

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

Т.В. Чернобровкина<sup>\*</sup>, Б.М. Кершенгольц<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>ИПК Федерального медико-биологического агентства России», Наркологический диспансер № 4 (Филиал № 4) ГБУЗ «Московский НИЦ наркологии» ДЗ Москвы, г. Москва

<sup>\*\*</sup>Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г.Якутск

*В концептуальной статье 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 адаптивной сущности ферментемий 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 у взрослых, включая иммунодефицитные состояния, метаболический синдром, синдром полигландулярной недостаточности и другие проявления патоморфоза системной патологии (коллагенозов). Намечаются подходы к разработке методов профилактики вышеуказанных нарушений реактивности и заболеваний организма и эффективных средств немедикаментозной терапии, включая энзимотерапию, физио- и рефлексотерапию.*

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

*Possible role of gamma-glutamyltransferase (GGT) in individual sensibility to alcohol and alcohol-induced pathology as such as mechanisms of GGT-enzyme system in organism resistances regulation including allergic sensitiveness and some forms of collagen's diseases development are discussed. This supposition 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 facilitation its 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 be able to regulate the collagen metabolic state and diseases of connective tissue. 4. GGT may be included in 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 molecular base of anti-allergic efficiency of GGT. 5. 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 (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. 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.

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

Системный анализ ранее известной информации о полифункциональности и широкой представленности ферментной системы ГГТ в организме наряду с постепенно накапливаемыми данными собственных практических наблюдений позволяют дополнять и развивать положение об участии ГГТ в защитных реакциях организма, с одной стороны, и в патогенезе разнообразной органопатологии – с другой. Более того, на примере установленных относительно специфических характеристик поведения этой конкретной ферментной системы при систематической интоксикации алкоголем и другими психоактивными веществами (ПАВ), а также при стрессовых экологических и геофизических нагрузках [29–32] обозначаются перспективные вехи широкого прикладного значения энзимопатий, в целом, в общей нормальной физиологии и молекулярной патологии, биохимической диагностике, клинической фармакологии, наркологии и токсикологии и даже в областях медицинской географии и антропоэкологии.

Для общей физиологии и патологии данные о ферментах ГГТ представляют интерес в отношении ряда обменных нарушений и нозологий класса системной патологии (*коллагеновых болезней*), характеризующихся общими патогенетическими механизмами – диспротеинемиями, нарушением проницаемости сосудов и плазматических мембран, аллергическим, аутокоидным компонентами. Эти расстройства и заболевания могут быть обусловлены факторами врожденной или приобретенной природы (например, возникающими при интоксикациях, физическом и психическом переутомлении, обезвоживании, в структуре синдромов посттравматического, полярного напряжения и при других неблагоприятных и стрессогенных для организма условиях среды) [1, 12–14, 20, 24, 26, 27, 40]. Следующие аргументы говорят в пользу заинтересованного участия системы ГГТ в этих состояниях и процессах.

Во-первых, сам факт обнаружения ГГТ в лимфоцитах Т- и В-класса и перераспределения удельного содержания электрофоретически разделяемых фракций ГГТ (изоферментов) в этих субпопуляциях лимфоцитов при различных онкологических заболеваниях, а также возможность пребывания ГГТ в сиализированной и десиализированной формах [28], в дополнение к доказанному участию фермента в реакциях глутамилирования гистамина, путресцина, кадаверина и других биологически активных и токсических эндогенных субстанций [42], указывают на то, что система ГГТ неким образом включена в молекулярные основы аутоиммунных заболеваний, в механизмы биологической защиты,

клеточного и гуморального иммунитета. Способность ГГТ связываться с лизином, изменяющиеся профили распределения ГГТ в Т- и В-лимфоцитах указывают на возможность прямого участия ферментной системы ГГТ или опосредующей её роли в процессах узнавания и/или связывания образующихся эндогенно аутоантигенов и в развитии реакций аутокоидного воспаления при различных формах системной патологии (коллагенозов): дермальной (волчаночном синдроме), сосудистой (аутоиммунные перикардиты, миокардиты и т.п.), суставной (аутоиммунные ревматические артриты), паренхиматозной органной (аутоиммунные панкреатиты, тиреоидиты), а также метаболической форме (т.н. метаболический синдром, образование стрий без ожирения и т.д.) и форме гипоталамического синдрома пубертатного периода [1, 3, 16, 17, 20, 22–24, 26, 44 и др.].

Во-вторых, примечательны клинико-экспериментальные факты, демонстрирующие неспособность сыворотки крови аллергиков (больных астмой, мигренозными атаками, крапивницей, ревматизмом) инактивировать гистамин, и резкое снижение гистаминопектического индекса у таких больных, как и уровня «естественного антигистамина» – лизоцима [6]. Несмотря на то, что природа связывающих гистамин соединений с участием самых разных типов связей может быть разнообразной, еще давно гипотетически допускалось, что гликопротеид ГГТ также может представлять собой «естественный антигистамин» и обуславливать вклад в гистаминопектический индекс крови, наряду с лизоцимом, а, возможно, и отождествлять собой гистаминопексию [7, 28, 29, 42]. Эта наша гипотеза была встречена с интересом в медицинской и научной аудитории, но лишь в последние 17 лет в работах патофизиологов в содружестве с химиками были приведены прямые доказательства антиаллергенных свойств  $\gamma$ -глутамил гистамина [18, 19], что является прямым подтверждением справедливости наших предположений о роли ГГТ в гистаминообезвреживающей функции крови и тканей [29, 30, 32].

В-третьих, ряд косвенных свидетельств в пользу обсуждаемой гипотезы был получен нами при обращении в клиники кожных болезней, ревматизма и в отделение системных заболеваний московской Морозовской детской клинической больницы. Так, оказалось, что у половины из 24 детей с острыми аллергическими реакциями (отек Квинке, крапивница) активность ГГТ сыворотки крови была резко снижена (вплоть до отсутствия при определении микромодификацией метода Шаша (*Szasz G.*) [43]) по сравнению с границами возрастной нормы. У

взрослых больных в период обострения заболеваний с аллергическим компонентом (при бронхиальной астме, у страдающих ревматоидным артритом) активность ГГТ крови была ниже справочных норм или не определялась стандартными методами.

Кроме того, при обследовании клинико-анамнестическими и клинико-лабораторными методами ограниченных популяций мужчин и женщин (в т.ч. некоторых профессиональных контингентов: 142 женщин-работниц птицефабрики в Новосибирской области, 214 студенток текстильного колледжа в г. Иваново, 14 мужчин-сотрудников химвиазии) оказалось, что среди практически здоровых взрослых людей, имеющих конституционально или ситуационно обусловленную гипоактивность ГГТ, высока частота встречаемости: а) повышенной чувствительности к укусам кровососущих насекомых (комаров, оводов, клопов) с развитием длительной и выраженной местной кожной реакции, иногда сравнимой с аллергической реакцией, (отек, зуд, воспаление), а у некоторых и ряда общих расстройств в виде гипертермии, нарушения сна; б) склонности к аллергическим реакциям на низкие температуры (плохая переносимость климатического холода) и на некоторые пищевые продукты; в) сниженной толерантности к алкоголю (особенно при употреблении относительно небольших доз крепких алкогольных напитков), характеризующейся часто встречающимся быстрым наступлением опьянения с симптомами покраснения лица, тахикардией, отставленной постинтоксикационной реакцией в виде повышения артериального давления (АД), приступов тошноты, тахикардии, абдоминального дискомфорта (совокупности признаков, напоминающей симптомокомплекс гистаминовой интоксикации или гипоталамический синдром).

Параллельно накапливались клинические данные и теоретические основания в пользу связи гипоферментемии ГГТ крови с повышенной аллергической готовностью у больных с системными заболеваниями дермы (кожными болезнями) [5, 33]. Так, из 126 обследованных активность ГГТ в крови выявила неоднозначную (гипо-, гипер- и нормо-) реакцию. Например, до лечения она была резко снижена в совокупности у 19% обследованных, включая 11 больных с псориазом, 5 – с экземой, 3 – со склеродермией, 6 – с нейродермитом. У других больных (всего 10,3%), напротив, ГГТ была резко повышена по сравнению с нормой (3 больных с экземой, 4 – с диффузным нейродермитом, 3 – с псориазом и 3 – с другими формами кожных заболеваний). Несмотря на значитель-

ную вариабельность ГГТ крови у больных системной дермальной патологией, были обнаружены высокая степень согласованности гиперферментемии ГГТ с повышенной активностью ферментов печеночного спектра (АСТ, АЛТ, ЩФ и ЛДГ-5) и четкая отрицательная корреляция ( $r = -0,56$ ) между пониженной активностью ГГТ и высокой чувствительностью к пробе с гистамином (с клиническими проявлениями аллергизации). При этом наиболее эффективной в динамике повышения (нормализации) ГГТ сыворотки крови оказалась противогистаминовая терапия, что позволило нам предложить использование показателя активности ГГТ в качестве биологического маркера аллергической готовности организма и для дифференцирования этиопатогенеза кожных заболеваний с аллергическим компонентом от таковых другого происхождения.

В-четвертых, продолжается накопление наших собственных наблюдений, подтверждающих значение сниженной активности ГГТ крови как предиктора и маркера нарушения общей резистентности не только у пациентов со сформированными болезнями зависимости, но и у лиц детско-подросткового возраста с аддитивными поведенческими расстройствами, экспериментирующих с алкоголем и наркотиками, приобщающихся к употреблению ПАВ, многие из которых способны вызывать изменения и дефицитные состояния ферментной системы ГГТ крови. Это особенно ярко выражено на клинических примерах употребления каннабиноидов, энергетических напитков, а также курительных смесей (спайсов).

Так, в серии клинико-физиологических и клинико-биохимических исследований, проведенных у 11 взрослых мужчин (возраст  $28,3 \pm 9,7$  лет), больных хроническим гашишизмом (длительность заболевания не менее 2,5 лет), изучалось состояние неспецифической адаптивной реакции (НАР), определяемой методом Л.Х. Гаркави с соавт (в модификации Б.М. Кершенгольца) [8,31,32] по лейкоцитарной формуле в мазках, приготовленных из капиллярной крови, наряду с оценкой уровня аллергической готовности (по относительной чувствительности к внутрикожной гистаминовой пробе). Показано, что хроническое употребление гашиша приводит к повышенной аллергической готовности организма, сопровождающейся ускорением начала развития и обострением реакции на гистаминовую пробу (по сравнению с таковыми параметрами для контрольной группы здоровых лиц, не злоупотреблявших алкоголем и гашишем) [(дипломная работа Эльжироковой Э., 1989), 29,37,38]. Это выражалось в достоверном

увеличении площади и скорости развития отека кожи (появления папулы) с тенденцией замедления его рассасывания (инволюции папулы) и уменьшения эритемы по сравнению с реакцией у практически здоровых лиц. Более того, в группе больных была обнаружена высокая степень положительной корреляции между активностью ГГТ крови и интенсивностью развития гистаминового отека кожи в первые 5 мин ( $r = +0,851$ ;  $P \leq 0,001$ ) и несколько меньшая корреляция уровня ГГТ ( $r = +0,655$ ;  $P \leq 0,05$ ) с площадью папулы, измеренной через 20 мин после в/к инъекции гистамина. Кроме того, у больных, систематически употреблявших гашиш, наблюдалась отчетливая тенденция к смещению состояния НАР в область неустойчивых состояний, «переактивации» и/или к стрессу, в то время как практически здоровые доноры находились преимущественно в устойчивых позитивных состояниях НАР. Нами также впервые были зарегистрированы клинико-биохимические признаки нарушения фильтрационной способности почек у систематических потребителей препаратов конопли (как среди взрослых, так и подростков группы риска), что предполагало, учитывая дополнительные результаты ультразвукового метода исследования, развитие тубулоинтерстициальной нефропатии (ТИН) [11, 25, 29, 30, 35, 37, 38].

Более того, у детей и подростков из групп риска, амбулаторно наблюдаемых нами в профилактических отделениях наркодиспансера, как оказалось, конституционально сниженная функциональность ГГТ-системы опосредует целый спектр донозологических форм висцеральных расстройств (нарушений морфофункциональной целостности поджелудочной железы, щитовидной железы), отклонений нервной и гормональной регуляции. Это указывает на то, что стрессы химического и/или психического характера, вызванные внешними воздействиями, или нарушения эндоэкологии вследствие употребления экзогенных веществ, включая наркотики, ПАВ стимулирующего спектра действия, адаптогены или легальные энергетические напитки (содержащие стимулирующие растительные добавки), могут через снижение активности ГГТ запускать каскад взаимосвязанных биохимических нарушений и объяснять развитие синдрома полигландулярной недостаточности [36, 41] (рис. 1).

Результаты клинико-лабораторных исследований 33 молодых (10 – 18 лет) потребителей курительных смесей (спайсов) также показали, что у большинства подростков (21 чел., 63,2%) выражены объективные

признаки нарушения морфофункционального состояния поджелудочной железы, свидетельствующие о её гипофункции, судя по снижению (относительно нормы) в крови активности общей и панкреатической амилаз. Выявление такого состояния, безусловно, требует дополнительного обследования у специалистов (терапевта, эндокринолога) и в случаях подтверждения принятия безотлагательных профилактических/лечебных мер, поскольку не исключен риск развития преддиабетического статуса, особенно у лиц с семейным анамнезом, отягощенным по диабету [39]. Кроме неблагополучия со стороны поджелудочной железы, у 25 чел. (75%) по клинико-биохимическим критериям выявлено нарушение функционального состояния миокарда в виде гипер- (у 56%) или гипоэнергообеспеченности (19%) при соответствующих сдвигах в крови активности креатинфосфокиназы и уровня калия. Электрокардиографически при этом подтверждались признаки перенапряжения или, наоборот, недостаточности миокарда функционального характера. У всех 33 исследованных подростков была выявлена гиперурикемия (уровень мочевой кислоты UA в крови 14 чел. значительно перекрывал верхнюю границу нормы 7,0 мг%).

Как известно, в наркологии этот признак является чувствительным маркером чрезмерного употребления алкоголя (в составе энергетиков или наряду с курением «спайсов»), а также служит показателем нарушения пуринового обмена. Отмеченное у  $\approx 50\%$  обследованных одновременно с гиперурикемией повышение уровня креатинина (Crea) в крови свидетельствовало



**Рис. 1** Функциональные пути возможного участия системы ГГТ в метаболическом синдроме при стрессах у взрослых и в пубертатном периоде у подростков групп риска, имеющих конституционально низкую активность (ригидную форму) ГГТ или обусловленную употреблением психоактивных веществ гипоферментемией ГГТ

либо о возможном нарушении фильтрационной способности почек, с одной стороны, либо о формирующейся химической зависимости – с другой, либо об одновременно протекающих состояниях, что предстояло дифференцировать. Так, если наряду с увеличением в крови уровней Среа и UA обнаруживаются эритроциты в моче (а нередко и протеинурия, и даже глюкозурия), то это позволяет предполагать возможное развитие у подростков при злоупотреблении спайсами, содержащими синтетические каннабими-метики, раннего и избирательного (!) поражения почек – ТИН, подобно установленному нами ранее факту у злоупотребляющих препаратами конопли взрослых [30,35,37,38].

Специалисты нефрологи указывают на серьезную угрозу здоровью скрыто протекающих форм ТИН и подчеркивают, что механизмы лекарственно-индуцированной ТИН слабо изучены и само заболевание плохо распознается врачами на ранних этапах [11, 25, 35], а лабораторно выявляется лишь по неспецифическим признакам азотемии и следов гематурии. Нераспознанное заболевание ТИН угрожает развитием ранней злокачественной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. При дополнительном обследовании методом УЗИ ранее Л.Г.Карамышевой у юных потребителей препаратов конопли отмечен феномен рефлюкса – нарушения оттока мочи из собирательной чашечно-лоханочной системы, предполагаемыми механизмами чего могут быть: а) миолиз гладкомышечных волокон; б) повреждение ретикуло-эндотелиальной системы в лоханках и чашечках; в) деструктивные изменения в интерстиции паренхимы [35]. Следует отметить, что именно эти патогенетические механизмы вполне реальны и в связи с рассматриваемой концепцией участия ферментной системы ГГТ в структурно-регуляторной функции соединительной ткани. Действительно, распространенным (у 81% обследованных потребителей спайсов) и грозным нарушением биохимического гомеостаза является обнаруженное снижение уровня общей резистентности организма, судя по значительному падению в крови активности ГГТ. Наиболее вероятным механизмом этого феномена является мощный химический стресс (предположительно – вследствие катехоламинергического истощения, вызываемого стимуляторами типа синтетических амфетаминов или растительного эфедрина, а также содержащимися в экзотических травах, составляющих основу спайсов или входящих в состав энергетиков: матэ, аралии, кофе, родиолы розовой и др.). Эффекты подобных смесей не только в детско-подростковом периоде, но и у взрослых обу-

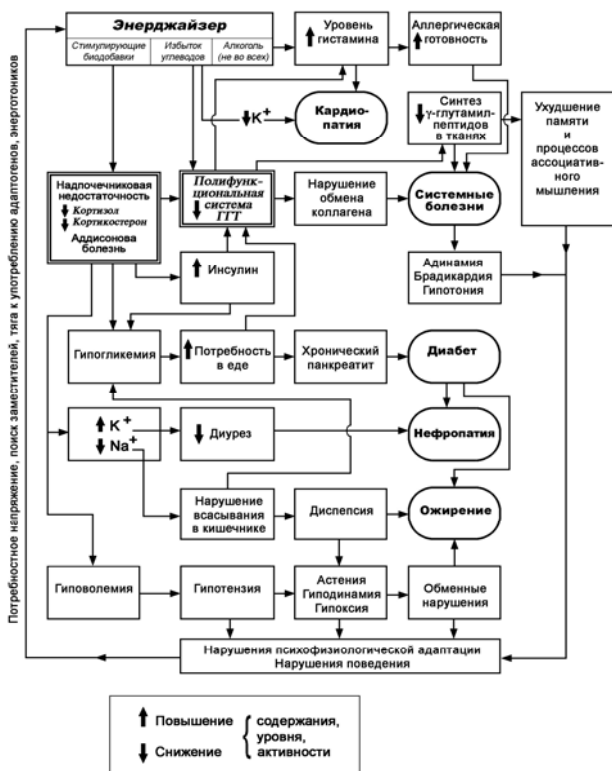
словливают повышенную аллергическую готовность и уязвимость к патогенным факторам среды [29,30 и др]. Учитывая полифункциональность ферментной системы ГГТ и часто наблюдаемое снижение ее общей активности в крови под действием спайсов, можно объяснить нарушения регуляторно-метаболического равновесия при систематической интоксикации спайсами по комплексному механизму сочетанной амфетаминовой и каннабиноидной [37–39] токсичности (см. рис. 1).

Известно, что амфетамины, которые могут наноситься производителями микстных форм наркотиков на травяную основу спайсов, относят к эйфорiantам, благодаря чему они пользуются широкой популярностью немедицинского потребления, что вызывает зависимость и серьезные медико-социальные последствия в современном обществе. Нейротоксические эффекты наблюдаются даже при однократном употреблении, а дозы 70–120 мг для человека могут приводить к нейродегенеративным поражениям с фатальным исходом [2].

Развитие классического синдрома полиглан-дулярной недостаточности [41] в современной трактовке соответствует картине описанного Ю.И.Строевым, Л.П.Чуриловым и другими исследователями [3, 4, 15, 21–23, 40] – раннего метаболического синдрома, эндокринно-обменного системного заболевания пубертатного периода с характерными для него инсулино-резистентностью и множественными проявлениями дисплазии соединительной ткани (включая стрии без ожирения) и эндокринопатии. Развитие подобного механизма полиорганной нарушений мы предположили и описали также при анализе результатов изучения медико-биологических последствий злоупотребления энергетическими напитками [35], запускаемых снижением в крови и тканях активности полифункциональной ферментной системы ГГТ (рис.2).

Можно думать, что вышеприведенные нарушения биохимического гомеостаза, включающие кроме классических диагностических маркеров патологии печени, почек, поджелудочной железы и миокарда, признак гипоактивности ГГТ, представляют собой принципиально новый и важный для ранней диагностики и профилактики общий механизм молекулярных поломок и развития органопатологии, который реализуется при стрессах любой природы – психической, физической и химической, приводящих к гипоактивности ГГТ. Следует также отметить вероятность развития синдромального комплекса расстройств, представленного на рис. 1 и 2, и на





**Рис. 2.** Возможные пути и механизмы формирования полиорганных расстройств и заболеваний при индуцированных злоупотреблением энергетическими напитками истощении и функциональной недостаточности надпочечников и ферментной системы  $\gamma$ -глутамилтрансферазы [33, т. 1, с. 438]

конституциональной почве, т.е. при врожденной сниженной активности (или ригидности) ГГТ-системы, и при подавленном стрессами уровне ферментной активности, функционально тесно сопряженного с гормональной (надпочечниковой) и клеточно-тканевой (капиллярно-соединительнотканной) регуляторными системами [12,13, 29]. Этот факт не может не настаивать по двум причинам.

Во-первых, нами обнаружено дифференцированное распределение конституционального типа ГГТ крови у потомков родителей-алкоголиков: с аномально высокой и аномально низкой активностью ГГТ крови и, следовательно, с полярно противоположной конституциональной характеристикой уровня общей резистентности организма и ГГТ-опосредованной толерантности к алкоголю. Результаты обследования 406 подростков группы риска выявили у 52 (12,8%) из них сниженную активность ГГТ в крови (менее 5,0 Ед/л при норме от 5,0 до 28,0 Ед/л), что предполагает вероятный вклад родительского алкоголизма в формирование «дефектной» биохимической конституции – гипоферментемии ГГТ – у детей [29, 34]. Энзиматическую недос-

таточность полифункциональной системы ГГТ можно рассматривать как биологический предиктор, предрасполагающий к сниженной общей сопротивляемости, повышенной аллергической готовности и раннему развитию множественных патологий. Более прицельные исследования позволили бы уточнить, относится ли, и в какой степени, подобная энзиматическая недостаточность к биологической составляющей алкогольного синдрома плода. Увеличение в подрастающих поколениях субпопуляций с подобными конституциональными дисгомеостазиями [9,34] увеличивает риск их генетического распространения в геометрической прогрессии, что, однако, относится уже к проблемам экологии социума и проблемам депопуляции.

Во-вторых, при сравнении результатов проведенного с интервалом в 15 лет клинико-биохимического обследования двух больших по объему групп (347 чел. в 2007 – 2011 гг. и 461 чел. в 1995 – 1996 гг.) из когорты детей, рожденных в семьях родителей-алкоголиков, сходных по возрасту и психофизиологическому статусу, обнаружилась более высокая частота случаев соматической патологии (расстройств и заболеваний печени, почек, поджелудочной железы и миокарда) у представителей более современного поколения. Этот феномен, который мы назвали феноменом «накопления соматического неблагополучия в поколениях», не только может отражать формирование на психофизиологическом уровне «шлейфа» антропогенных эффектов алкоголя и ПАВ в подростковом за 15 лет поколении, но и, по-видимому, обуславливать вклад негативного груза родительского алкоголизма в демографию, в целом [10, 31, 33, 35, 37], что, конечно, еще нуждается в детальной фактической проверке и математической обработке и оценке нанесенного и прогнозируемого ущерба поколениям.

Как видно из схем на рис. 1 и 2, патогенетическая цепочка участия ГГТ в механизмах органопатологии и развития таких осложнений, как кардиопатология, диабет и ожирение при алкоголизме, наркоманиях и токсикоманиях, представлена рядом гуморальных и гормональных звеньев. В этом комплексе необходимо оценивать состояние обмена кортизола (уровня кортизолизма как показателя гипо- или гиперфункции надпочечников) для прогнозирования не только исходной индивидуальной толерантности к алкоголю и другим ПАВ, но и в плане возможного развития коморбидных осложнений алкоголизма, становления темпов его прогрессивности и злокачественности и, что особенно важно, использовать конкретные объективные

данные для подбора индивидуализированной фармакотерапии.

У лиц, употребляющих стимулирующие адаптогены, включая энергетики и препараты для бодибилдинга (ускоренного наращивания мышечной массы), подобные состояния должны быть распознаны (идентифицированы), объективно диагностированы и своевременно метаболически и/или психотерапевтически откорректированы, что определяет стержневую суть медико-биологических мероприятий в профилактических программах здравоохранения. Невыявление или несвоевременное выявление синдромов энзиматической недостаточности и метаболического неблагополучия подвергает носителей этих скрытых «дизрегуляторных состояний», по Г.Н. Крыжановскому [9], риску развития системной патологии (артериальной гипертензии, миокардиопатии, эндокринопатии, миопатии, аллергенопозитивных реакций и т.п.) в раннем молодом и трудоспособном возрасте, что в целом нарушает здоровье населения и подрывает обороноспособность и экономику государства.

### Заключение

Обзор данных литературы и собственных многолетних исследований показывает, что ферментная система  $\gamma$ -глутамилтрансфераза не только структурно включена в региональные молекулярно-клеточные комплексы практически всех органов и тканей, но и функционально сопряжена с состоянием нервной, иммунной и гормональной регуляторных систем организма. Изучение этих связей на примере симптомов и синдромов при болезнях химической зависимости, заболеваниях с аллергическим компонентом по-новому раскрывает тонкие молекулярные механизмы общей и частной патологии с позиций системогенеза и адапциогенеза. Изучение поведения ГГТ при действии неинфекционных факторов внешней среды (стрессогенных нагрузок химической, физической и психической природы) на примере алкоголизма, наркоманий, физического переутомления, аллергических заболеваний закладывает фундаментальные основы новых подходов в изыскании средств профилактики и лечения актуальной для всех возрастных групп системной патологии – коллагенозов, объединяющих большую группу заболеваний, связанных со структурно-функциональной дезорганизацией соединительной ткани и/или аллергическим и аутоиммунным компонентами, в их различных формах – суставной, дермальной, паренхиматозной, глиальной и др.

### Литература

1. *Аллергические, коллагеновые и аутоиммунные заболевания // Диспротеинемии / Пер. с болг. (авт. коллектив: Вапцаров И. Иомтов М., Савов С., Дюкмеджиев И., Эшкенази М.). – София: Медицина и физкультура, 1978. – С. 285–295.*
2. *Андряжанова Л.М., Ойя С.С., Сарансаари Р., Раевский К.С. Специфические и неспецифические механизмы нейронального повреждения мозга в развитии феномена амфетаминовой нейротоксичности // Патогенез. – 2004. – Т.2, №1. – С. 38–45.*
3. *Бегларян А.Г., Потекаева М.А. Морфология кожно-мышечных и висцеральных поражений при системной красной волчанке // Коллагеновые болезни и ревматизм: труды I МОЛГМИ.– Т. XIII / Под ред. Е.М. Тареева. – М., 1962. – С. 45–68.*
4. *Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Чубкин И.В. Метаболический синдром у девушек в период полового созревания // Эфферентная терапия. – 2007. –Т.13, №1. – С.4–6.*
5. *Бутов Ю.С., Чернобровкина Т.В., Головин С.Н. Некоторые биохимические показатели сыворотки крови у больных экземой, атопическим дерматитом, псориазом, эритематозом и склеродермией // Материалы XVIII науч.-практ. конф. дерматовенерологов Астраханской области. – Астрахань, 1990. – С. 49–51.*
6. *Вайсфельд И.Л. Обмен гистамина в организме человека и животных // Биогенные амины: труды I ММИ. – Т. LI / Под ред. В.В. Меньшикова. – М., 1967.– С. 320–348.*
7. *Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии. – М.: Наука, 1981. – 280 с.*
8. *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.*
9. *Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов / Под ред. академика РАМН Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.*
10. *Ибрагимова М.В., Чернобровкина Т.В., Сатторов Р.С. О состоянии здоровья подростков и юношей допризывного возраста по данным профилактического наблюдения в наркологическом диспансере // Довженковские чтения: «Аддиктивный статус в норме и патологии (диагностические, терапевтические и прогностические аспекты: материалы XII Укр.науч.-практ. конф. с международ. участием. – Харьков: Пляда, 2011. – С. 110–121.*
11. *Интерстициальный нефрит / Клиническая нефрология. – Т. 2/ Под ред. Е.М. Тареева. – М.: Медицина, 1983. – С. 259–262.*
12. *Казначеев В.П., Субботин М.Я. Этюды к теории общей патологии. – Новосибирск: Наука, 1971. – 230 с.*
13. *Казначеев В.П., Казначеев С. В. Адаптация и конституция человека. – Новосибирск: Наука, 1986. – 121 с.*
14. *Клинические аспекты полярной медицины / Под ред. В.П. Казначеева. – М.: Медицина. 1986. – 208 с.*
15. *Коваренко М.А., Руяткина Л.А. Размышления на тему дебюта метаболического синдрома у детей, страдающих ожирением с розовыми стриями // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1 (47). – С. 22–26.*

16. Коларов Стефан. Ревматизм в детском возрасте. – София: Медицина и физкультура, 1970. – 607 с.
17. Коллагеновые болезни и ревматизм: труды I МОЛГМИ. – Т. XIII / Под ред. Е.М. Тареева. – М., 1962. – 289 с.
18. Кржечковская В.В., Небольсин В.Е., Желтухина Г.А. и др. Биологическая роль  $\gamma$ -глутамилирования белков аминами // Патогенез. – 2003. – №2. – С. 34–41.
19. 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.
20. Подымов В.К. Красная волчанка. Общая схема патогенеза и принципы патогенетической терапии. – Ереван: Айастан, 1981. – 168 с.
21. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. – СПб.: ЭлБи-СПб., 2003. – 216 с.
22. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Дисплазия соединительной ткани и эндокринная регуляция // Дисплазии соединительной ткани / Под ред. Т.И. Кадуриной, Н.Б. Горбуновой. – СПб.: ЭлБи-СПб., 2009. – С. 493–517.
23. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Агапов М.М. и др. Клиническая патофизиология раннего метаболического синдрома: патогенетическая роль юношеского диспитуитаризма, дисплазий соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 3. – С. 3–15.
24. Тареев Е.М. Малые признаки коллагенозов // Коллагеновые болезни и ревматизм: труды I МОЛГМИ. – Т. XIII. / Под ред. Е.М. Тареева. – М., 1962 – С.39–44.
25. Тареева И.Е. Тубулоинтерстициальные нефропатии // Рус.мед.журн. – 1998. – Т.6, №1(61). – С. 22–26.
26. Траянова Т.Г. Псориатический артрит – вариант ревматоидного артрита // Коллагеновые болезни и ревматизм: труды I МОЛГМИ. – Т. XIII / Под ред. Е.М. Тареева. – М., 1962. – С. 131–137.
27. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. – Новосибирск: Наука, 1998. – 337 с.
28. Чернобровкина Т.В. Гамма-глутамилтрансфераза. Роль в патогенезе алкоголизма, наркоманий и токсикоманий // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Наркология. – 1989. – Т.3. – С. 1–200.
29. Чернобровкина Т.В. Энзимопатии при алкоголизме. – Киев: Здоровье, 1992. – 312 с.
30. 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.
31. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М., Алексеев В.Г. Биохимические методы диагностики алкоголизма // Лаб.дело. – 1986. – №9. – С. 523–525.
32. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М. Фундаментальные и медико-социальные аспекты аддиктологии (крат. курс лекций в 2-х томах). – Якутск; Москва: Изд-во «ООО Компания «Дани АлмаС», 2010 (т. 1-й – 474 с.) и 2011 (т. 2-й. – 524 с.).
33. Чернобровкина Т.В., Бутов Ю.С. Активность гамма-глутамилтрансферазы у больных с различными кожными заболеваниями // Материалы XVIII науч.-практич. конф. дерматовенерологов Астраханской области. – Астрахань, 1990. – С. 51–52.
34. Чернобровкина Т.В., Аркавий И. В. К вопросу о биологической эволюции у потомков употреблявших алкоголь родителей // Материалы II Международной науч.-практич. конф. «Алкоголизм и наркомания в Евро-Арктическом Баренц-регионе» (Архангельск, 28 нояб. – 1 дек. 1996 г.). – Архангельск, 1996. – С. 49–51.
35. 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: Плейда, 2010. – 148 с.
36. Чернобровкина Т.В., Ибрагимова М.В. Феномен накопления соматического неблагоприятия у подростков по данным обследования в наркологическом диспансере // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. «Совершенствование организации и оказания наркологической помощи населению» (Москва, 20 – 21 октября 2011 г.). – М.: ННЦНаркологии, 2011. – С. 110–112.
37. 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: материалы Респ. совещ. психиатров-наркологов (Москва, 16 – 21 марта 1992 г.) – М., 1993. – С. 174 – 179.
38. Чернобровкина Т.В., Аркавий И. В., Пирогова Л. Б., Олферьев А. М. Биохимическая картина крови при злоупотреблении препаратами конопли // Актуальные проблемы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманией. – М.; Орел, 1994. – С. 157 – 163.
39. Чернобровкина Т.В., Ибрагимова М.В., Ракова Н.И. Медико-биологические последствия употребления дизайнерских наркотиков в составе спайсов – прямой сигнал угрозы здоровью молодого поколения общества // Материалы науч.-практич. конф. с участием международных специалистов «Актуальные вопросы современной психиатрии, наркологии и неврологии», посвященной 210-летию Харьковского нац. университета им. В.Н. Каразина (Харьков, 14 – 15 апреля 2014г.). – Харьков, 2014. – С. 199–203.
40. Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Дизрегуляторная патология соединительной ткани // Патогенез. – 2007. – № 3, вып. 1–2. – С. 22–27.
41. Шерешевский Н.А. Клиническая эндокринология. – М.: Медгиз, 1946. – 368 с.
42. Konishi Y., Kakimoto Y. Formation of  $\gamma$ -Glutamylhistamine from histamine in rat brain // J. of Neurochem. – 1976. – V. 27, №6. – P. 1461–1463.
43. Szasz G. A. kinetic photometric method for serum  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase // Clin.Chem. – 1969. – №15. – P. 124–136.
44. Zouali Monsef. Можно ли победить волчанку // В мире науки. – 2004. – №6. – С.54–62.

Поступила в редакцию 15.02.2015