение</li> </ul>

Приведенные в таблице сведения заслуживают внимания в плане возможного их эффективного использования в клинике и профилактической медицине, спортивной медицине, физиотерапии. Научно-практическая значимость постепенно накапливаемых нами фактов требует серьезной проверки на разных возрастных популяциях, но уже сегодня мы имеем все новые и новые непрямые доказательства, которые дают основания для дальнейшего развития исходной концепции о роли ГГТ в конституциогенезе и адаптациогенезе. Кроме того, приведенные материалы подтверждают диагностическое и прогностическое значение оценки состояния системы ГГТ в разных сферах клинической медицины (терапии, хирургии, наркологии, неврологии, кардиологии), а также в спортивной, космической и географической медицине. И, наконец, возможно предположить роль ГГТ не только в процессах адаптациогенеза (как адаптации к холоду, например), механизмах общей стрессоустойчивости, но и в эволюционных преобразованиях этих способностей как одного из биохимических звеньев системы регуляции самоорганизации и поддержания жизнеобеспеченности живых организмов.

Для другой мощной регуляторной ферментной системы – алкоголь-альдегиддегидрогеназной –

было доказано фенотипическое эволюционирование (не исключаяющего и генотипической трансформации) с формированием, по крайней мере, 4 подтипов ферментов в процессе урбанизации, социальной эволюции с изменением отношения к потреблению спиртных напитков, толерантности к алкоголю и другим ПАВ [14]. В связи с синтропной патологией при алкогольной зависимости заметим, что и ГГТ-система при чрезмерных нагрузках на организм испытывает не только преходящие биоритмологические сбои на индивидуальном уровне с изменением циркадианного ритма в циклах запой–аверсия–ремиссия, но и функциональные перестройки геноритма, закрепляющиеся эволюционно, на индивидуальном видовом и популяционном уровнях, характеризующиеся сменой более подвижной формы фермента гликопротеида с широким диапазоном приспособляемости в качестве ритмоводителя на сравнительно плохо адаптирующуюся и более константную ригидную форму функционирования как фермента – ритмоведомого [32].

В таком случае логично предположить возможное общеоздоровительное и профилактическое использование способов управления ферментной системой ГГТ, выбывающей из системы полиферментных комплексов функциональных систем, что вытекает из данных о модифицирующем влиянии различных медикаментозных и немедикаментозных средств на функциональное состояние (активность и пул) этой ферментной системы (см. таблицу). Результаты анализа данных литературы [48–50] и наших собственных наблюдений представляются ценными для рекомендаций как в практических профилактических программах работы с населением в целом, так и в направлении новых научно-практических разработок не только в сфере аддиктологии, но и в экологической и географической медицине, спортивной и космической медицине.

#### Заключение и выводы

Приведенные данные, полученные разными авторами в разных институтах и лабораториях мира, свидетельствуют о неоднозначной и дифференцированной реакции ферментной системы ГГТ крови не только при заболеваниях различного профиля, но даже и на донозологических этапах одного заболевания, что широко используется в профилактической и клинической медицине на протяжении более полувека. Однако, несмотря на разнополярность ответов системы ГГТ (ферментемий) на действие стресс-факторов психической, физической и химической природы, на проявляемую заинтересованность ГГТ при связанных с аддикциями висцеропатиях и при коллагенозах в их разных клинических вариантах и формах течения, нельзя не видеть общую и главную суть всех этих расстройств, будь то поражение одного сустава или участка кожи или

генерализованное поражение всех соединительнотканых структур в суставах, коже, позвоночнике, паренхиматозных органах, при доброкачественном и обратимом, деструктивном и злокачественном, латентном или явном (ярком) проявлении. Эта суть, объединяющая и объясняющая причины и механизм развития ферментемий ГГТ, состоит в нарушении барьерных и защитных свойств органов и тканей, включая иммунологические реакции, в неполноценном функционировании или поражении капилляро-соединительнотканых структур (КСТС), одним из ферментных элементов которых является ГГТ, местно обеспечивающая транспорт, обезвреживание, обмен и трофику КСТС.

Принимая во внимание сопряженность ГГТ с обменом коллагена соединительной ткани, с обменом нейромедиаторов, с синтезом регуляторных пептидов и роль реакции  $\gamma$ -глутаминирования в процессах детоксикации, можно рассматривать эту ферментную систему не только в связи с опорной функцией СТ, но и как один из сигнальных механизмов клетки и межклеточного пространства, и как *эвакуаторную систему* (термин В.П.Пузырева [26]) для эндогенных продуктов распада клеток и экзогенных ядов и/или их метаболитов. Это объясняет повышенную встречаемость у лиц с конституционально или экзогенно обусловленным дефицитом ГГТ-системы таких явлений, как повышенная чувствительность к химикатам, ядам кровососущих насекомых, к солнечному УФ, к ряду продуктов питания и пищевых добавок, к сигаретному дыму и др. Однако многие детали этой взаимосвязи еще остаются загадкой и ждут своих исследователей. Алкоголь обусловленная органопатология может рассматриваться как синтропная группа патологий, развивающихся в закономерно зависимости от конституциональных особенностей ферментной системы ГГТ, участие которой в детоксицирующей, трансмембранной, иммунорегулирующей и пептидсинтезирующей функциях показано многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями. Саму же систему ГГТ и состояние ферментемии можно рассматривать как объективный признак и мерило стрессоустойчивости и толерантности к алкоголю, прогностический критерий риска формирования комплекса системных заболеваний соединительной ткани, значимый фактор антропогенетической эволюции. Анализ известных механизмов функционирования ГГТ предполагает практическое использование определения этого фермента в крови, желчи и моче как лабораторного показателя состояния гомеостаза, а также в диагностике так называемых заболеваний моногенной природы, имеющих сходный патогенез, но встречающихся в разных природно-климатических условиях, и при заболеваниях, как причинно связанных, так и не связанных с алкоголизацией, и, кроме того, в диагностике самого фак-

та злоупотребления алкоголем. Более того, ввиду подверженности ферментной системы ГГТ воздействию различных стресс-факторов окружающей среды (химической, психической и физической природы), по концепции авторов, ГГТ можно отнести к ген-контролируемым факторам феномов патологий в аддиктологии, в спортивной, космической и географической медицине, заболеваний, имеющих сезонный и зональный характер.

Представляется целесообразным, учитывая вероятное участие ГГТ в системе сигнализаторов, транспортирующих молекулярных механизмов и обменных регуляторов, предложить (в добавление к уже существующим биологическим маркерам адаптивной способности организма) включение ГГТ в критерии стрессоустойчивости и общей резистентности, а известные факторы, модифицирующие состояние ГГТ системы, рассматривать в качестве перспективных потенциальных средств энзимотерапии как врожденных, так и приобретенных дефицитарных состояний и нарушений баланса этой системы в профилактических и реабилитационных программах.

### Литература

1. *Апросина З.Г.* Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 1981. 248 с.
2. *Артемчук А.Ф., Сосин И.К., Чернобровкина Т.В.* Экологические основы коморбидности аддиктивных заболеваний /Под ред. д.м.н., проф. Т.В. Чернобровкиной. Харьков: Коллегиум, 2013. 1152 с.
3. *Бохан Н.А., Семке В.Я.* Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2009. 510 с.
4. *Бредбери М.* Концепция гематоэнцефалического барьера /Пер. с англ. д.м.н. В.И. Кандрора. М.: Медицина, 1983. 480 с.
5. *Галактионов О.К.* Изменчивость и взаимосвязь клинико-динамических показателей потребления алкоголя /Этнопсихиатрия североазиатских монголоидов Приморского края в контексте психологической антропологии: Монография / О.К. Галактионов. Владивосток: Изд-во Владивост. ун-та, 2009. С.144–161.
6. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. М.: ИМЕДИС, 1998. 656 с.
7. *Герасимова Л.И.* Роль дезадаптации к холоду в развитии донозологических состояний в условиях Севера // Патогенез. 2007. Т.5, №1–2. С. 38–41.
8. *Демичев А.П.* О рецидивирующей форме алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике // Труды Московского НИИ психиатрии / Под ред проф. И.И. Лукомского. М., 1968. С. 107–114.
9. *Дизрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов* /Под ред. акад. РАМН Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. 632 с.
10. *Заболотских И.Б., Илюхина В.А.* Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека. Краснодар: Изд-во Кубанской медицинской академии, 1995. 100 с.
11. *Зоуали Монсеф (Zouali Monsef)* Можно ли победить волчанку // В мире науки. 2005. № 6. С. 55–62.
12. *Илюхина В.А., Заболотских И.Б.* Энергодефицитные состояния здорового и больного человека. СПб.: Печатник, 1993. 193 с.
13. *Казначеев В.П., Казначеев С. В.* Адаптация и конституция человека. Новосибирск: Наука, 1986. 121 с.
14. *Кершенгольц Б.М., Чернобровкина Т.В., Колосова О.Н.* Этногенетические особенности устойчивости к алкоголю в популяциях народов Севера // Вестник Северо-Восточного ун-та. 2012. Т. 9, №1. С. 22–28.
15. *Коллагеновые болезни и ревматизм* /Под ред. акад. АМН СССР Е.М. Тареева // Труды I МОЛГМИ им. И.М. Сеченова. Т. XIII. М., 1962. 289 с.
16. *Комаров Ф.И., Галкин В.А., Иванов А.И., Максимов В.А.* Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны. М.: Медицина, 1983. 256 с.
17. *Кононяченко В.А.* Роль алкоголя во внутренней патологии // Труды Московского НИИ психиатрии / Под ред. проф. И.И. Лукомского. М., 1968. С. 158–170.
18. *Курч Н.М., Арзамасова О.А., Высокогорский В.Е.* Метаболизм коллагена в печени и поджелудочной железе пренатально алкоголизированных крыс // Наркология. 2010. №10. С. 32–35.
19. *Латенков В.П., Губин Г.Д.* Биоритмы и алкоголь. Новосибирск: Наука, 1987. 174 с.
20. *Майзелис М.Я., Свининников С.Г.* Проницаемость гемато-энцефалического барьера при хроническом алкоголизме // Труды Московского НИИ психиатрии / Под ред проф. И.И. Лукомского. М., 1968. С. 121–125.
21. *Монаенков А.Н.* Патогенетические основы тонзилонных поражений сердца. М.: Медицина, 1979. 232 с.
22. *Назаренко Л.П.* Груз моногенных наследственных болезней в Сибири // Мед. генетика. 2003. Т.2, №1. С.20–24.
23. *Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
24. *Подымов В.К.* Красная волчанка. Общая схема патогенеза и принципы патогенетической терапии. Ереван: Айастан, 1981. 168 с.
25. *Приваленко С.В.* Состояние некоторых сторон обмена соединительной ткани и его фармако-

логическая коррекция при различных клинических формах псориаза: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1984. 17 с.

26. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Мед.генетика. 2008. № 9. С.3–9.

27. Савчикова Л.В., Чернобровкина Т.В. Коморбидные состояния как спутник длительных ремиссий у больных хроническим алкоголизмом на Крайнем Севере // Довженковские чтения: теория и практика наркологии: Мат-лы VI Украинской научно-практ. конф. с междунар. участием (Харьков, 5–6 апр. 2005 г.) / Под ред. П.П. Волошина. Харьков, 2005. С. 161–165.

28. Сегал Б.М., Ураков И.Г. Роль вегетативных и соматических нарушений в клинике и патогенезе алкоголизма // Труды Московского НИИ психиатрии / Под ред проф. И.И. Лукомского. М., 1968. С. 79–84.

29. Тареев Е.М. Малые признаки коллагенозов // Коллагеновые болезни и ревматизм / Под ред. акад. АМН СССР, проф. Е.М. Тареева: Труды I МОЛГМИ им. И.М. Сеченова. Т. XIII. М., 1962. С.39–44.

30. Траянова Т.Г. Псориатический артрит – вариант ревматоидного артрита // Коллагеновые болезни и ревматизм / Под ред. акад. АМН СССР, проф. Е.М. Тареева: Труды I МОЛГМИ им. И.М. Сеченова. Т. XIII. М., 1962. С. 131–137.

31. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. М.: Медицина, 1987. 304 с.

32. Чернобровкина Т.В. Энзимопатии при алкоголизме. Киев: Здоровье, 1992. 312 с.

33. Чернобровкина Т.В. Возможные механизмы участия гамма-глутамилтрансферазы в индивидуальной чувствительности к алкоголю и алкоголь-индуцированной патологии // Мат-лы 4-й Междунар. конф. «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», (Москва, 13–16 марта, 2006 г.). М.: ГУ НИИ им. Закусова РАМН, 2006. С. 78–79.

34. Чернобровкина Т.В., Астахова Т.И. Особенности соматической патологии при алкогольной интоксикации в регионах Крайнего Севера // Актуальные вопросы профилактики пьянства и алкоголизма в условиях Сибири и Дальнего Востока: Мат-лы регион. научно-практ. конф. Томск: Томский НЦ Ин-т психического здоровья СО АМН СССР, 1986. С. 130–134.

35. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М. Роль гамма-глутамилтрансферазы в адаптиогенезе и общей резистентности организма человека, реализуемая посредством участия в нейромедиаторном балансе и структурно-регуляторных функциях соединительной ткани (часть I, часть II) // Наука и образование. 2015. №1. С 100–109; №2. С. 99–106.

36. Чернобровкина Т.В., Ибрагимова М.В. Клиническая лабораторная диагностика медико-биологических последствий наркотизации у детей и подростков в условиях амбулаторного наблюдения: Руководство для врачей наркологических диспансеров. Харьков: Пляда, 2012. 148 с.

37. Чернобровкина Т.В., Лиопо А.В., Кершенгольц Б.М., Аркавий И. В. Биохимическая конституция как основа особенностей патоморфоза алкоголизма (органопатологии при алкоголизации) в регионах Севера // Социально-медицинские проблемы пьянства и алкоголизма в регионах проживания малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока: Мат-лы 1-й научно-практ. конф. (Архангельск, 29–30 мая 1992 г.). Архангельск, 1992. С. 90–96.

38. Чернобровкина Т.В., Аркавий И.В., Пирогова Л.Б. Состояние неспецифической адаптивной реактивности и аллергической готовности организма при гашишизме // Вопросы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманией: Мат-лы респ. совещ. психиатров-наркологов (Москва, 16–21 марта 1992 г.). М., 1993. С. 174–179.

39. Чернобровкина Т.В., Ибрагимова М.В. Феномен накопления соматического неблагополучия у подростков по данным обследования в наркологическом диспансере // Мат-лы Всерос. научно-практ. конф. «Совершенствование организации и оказания наркологической помощи населению» (Москва, 20–21 октября 2011 г.). М.: ННЦ Наркологии, 2011. С. 110–112.

40. Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Дизрегуляторная патология соединительной ткани // Патогенез. 2007. Т.5, № 1–2. С. 22–27.

41. Энтин Г.М. Биохимические изменения крови у больных алкоголизмом, сочетающимся с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Труды Московского НИИ психиатрии / Под ред. проф. И.И. Лукомского. М., 1968. С. 126–131.

42. Braun J.P., Siest G., Rico A.G. Uses of  $\gamma$ -Glutamyltransferase in Experimental toxicology // Advances in veterinary science and comparative. V.31. Orlando e.a., 1987. P. 151–172.

43. Chernobrovkina T.V., Astachova T.I., Arkavy I.V. Alcohol consumption and risk factors of the ischemic heart disease in chukchee Inhabitants. Clinical, biochemical and population analysis // 8-th Intern. Congr. On circumpolar health in the North Community Health: problems and solutions. –Whitehorse. Canada, May 20–25, 1990; Poster Abstr., 1990. P.91.

44. Halsall S., Peters T.J. Effect of chronic ethanol consumption on the cellular and subcellular distribution of ( $\gamma$ -glutamyltransferase in rat liver // Enzyme. 1984. V.31, №4. P. 221–228.

45. Haralambie G. Serum ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and physical exercise // Clin.Chem. Acta. 1976. V.72, №3. P. 221–228.

46. Kera Y., Komura S., Kiriyama T., Inoue K. Effects of  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase inhibitor and reduced glutathione on renal acetaldehyde levels in rats // *Biochem. Pharmacol.* 1985. V.34, №20. P. 3781–3783.

47. Konishi Y., Kakimoto Y. Formation of  $\gamma$ -Glutamylhistamine from histamine in rat brain // *J. of Neurochem.* 1976. V.27, №6. P. 1461–1463.

48. Kristenson H., Trell E., Fex G., Hood B. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase: statistical distribution in a

middle-age male and Evaluation of Alcohol habits in individuals with elevated levels // *Preventive medicine.* 1980. V.9, №1. P.108–119.

49. Reyes E. Rat brain  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase: effect of alcohol // *Res. Commun. Chem. Pathol. And Pharmacol.* 1978. V.21, №1. P.145–148.

50. Tate S.S. and Meister A. Interaction of ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase with amino acids, dipeptides, and derivatives and analog glutathione // *J. Biol.Chem.* 1974. V.249. P.7593–7602.

Поступила в редакцию 25.08.2016

УДК 581.198:58.037

## **Влияние предпосевной обработки семян лука дудчатого (*Allium fistulosium L.*) постоянным магнитным полем на физиологические и биохимические характеристики его проростков**

М.М. Шашурин

*Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г. Якутск*

*Показано влияние различных экспозиций предпосевной обработки семян лука дудчатого (*Allium fistulosium L.*) комбинированным постоянным магнитным полем (КПМП) на физиологические и биохимические показатели его проростков. Выявлено, что предпосевная обработка семян лука дудчатого КПМП ( $B=50$  мкТл) вызывала отрицательный геотропизм у проростков. Длина корешка пророста достоверно снижается, относительно контрольного значения, после обработки семян КПМП полем с различными экспозициями (от 1 до 24 ч). Воздействие магнитным полем на семена вызвало в проростках сильное снижение пероксидазной активности и содержания низкомолекулярных антиоксидантов на фоне увеличения интенсивности перекисного окисления липидов. Исследованные параметры магнитного поля изменяют содержание фотосинтетических пигментов в проростках лука дудчатого.*

Ключевые слова: физиология растений, магнитотропизм, антиоксиданты, магнитное поле.

## **Effect of Pre-Sowing Treatment of Bunching Onion (*Allium Fistulosium L.*) Seeds by Direct Magnetic Field on Physiological and Biochemical Characteristics of Its Seedlings**

M.M. Shashurin

*Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, Yakutsk*

*The article describes the influence of various pre-exposure treatment of onion seeds on physiological and biochemical indicators of its seedlings. It was revealed that pre-sowing onion seeds combined magnetic field ( $B=50\mu T$ ) causes negative geotropism in seedlings. The length of the seedlings' root significantly reduced relative to the control value after treatment with the magnetic field with the different exposures. The impact of*