

## Физико-химическая биология

УДК 577.11:612.017.2

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

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

ИПК Федерального медико-биологического агентства России;  
Наркологический диспансер № 4 (Филиал № 4) ГБУЗ «Московский НПЦ наркологии» ДЗ Москвы.  
\*Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г. Якутск

На основе обзора данных литературы и результатов собственных наблюдений анализируются возможные пути и механизмы участия полифункциональной ферментной системы гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в регуляции общей резистентности организма, включая аллергическую готовность, толерантность к алкоголю и другим психоактивным субстанциям, и в механизмах развития системных заболеваний, связанных с дисплазией соединительной ткани. Приводится ряд клинических и экспериментальных доказательств в пользу интерпретации адаптационной сущности ферментемии ГГТ при различных стрессовых состояниях напряжения, алкогольной интоксикации и алкоголизме, наркоманиях. Обсуждаются причинно-следственные взаимосвязи между гипоактивностью ГГТ и развитием стресс-ассоциированных расстройств, а также заболеваний в пубертате у подростков и взрослых, включая иммунодефицитные состояния, метаболический синдром, синдром полигlandулярной недостаточности и другие проявления патоморфоза системной патологии (коллагенозов). Намечаются подходы к разработке методов профилактики вышеназванных нарушений резистентности и заболеваний организма и эффективных средств немедикаментозной терапии, включая энзимотерапию, физио- и рефлексотерапию.

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

*Possible role of gamma-glutamyltransferase (GGT) in individual sensibility to alcohol and alcohol-induced pathology such, mechanisms of organism resistances regulation including allergic sensitiveness and some forms of collagen's diseases development are discussed. This supposition is based on the next reasons: 1. The detoxification role of GGT may be conditioned by the participating in glutathione metabolism. 2. GGT can regulate the cells and tissues amino acids pools by facilitating their transport through the cell membranes as known the GGT- regulating function in blood-brain barriers permeability. 3. The enzyme GGT-system participates in collagen polypeptides complex synthesis and catabolism processes and this way is able to regulate the collagen metabolic state and diseases of connective tissue. 4. GGT may be included into mechanisms of some physiological effects of histamine by means of chemical binding and deactivation of high histamine concentration with the gamma-glutamylhistamine producing. It is a molecular base of antiallergic efficiency of GGT. 5. Besides GGT possibly participates in concentration level and function balances of neuromediators (adrenaline, noradrenalin, serotonin, dopamine, histamine) which are substrates of sympathetic and parasympathetic nervous systems. 6. It was found that the GGT level is differ in T- and B-subclasses of lymphocytes during some infection and other diseases. So in normal physiological GGT may be trigger enzyme system for the resistance and immune competence optimal state. Abnormal blood and tissues GGT*

---

ЧЕРНОБРОВКИНА Тамара Васильевна – д. м.н., проф., chernobrovkina44@mail.ru; \*КЕРШЕНГОЛЬЦ Борис Моисеевич – д.б.н., проф., зам.директора, kerschen@mail.ru.

(*very high or low activity*) may be effective marker in diagnostic and prognostic problems, for example collagen diseases connected with deregulations (destruction, dysplasia) of connective tissues. Perspectives porpoise steps and new mechanisms of some drugs and non-medicamentous factors in regulation of the GGT state may be useful for enzyme therapy in pathological processes as such as in rehabilitation.

Key words: gamma-glutamyltransferase, adaptation reactivity, systemic resistances, gamma-glutamylhistamine, connective tissue diseases, enzyme diagnostic, enzyme therapy.

## Введение

Фермент гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) известен как один из чувствительных биологических маркеров злоупотребления алкоголем и успешно применяется в дополнение к клинической симптоматике для объективизации диагностики алкоголизма и контроля ремиссионного статуса больных [14, 18, 20, 23, 27, 31, 33, 38, 40 и др.]. С середины 70-х годов нами рассматривались гипотетические механизмы алкоголь-индуцированной гиперферментемии ГГТ, которые расходились с предпочтительной в то время в мировой научной литературе интерпретацией, связывающей феномен повышенной активности ГГТ в крови с алкогольным поражением печени. Оказалось, что реакция ГГТ на алкоголизацию и различные виды наркотизации носит качественно разнонаправленный и количественно отличающийся характер, несмотря на поражение печени у обследуемых нами больных зависимостями. Более того, у некоторых больных алкоголизмом с явным, гистоморфологически подтвержденным заболеванием печени активность ГГТ сыворотки крови остается в пределах нормы или даже снижена, не согласуясь при этом с поведением других печеночных маркеров. И, напротив, как выяснилось при испытании практически здоровых добровольцев, после однократной нагрузки алкоголем (даже в нетоксической дозе) на фоне отсутствия у них клинических и инструментально подтвержденных признаков гепатопатии активность ГГТ крови может достоверно увеличиваться по сравнению с уровнем до приема алкоголя. Эти и многие другие данные указывали на существование нескольких механизмов поступления в кровь, при-чин гиперферментемии ГГТ, подробно освещенных в статьях и монографиях [14, 21, 23, 24, 28 (т.1, гл. 3.4), 31, 35], что послужило основанием для дальнейшего изучения механизмов и типов ферментемии ГГТ, их физиологического и клинического значения, расширения области эффективного диагностического использования в профилактической и клинической медицине.

## Биомедицинские аспекты вызываемых алкоголем и наркотиками ферментемий ГГТ, раскрывающие его общебиологическую роль в контексте адаптациогенеза

На примере поведения полифункционального широко распространенного в организме человека ферментного комплекса ГГТ, наиболее рано и заметно реагирующего на присутствие алкоголя и неалкогольных психоактивных веществ (ПАВ) в организме человека, с 60-х годов XX в. активно изучаются фундаментальные и прикладные аспекты биохимической энзимологии в наркологии и общей медицине. Главные вопросы, формулируемые при этом, следующие: как и почему эта ферментная система оказалась в ряду самых чувствительных к действию химических факторов окружающей среды; каковы причины изменения в крови активности (или количества) ГГТ; биологический смысл гипер- или гипоферментемии при употреблении ПАВ; индивидуальные особенности этой реакции и факторы, их определяющие? Каковы конкретная роль, стратегия и механизмы биохимической адаптации с участием ферментной системы ГГТ при алкоголизме, наркоманиях и других патологических расстройствах и заболеваниях или неблагоприятных воздействиях окружающей среды?

Результаты многолетних исследований (за 10-летний период нами обследовано 1680 лиц мужского пола в возрасте от 14 до 62 лет, злоупотребляющих алкоголем и находящихся на разных этапах формирования алкогольной болезни) выявили тесную связь структурно-функционального состояния изоферментного комплекса ГГТ с толерантностью к алкоголю, прогредиентностью алкоголизма и его коморбидными осложнениями. Кроме того, проведенное в экспедиционных условиях с Новосибирским институтом терапии СО РАМН на Чукотке массивное клинико-лабораторное изучение состояния здоровья наркологических больных среди коренных и пришлых жителей и параллельные контрольные исследования взрослых мужчин условно здоровой категории обнаружили существование сложных взаимоотношений между

уровнем активности ГГТ в крови и биохимическими и клиническими признаками дисфункции надпочечников (по уровню кортизола), состояния гормонов гипофиза (АКТГ, ФСГ, ЛСГ), поджелудочной (инсулин) и щитовидной (ТСГ, Т<sub>4</sub>) желёз, с одной стороны, и вариабельностью индивидуальных ответов организма на экстремальные воздействия среды (по состоянию кардиореспираторной, органов пищеварительной систем), с другой. Из факторов среды учитывались нагрузки, испытываемые в геоклиматических условиях (температурные, метеофакторы), стресс-раздражители психической, физической и химической природы, включая употребление алкоголя и других психоактивных веществ, а также некоторые вредные производственные факторы (контакты с токсическими веществами, шумы, укачивание, перегревание, переохлаждение). Анализ этих и данных мировой литературы [1, 14, 20, 21, 22, 24, 28 (т. 2), 30, 31, 37, 39] позволил нам предположить, что комплекс из семи фракций (изоферментов?) ГГТ, электрофоретически разделяемых в ПААГ и обозначенных соответственно распределению белковых фракций крови (от преальбуминов до  $\gamma$ -глобулинов), может принадлежать к филогенетической системе обеспечения общей резистентности организма через участие в детоксицирующей, транспортной, пептидсинтезирующей и иммуномодулирующей функциях организма (рис.1) по перечисленным ниже путям и механизмам.

1. Через участие в превращениях глутатиона фермент может опосредовать процессы детоксикации в организме с помощью SH-содержащих биокомпонентов [1, 14, 35, 41, 42].

2. Облегчая трансмембранный транспорт веществ путем образования их гамма-глутамильных производных [1, 14, 41], ферментная система ГГТ регулирует поддержание внутриклеточного аминокислотного фонда, пептидный и белковый обмен в целом и, в частности, определяет проницаемость ГЭБ и других мембран для необходимых субстратов.

3. Входя в состав сбалансированного пептидазного комплекса перикапиллярных структур и соединительной ткани (СТ), функциональная мощность системы ГГТ способна регулировать этапы обмена основного вещества

СТ – коллагена, что при дефицитарных состояниях, истощении или функциональной ригидности ГГТ, вероятно, влечет за собой усиление фибрillогенеза и склерозирования плазматических мембран, стромы тканей и сосудистых стенок [1, 17, 23].

4. Вероятна также роль ГГТ как гликопротеина в регуляции иммунных ответов на клеточном уровне, учитывая обнаруженную локализацию фермента в субфракциях Т- и В-лимфоцитов и отмеченное при ряде заболеваний качественно-количественное перераспределение сиализированных и десиализированных форм ГГТ в этих лимфоцитных субпопуляциях [23, 24].

5. Способность ГГТ инактивировать тканевой гормон и биорегулятор гистамин опосредует детоксицирующую, антиаллергенную функции и иммуномодуляторную роль на тканевом и гуморальном уровнях [11, 12, 37, 43].

6. Участие ГГТ в выведении ацетальдегида (АЦА) почками путем образования комплекса с цистеинил-глицином (акцептором АЦА) [36] также подтверждает его детоксицирующую роль в организме.

Вышеперечисленное в пп. 1–6 послужило основанием для формулирования обобщающей гипотетической концепции [20, 21, 23], согласно которой *полифункциональная ГГТ-система является одним из элементов молекулярно-клеточных блоков капиллярно-соединительноткан-*

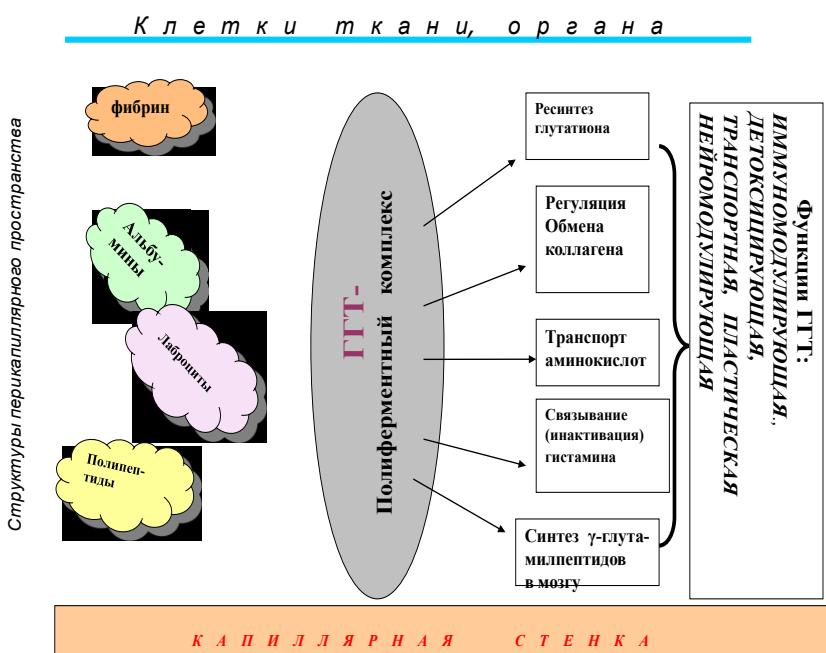


Рис.1 Локализация полифункционального ферментного комплекса ГГТ, обусловливающая его участие в проницаемости капиллярно-соединительнотканых структур и формировании базисных синдромов полиорганной патологии – гистаминемии и капиллярно-трофической недостаточности (КТН)

ной структуры (КСС) или единой ферментно-трофической системы (ЕФТС) (по терминологии, предложенной В.П.Казначеевым, А.А. Дзинским, М.Я., Субботиным [5–7]), или их аналогов: «сосудисто-тканевой единицы», по Т.А. Григорьевой; «гисто-капиллярного единства», по Businko; «гистиона», по Letterer (цит. по [10], с. 93).

В соответствии с более поздними теориями о функциональных блоках В.Т. Ивашина с соавторами [4] и региональных трофических контурах Г.Н.Крыжановского [3], перечисленные молекулярно-клеточные блоки составляют универсальную структурно-функциональную единицу (надмолекулярный комплекс) и определяют элементарные функции перикапиллярного пространства во всех органах и системах. Через различные комбинации и количественные соотношения этих одноименных функциональных блоков и их субединиц определяется тканевая специализация клеток и органов. Данные представления сегодня признаны как базисные в фундаментальной медицине и применяются для классификации и интерпретации многих физиологических, адаптационных, предпатологических и клинико-патологических феноменов. При этом, однако, физиологическое и патогенетическое значение системы ГГТ в этих универсальных структурно-функциональных блоках явно недоисследовано, что и определило цель настоящего сообщения.

Принимая во внимание известные гистоморфологические данные и физико-химические свойства ГГТ, нами предполагалось [23, 28], что следствиями нарушения состояния этой ферментной системы могут быть опасная разрегулировка иммунной, пластической, барьерной и других функций отдельных органов и организма в целом, что определяет, по представлениям классической патофизиологии, основу развития диспротеинемий, дезорганизации соединительно-тканых выстилок в сосудах, органах и плазматических оболочках паренхиматозных тканей и органов. Так, при количественном дефиците или функциональной ригидности ГГТ-системы теоретически обосновано и реально высоковероятно развитие синдромов капиллярно-трофической недостаточности [5–7] или гистогематического синдрома, по Г.М. Покалеву [16], а в современной трактовке – многообразных проявлений дисрегуляционной патологии, по Г.Н. Крыжановскому [3].

В отношении печени и почек накоплена довольно обширная информация о распределении в них и функциях ГГТ. Показанная преимущественная локализация фермента в щеточных каемках кишечного и почечного эпителия, выстилке желчегонных протоков, взаимодействие

с ядами путресцином, кадаверином, способность его связывания с желчными кислотами и солюбилизирующий эффект последних, связывание ацетальдегида и выведение почками при посредстве ГГТ [1,14,20 и др.] открывают возможные дополнительные механизмы участия сиалопротеида ГГТ в свойствах, определяющих структуру и функции слизистого геля и механизмы воспалительных и опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В других же тканях и органах (например, в ткани семенников, поджелудочной железы, щитовидной железы, гладких и поперечно-полосатых мышц и др.), а также в биологических средах (околоплодных водах, слезном выделением) роль ГГТ изучена пока в сравнительно меньшей степени или неизвестна и ждет своих исследователей.

Присутствие высоких концентраций фермента ГГТ в капиллярах серого и белого вещества, мозжечка и продолговатого мозга и в эпителиальных клетках хориоидного сплетения позволяет говорить о роли ГГТ в транспорте аминокислот через ГЭБ посредством цикла реакций их пептидизации с гамма-глутамильным остатком глутатиона и возможной таким образом «откачке» аминокислот из внеклеточных жидкостей головного мозга (интерстиция) в кровь [1, 31, 42]. Впервые это, по замечанию М. Бредбери [1], «остроумное предположение» было высказано в 1974 г. S.Tate и A.Meister [41], но оно требовало экспериментального и клинического подтверждения, и сегодня еще остается актуальным вопросом, тем более что осуществление этого механизма энергозатратно, поскольку происходит против градиента концентрации. Кстати, облегчение состояния похмельного синдрома (головной боли, тошноты, гипертензии), достигаемое приемом рассолов, по-видимому, объясняется не только и не столько восстановлением нарушенного электролитного баланса, но и удовлетворением увеличенной потребности в Na для ион-зависимых процессов транспорта через ГЭБ, в том числе транспорта и аминов, например, гистамина, участвующего в генезе и головной боли, и сосудистых эффектов в ткани мозга, как и в других органах и тканях. Обнаруженные в мозге  $\gamma$ -глутамилолигопептиды и  $\gamma$ -глутамил-производные аминов, функция которых пока мало выяснена [I. Sano и соавт., 1966 (цит. по [23])], могут представлять собой разновидность активных нейропептидов, их предшественники или дериваты, предположительно задействованные в процессах памяти. Психофармакологические свойства, физиологическая и патогенетическая роль нейропептидов и полиаминов продолжают изучаться и обсуждаться нейрохимиками, нейрофизиологами,

биологами, психиатрами, в том числе в связи с механизмами формирования патологической зависимости от ПАВ и толерантности к ним.

Кроме вышеуказанного, по-видимому, изоферментный комплекс ГГТ выполняет регулирующую роль в трансмембранный циркуляции и реакциях глутамилирования катехоламинов и других биогенных аминов (дофамина, адреналина, серотонина, гистамина и др.) и таким образом может выполнять роль триггерной системы, поддерживая концентрационный и функциональный баланс нейромедиаторов антагонистических (симпатического и парасимпатического) отделов вегетативной нервной регуляции как в норме, так и при изменениях их количественных соотношений и активности в условиях адаптации, психосоматического перенапряжения при различных внешних нагрузках, предпатологических состояниях, стрессах различной природы – химической, физической и психической, например, при развитии синдромов постинтоксикации, посттравматического, абстинентного, патологического влечения, физического и психофизиологического переутомления и, возможно, синдрома *полярного напряжения* [8, 9, 15, 19, 23, 37]. В таких ситуациях, с одной стороны, функционирование ГГТ может препятствовать «утечке» биогенных аминов из нервной ткани [1, с. 425], а с другой – обеспечивать физическое «отмывание» мозга, откачивание и химическое обезвреживание аминов и других нейромедиаторов и нервных ядов (путем связывания и образования  $\gamma$ -глутамильных производных) при их избыточном поступлении извне (как, например, поступления гистамина или имидазола с алкогольными напитками и продуктами питания [34]) или неумеренного выхода из эндогенных депо, что требует немедленной их эвакуации и/или инактивации [2, 15, 19, 21, 31, 39, 43].

Участие мембраннысвязанного фермента в оксопролиновом цикле, функционирующем в приостеночном к мембранам клеток пространстве, по-видимому, обеспечивает (оптимизирует, регулирует) также полноценный обмен коллагена. Высоковероятно, что при дефиците фермента или количественной разбалансировке его в соотношении с другими пептидазами во вне- и внутриклеточной средах (с протеолитическими и муколитическими ферментами, с одной стороны, и  $\gamma$ -глутамилцилтрансферазой и оксопролиназой – с другой) в клетках накапливается оксопролин, что является биохимическим маркером нарушения коллагенового обмена [1, 4, 17]. Процессы синтеза–распада основного вещества СТ при этом могут «застревать» на промежуточных этапах фибрillогенеза, образования незрелых форм коллагеновых волокон, иниции-

рующих склерогенное перерождение в сосудах и тканях. Действительно, именно при алкогольном фиброзе и циррозе многие исследователи отмечали относительно слабо выраженную гиперферментемию ГГТ [M. Yamauchi и соавт., 1984; G. Giovanni и соавт., 1989; и др. (цит. по [23])], а некоторые – даже обратную зависимость активности ГГТ от степени тяжести алкогольного поражения печени, т.е. её снижение при прогрессировании фиброза и цирроза [R. Teschke и соавт., 1979 (цит. по [23])].

В аддиктологии – науке о заболеваниях, характеризующихся патологической зависимостью, в частности, зависимостью от ПАВ, только функционально-динамический подход к диагностической интерпретации энзимопатий открывает принципиально новый взгляд на механизм алкоголь-индуцированной гиперферментемии ГГТ, позволяя выделить в структуре этого феномена адаптационную и патогенетическую составляющие.

Дело в том, что алкоголизация (даже эпизодическая) вызывает относительную гистаминемию, по крайней мере, по причинам, подробно перечисленным нами в монографиях [23, 28], в том числе: вследствие прямого эффекта этилового алкоголя как гистаминолибератора и вы свобождения гистамина из депо при алкогольной нагрузке; вследствие тормозящего действия алкоголя на обмен гистамина с участием диаминоксидазы; и вследствие того, что многие алкогольные напитки сами содержат гистамин или его предшественник гистидин и служат источником повышения последних в крови и тканях [34]. Принимая во внимание эти источники и причины повышения гистаминемии, увеличение активности ГГТ в крови при разовом употреблении алкоголя (при т.н. острой алкогольной нагрузке) у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, а также на начальных этапах формирования алкогольной зависимости можно объяснить защитной функцией фермента, направленной на связывание и дезактивацию избыточного гистамина в крови и тканях.

Таким образом можно рассматривать феномен гиперферментемии ГГТ не как признак гепатопатологии, а как защитную, адаптационную реакцию организма на вызываемую алкоголем абсолютную (когда превышаются границы физиологической нормы) или относительную (когда превышается уровень до приема алкоголя) гистаминемию. В случаях систематического употребления алкоголя (злоупотребления) роль нефизиологических концентраций гистамина, как и диспротеинемий, и других метаболических сдвигов в патогенезе алкогольной болезни неоспорима и чрезвычайно обширна – и в формировании «наркоманического гомеостаза»,

## РОЛЬ ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В АДАПТАЦИОГЕНЕЗЕ И ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

поддерживающего циклически обостряющееся патологическое влечение, и в развитии коморбидной отягощенности основного аддиктивного заболевания. Гиперферментемия ГГТ при этом отражает уже не только и не столько адаптационную сущность, но и находит патогенетическое объяснение. Наиболее отчетливо это прослеживается на примере обсуждения роли ГГТ в развитии алкогольного поражения печени (АПП).

При алкоголизме страдают и выделительная, и белоксинтезирующая, и метаболизирующая функции печени. Морфологическим субстратом АПП являются клеточные мембранны, митохондрии, эпителий желчевыводящих протоков и межклеточная соединительная ткань. *Функции ГГТ позволяют предположить включение фермента в различные механизмы АПП* (гиперметаболическое состояние гепатоцитов, холестаз, накопление продуктов ПОЛ и др.). Наиболее интересным в изучаемом вопросе является обсуждение возможной роли ГГТ в патогенезе острых воспалительных реакций и в процессах цирротического перерождения ткани печени.

Как известно, алкоголь подавляет оборот коллагена в печени [Х.Х. Мансуров, Г.К. Мироджов, 1985 (цит. по [23])]. Причем одни авторы считают основной причиной накопления коллагена стимуляцию его синтеза, в частности под действием продуктов распада гибнущих гепатоцитов. По мнению других, за счет увеличения распада коллагена идет накопление фибрill [K. Henley и соавт., 1977; S. Mann и соавт., 1979; H. Orrego и соавт., 1979; A. Arranto и соавт., 1982; S. Kato и соавт., 1985(цит. по [23])]. Так или иначе, под действием алкоголя отмечается накопление промежуточных продуктов синтеза или распада коллагена – фибрill (когда или распад коллагена тормозится, или синтез его стимулируется на стадии образования фибрill), которые активируют процесс аутоиммунного поражения ткани, органа. Какое место занимает ГГТ в этой патогенетической цепи?

Предполагаемое участие системы ГГТ в патогенезе АПП может осуществляться по двум путям. Первый путь – это создание дисбаланса в системе синтеза–распада коллагена, когда вследствие слишком малой (недостаточной) или, наоборот, слишком высокой (индуцированной) активности ГГТ нарушается кинетика этапов синтеза и кatabолизма коллагена; второй – гистаминовый путь – это вазодизрегуляторные расстройства с последующими нарушениями микроциркуляции, обмена и трофики ткани. Понятно, что активность ГГТ в межклеточном пространстве и в клеточной мемbrane должна быть в соответствии, с одной стороны, с актив-

ностью внутриклеточной  $\gamma$ -глутамил-цикло-трансферазы (ГГЦТ), с другой – с активностью внеклеточных пролингидроксилазы, коллагеназ и других пептидаз, расщепляющих коллаген. Как только эти соответствия нарушаются (например, в случае падения активности ГГТ при стрессе или в случае ее увеличения – при индукции алкоголем или другими агентами), начинает активироваться фибрillогенез: в первом случае – в связи с торможением распада коллагена на уровне образования фибрill и высокомолекулярных пептидов, во-втором – в связи с увеличенной поставкой аминокислот и пептидов на построение фибрill. *Накопление же фибрill по любому из этих вариантов при хроническом и некомпенсированном метаболическом дисбалансе может, в свою очередь, запускать иммунные механизмы органопатологии и приводить к системным коллагенозам.*

С учетом индуцируемой гиперферментемии ГГТ при алкогольной зависимости на этапе I–II стадий наиболее вероятна активация синтеза коллагеновых фибрill. При истощении же выполняющей барьерные функции системы ГГТ в терминальных стадиях алкоголизма вероятно торможение кatabолизма коллагена на уровне образования фибрill и аполярных пептидов. При любом из типов энзимопатий ГГТ процессы синтеза–кatabолизма коллагена как бы «застрекают» на этапе образования фибрill и аполярных пептидов, накопление которых инициирует процессы образования промежуточных филаментов, аутоантител, специфических телец Маллори, мукoidное набухание и фибринOIDные отложения в межклеточном соединительно-тканном перикапиллярном пространстве. Сначала эти процессы развиваются в зонах наиболее интенсивной циркуляции и обмена и одновременно наиболее чувствительных к гипоксии – гепатоцитах центрилобулярных зон, затем распространяются к периферии долек, долей печени, постепенно сопровождаясь перерождением и склерозированием всего органа. И, наконец, транспептидазная функция ГГТ может опосредовать нарушения обмена коллагена (изменять соотношение процессов синтеза коллагена и коллагенолиза) путем снижения скорости оборота и уменьшения пула глутатиона в печени. Предполагается, что истощение глутатиона в печени, наступающее при хронической алкогольной интоксикации, может играть патогенетическую роль в ускоренном распаде даже вновь синтезированного коллагена с участием катепсинов [42].

В развитие концепции об адаптационной и патогенетической роли ферментемий системы ГГТ также было показано, что у людей уровень

активности ГГТ сыворотки крови коррелирует с индивидуальной переносимостью нагрузки этиловым алкоголем, и на основании результатов исследования представительных популяционных групп был разработан и предложен в практическое здравоохранение лабораторный способ определения толерантности к алкоголю [23, 25, 27, 28]. При исследовании практически здоровых мужчин-доноров оказалось, что лица с гипоактивностью ГГТ (конституционально или экзогенно обусловленной) плохо переносят нагрузку алкоголем (гиперчувствительны вплоть до интолерантности), у них легко развиваются реакции алкогольной интоксикации по типу гипоталамического синдрома (а по сути – соответствующей гистаминовой интоксикации): покраснение лица, головная боль, тахикардия, колебания (повышение/понижение) артериального давления, подташнивание, рвота и/или абдоминальный дискомфорт.

Гиперактивные по уровню ГГТ в крови индивиды, напротив, проявляют относительную устойчивость к алкогольным нагрузкам. Но при этом ни те, ни другие не защищены от алкоголизма, хотя уже на ранних этапах формирования алкогольной зависимости у обладателей этих противоположных конституциональных особенностей биохимического гомеостаза закладываются дифференцированные основы последу-

ющего прогрессирования соматоневрологических коморбидных осложнений хронической алкогольной болезни.

Также были обоснованы теоретически и подкреплены клиническими наблюдениями зависимость прогредиентности (темпов развития) и злокачественности (коморбидной отягощенности) алкогольной болезни от функциональной полноценности ферментной системы ГГТ: низкий уровень активности предопределял и объяснял высокую чувствительность (низкую толерантность) к алкоголю и повышенную уязвимость органов и систем при алкогольной нагрузке (как однократной, так и систематической интоксикации алкоголем), а высокий – напротив, обуславливал высокую переносимость алкоголя и объяснял отсроченное во времени (замедленно-прогредиентное) алкогольное поражение органов и систем [23, 33].

Подобные закономерности проверены и подтверждены нами и в популяционных исследованиях в регионах Крайнего азиатского Севера (на Чукотке, в Якутии), проведенных с целью изучения: 1) особенностей протекания алкогольной болезни у представителей коренных этносов и пришлого населения и 2) связи этих особенностей с биохимической конституцией. Оказалось, что и чувствительность к алкогольной ситуации (толерантность к алкоголю – как исходная, до



**Рис. 2.** Зависимость типа течения алкогольной болезни от исходного, доболезненного, уровня активности ферментной системы ГГТ. Примечание. Жирной линией представлен высокопрогредиентный тип течения с высоким риском быстрого развития коморбидных осложнений систематической алкоголизации; тонкой – слабопрогредиентный алкоголизм, протекающий через этапы повышения механизмов общей резистентности под влиянием алкоголя как адаптогена и индуктора ГГТ с отсроченным периодом истощения системы ГГТ и развитием тканевой и гемической гистаминемии, обуславливающим характерный спектр коморбидности

## РОЛЬ ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В АДАПТАЦИОГЕНЕЗЕ И ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

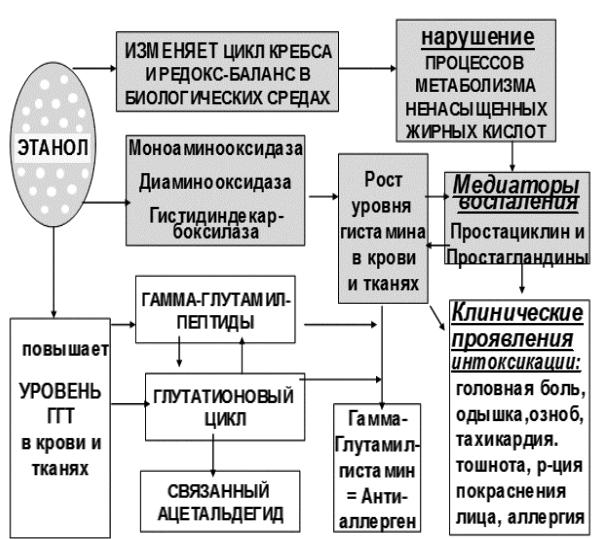


Рис. 3. Пути и механизмы реализации роли гамма-глутамилтрансферазы в метаболических эффектах этилового алкоголя в связи с симптомами посталкогольной интоксикации и органопатологии [28, 29].

**Пояснение к схеме:** схема раскрывает сложные взаимосвязи между элементами биохимических механизмов антагонистических (патогенных, с одной стороны, и адаптационных – с другой) эффектов употребления алкоголя. Механизм защитно-адаптационного характера (с заливкой) реализуется через увеличение активности ГГТ и стимулируемые этой ферментной системой процессы синтеза пептидов-регуляторов, поддержания гомеостаза универсального дезинтоксиканта глутатиона и химической инактивации почками высокотоксичного ацетальдегида. Механизм патогенного действия этилового алкоголя (без заливки) в организме и формирования симптомокомплекса алкогольной интоксикации складывается из: 1) смещения соотношения окисляющих и восстанавливающих эквивалентов (так называемого редокс-баланса); 2) превышения физиологического уровня гистамина в крови и тканях; 3) связывания свободного КоA и нарушения реакций цикла Кребса и метаболизма ненасыщенных жирных кислот; 4) запуска механизма проактиваторов воспаления, которые вторично повышают уровень гистаминемии. Совокупность 1–4 обусловливает развитие симптомокомплекса посталкогольной интоксикации и органопатологии

алкоголизации, так и индуцируемая последующим злоупотреблением алкоголем), и характер протекания болезни (темпы прогрессирования – прогредиентность, характер и степень тяжести развивающейся соматоневрологической патологии) определяются функциональной мощностью и свойствами индуцибельности ГГТ. В связи с этим были прослежены, по крайней мере, два разных типа течения алкоголизма (рис.2) у лиц с конституционально или ситуационно ослабленной или, напротив, мощной системой ГГТ [13, 26, 28, 30, 32]. На рис. 3 представлены механизмы реализации адаптогенных и патогенных эффектов этилового алкоголя с участием индуцибельной ферментной системы ГГТ.

Таким образом, по нашему предположению, ферментная система ГГТ может рассматривать-

ся не просто как участник в «челночных» транспортных процессах и поддержании внутриклеточных и тканевых пулов веществ, но и, в целом, как системный регулятор «региональных трофических контуров» (термин Г.Н. Крыжановского [3]) или ЕФТС [6,7] в соматических органах, мышечных волокнах, глиоцитах, других тканях. В поисках если не прямых доказательств, то дополнительных данных, свидетельствующих в пользу этого, нам потребовалось выйти за пределы наркологической клиники.

### Литература

1. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / Пер. с англ. д.м.н. В.И. Кандрова. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.
2. Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии. – М.: Наука, 1981. – 280 с.
3. Дизрегуляционная патология: руководство для врачей и биологов / Под ред. акад. РАМН Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
4. Ивашик В.Т., Минасян Г.А., Уголов А.М. Теории функциональных блоков и проблемы клинической медицины. – Л.: Наука, 1990. – 330 с.
5. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. О механизмах регуляции функции проницаемости капилляро-соединительнотканых структур // Структура и функция биологических мембран. – М., 1968. – С. 34–36.
6. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клинические аспекты проблемы проницаемости капилляро-соединительнотканых структур // Структура и функция биологических мембран. – М., 1971. – С. 205–215.
7. Казначеев В.П., Субботин М.Я. Этюды к теории общей патологии. – Новосибирск: Наука, 1971. – 230 с.
8. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. – Новосибирск: Наука, 1986. – 121 с.
9. Клинические аспекты полярной медицины / Под ред. В.П. Казначеева. – М.: Медицина. 1986. – 208 с.
10. Коларов Стефан. Ревматизм в детском возрасте. – София: Медицина и физкультура, 1970. – 607 с.
11. Кржечковская В.В., Небольсин В.Е., Желтухина Г.А. и др. Биологическая роль  $\gamma$ -глутамилирования белков аминами // Патогенез. – 2003. – №2. – С. 34–41.
12. Кржечковская В.В. Желтухина Г.А., Небольсин В.Е. и др. Изучение анафилактической активности и механизмов действия  $\gamma$ -L-глутамилгистамина // Патогенез. – 2003. – №2. – С. 67–71.
13. Лиопо А.В., Чернобровкина Т.В. Некоторые метаболические особенности коренного населения Чукотки // Актуальные вопросы патологии внутренних органов: науч.труды Новосибирского мед. института / Под ред. акад. РАМН Ю.П. Никитина. – Новосибирск, 1993. – С. 185–189.
14. Логинов В.А., Чернов Н.Н., Березов Т.Т. Гамма-глутамилтрансфераза: топография, механизмы

- солябилизации, изоформы, диагностическое значение (обзор) // Вопросы медицинской химии. – 1982.– Т. XXVIII, вып. 5. – С. 2–10.
15. Основы коррекции дизадаптивных расстройств у жителей Ханты-Мансийского автономного округа / Под ред. В.И. Хаснулина, В.Д. Вильгельма. – Новосибирск: СО РАМН, 1997. – 202 с.
16. Покалев Г.М. Гистогематический синдром, биологические мембранны в норме и патологии / Тез. докл. симпозиума 2–5 фев. 1972. в Пущино-на-Оке, Моск.обл. – М., 1972. – С. 49–50.
17. Приваленко С.В. Состояние некоторых сторон обмена соединительной ткани и его фармакологическая коррекция при различных клинических формах псориаза: автореф. дис.... к.м.н. – М., 1984. – 17 с.
18. Пятницкая И.Н., Чернобровкина Т.В., Горюшкин И.И. Энзимодиагностические критерии алкоголизма // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – №7.– С. 1051–1053.
19. Хаснulin B.I. Введение в полярную медицину. – Новосибирск: Наука, СО РАМН, 1998. – 337 с.
20. Чернобровкина Т.В. О роли гамма-глутамилтрансферазы в патогенезе алкоголизма // Социально-гигиенические исследования образа жизни и состояния здоровья населения: сборник науч. трудов / Под ред. член-корр. АМН СССР проф. Ю.П. Лисицына. – М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1985. – С. 135–140.
21. Чернобровкина Т.В. Гамма-глутамилтрансфераза. Роль в патогенезе алкоголизма, наркомани и токсикоманий // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Сер. Наркология. – 1989. – Т.3. – С. 1–200.
22. Чернобровкина Т.В. К вопросу о механизмах алкогольного поражения сердечно-сосудистой системы // Алкоголизм и неалкогольные токсикомании / Под ред. проф. И.Н.Пятницкой и к.м.н. Д.Д. Еникевой – М., 1985. – С.127–131.
23. Чернобровкина Т.В. Энзимопатии при алкоголизме. – Киев: Здоровье, 1992. – 312 с.
24. Чернобровкина Т.В. Ферментемии и физиолого-биохимическая адаптация при заболеваниях с химической зависимостью: дис. ... д.м.н. в форме научн. доклада. – М., 1996. – 77 с.
25. Чернобровкина Т.В. Возможные механизмы участия гамма-глутамилтрансферазы в индивидуальной чувствительности к алкоголю и алкоголь-индуцированной патологии // Материалы 4-й Междунар. конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», 13–16 марта, 2006 г. – М.: ГУ НИИ им. Закусова РАМН, 2006. – С. 78–79.
26. 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: материалы региональной научн.-практич. конференции. – Томск: Томский НЦ Институт психического здоровья СО АМН СССР, 1986. – С. 130–134.
27. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М., Алексеев В.Г. Биохимические методы диагностики алкоголизма // Лаб.дело. – 1986. – №9. – С. 523–525.
28. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М. Фундаментальные и медико-социальные аспекты аддиктологии: крат. курс лекций в 2 томах. – Якутск – Москва: Изд-во «ООО Компания «Дани Алмас», 2010 (т.1. – 474 с.) и 2011(т.2). – 524 с.
29. 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: Плеяда, 2010. – 148 с.
30. Чернобровкина Т.В., Лиопо А.В., Кершенгольц Б.М., Аркавый 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: материалы 1-й науч.-практич. конференции (Архангельск, 29–30 мая 1992 г.). – Архангельск, 1992. – С. 90–96.
31. Braun J.P., Siest G., Rico A.G. Uses of  $\gamma$ -Glutamyltransferase in Experimental toxicology // Advances in veterinary science and comparative, vol.31. – Orlando e.a., 1987. – P. 151–172
32. Chernobrovkina T.V., Astachova T.I., Arkavy I.V. Alcohol consumption and risk factors of the ischemic heart disease in chukchee Inhabitans. Clinical, biochemical and population analysis // 8-th Intern. Congr. on circumpolar health in the North Community Health: problems and solutions. –Wighthors. Canada, May 20–25, 1990; Poster Abstr., 1990. – P.91.
33. Chernobrovkina T.V., Arkavy I.V. GGT-system regulation of the alcohol consumption is the one of the possible molecular mechanisms of alcoholism development // 15-th Int. Congr. of Biochemistry. – Jerusalem, Israel, August 4–8, 1991; Abstr., 1991. – P.84.
34. Granerus G., Svensson S.E., Wetterqvist H. Histamine in Alcoholic drinks // Lancet. – 1969. – V. 1. – P.1320.
35. 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.
36. Kera Y., Komura S., Kiriyma 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.
37. Konishi Y., Kakimoto Y. Formation of  $\gamma$ -Glutamylhistamine from histamine in rat brain // J. of Neurochem. –1976. – V. 27, №6.– P. 1461–1463.
38. Kristenson H., Trell E., Fex G., Hood B. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase: statistical distribution in a middle-age male population and evaluation of Alcohol habits in individuals with elevated levels // Preventive medicine.– 1985. – V. 9, №1.– P.108–119.

## МЕХАНИЗМЫ ЗИМНЕЙ СПЯЧКИ И ХОЛОДОУСТОЙЧИВОСТИ ЗИМОСПЯЩИХ БЕЛИЧЬИХ ЯКУТИИ

39. Reyes E. Rat brain  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase: effect of alcohol // Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol. – 1978. – V. 21, №1. – P.145–148.
40. Reyes E., William R., Miller W. Serum  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase as a diagnostic aid in problem drinkers // Addict Behav. – 1980. – V. 5, №1. – P. 59–65.
41. 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.

42. Vali Pasha K., Vijayan E. Glutathion and gamma-glutamyltranspeptidase in the adult female rat brain after intraventricular injection of somatostatin // Biochem. Int. – 1990. – V.21, №2. – P.209–217.

43. Yoshinori I., Masahiro N., Rioso O., Kiyomi S. Changes in histamine metabolism in the mouse hypothalamus induced by acute administration of ethanol // J. Neurochem. – 1985. – V. 45, №6. – P. 1880–1885.

Поступила в редакцию 29.01.2015

УДК 577.57.017.32

## Механизмы зимней спячки и холодоустойчивости зимоспящих беличьих Якутии

А.И. Ануфриев

Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г. Якутск

Приведены материалы изучения механизмов зимней спячки беличьих Якутии в условиях естественного температурного фона. Рассмотрены три момента: ритмика зимней спячки и механизмы ее формирования; интенсивность метаболизма и механизмы ее регуляции; зимняя спячка беличьих Якутии с температурой тела ниже 0°С. У зимоспящих беличьих Якутии зимняя спячка состоит из сменяющих друг друга интервалов нормо- и гипотермии. В отличие от сородичей, обитающих в более теплом климате, период спячки продолжительнее, а максимальная длительность оцепенений выше. В состоянии гипотермии у бурундука обмен веществ снижается в 80–100 раз, у сусликов в 100–130, у сурка в 30–50 раз. Присутствует температурная зависимость метаболизма. У черношапочного сурка и двух видов сусликов минимальный уровень метаболизма в диапазоне околонулевых температур, у бурундука несколько выше. Черношапочный сурок, длиннохвостый и арктический суслики способны находиться в спячке с температурой тела ниже нуля, суслики – до –2°С, сурок – до –1°С.

Ключевые слова: зимняя спячка, суслики, сурки, бурундуки, терморегуляция, температура тела, ритмы спячки.

*The report presents a study of hibernation mechanisms in Sciuridae family in Yakutia in conditions of the natural temperature. The next three points are considered: the rhythm of winter hibernation and mechanisms of its forming; the intensity of metabolism and mechanisms of its regulation; winter hibernation of Sciuridae in Yakutia with body temperature below zero degrees Celsius. A winter hibernation of winter-hibernating Sciuridae of Yakutian consists of successive intervals of normothermia and hypothermia. Unlike the relative species living in warmer climate they have longer hibernating period and longer maximum length of the stupor duration. In a state of hypothermia, metabolism is reduced in 80-100 times in chipmunks, 100 - 130 times in gophers and 30-50 times in marmot. The temperature dependence of metabolism is present. The black-capped marmot and two gopher species have minimum metabolism level in the range of near zero temperatures. The chipmunk has it slightly higher. Black-capped marmot, Long-tailed and Arctic ground squirrels are capable to be in hibernation with a body temperature below zero, the ground squirrels - to 2 below zero and Black-capped marmot to 1 below zero degrees Celsius.*

Key words: hibernation, gophers, groundhogs, chipmunks, thermal control, body temperature, hibernation rhythms.

В начале 80-х годов прошлого века в ИБПК СО РАН по инициативе д.б.н., проф. Н.Г. Со-

АНУФРИЕВ Андрей Иванович – д.б.н., г.н.с. ИБПК СО РАН, anufry@ibpc.ysn.ru

ломонова были организованы работы по изучению механизмов зимней спячки зимоспящих беличьих, обитающих в Якутии. К моменту начала исследований уже был накоплен определенный фактический материал об экологии и фи-