

Изменение показателей метаболизма и ионного гомеостаза в биологических жидкостях организма при нарушении деятельности мозга

САКЕЛЛИОН Д.Н. Клиника «Evgenidio», Афины, Греция; e-mail: sakelliondim@yahoo.co.uk
АЛИМОВ У.Х. Ташкентский Институт усовершенствования врачей МЗ РУз

Приводены примеры, иллюстрирующие «маркерные» возможности белков в новейших биохимических и молекулярно-биологических исследованиях. Установлено, что изменение структуры и физико-химических свойств ряда белков являются причиной изменения липидного и углеводного обмена, а также реакции оксидативной модификации биомолекул при нервно-психических расстройствах и алкоголизме. Эти показатели метаболизма имеют важную диагностическую ценность и могут результативно использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: нейроспецифичные белки, биохимическая диагностика, нервные и психические расстройства

Введение

Механизмы функционирования мозга в условиях нормы и патологии привлекают пристальное внимание широкого круга специалистов — нейрофизиологов, нейрохимиков, нейрофармакологов, генетиков, иммунологов, клиницистов. К настоящему времени накоплен значительный по объему и ценности материал о механизмах реализации эмоциональных влияний на процессы фиксации следов возбуждения и об изменении краткосрочной и долгосрочной памяти в условиях воздействия нейротропными средствами, активными в отношении биохимической медиации, об особенностях механизмов энергетического, медиаторного, ионного и белково-азотистого обмена головного мозга при различных патологических состояниях, об их этиологии и патогенезе [2, 3, 10].

Совершенствование методов биохимии, молекулярной биологии и генетики, гено-клеточной инженерии отразилось и на используемых ныне подходах по изучению специфических для нервной ткани белков и метаболитов.

В.А. Березин и Я.В. Белик [2] классифицировали свыше 100 нейроспецифичных белков, рассмотрев при этом также вопросы терминологии и использования некоторых белков в качестве своеобразных маркеров патологического состояния.

В настоящем обзоре приводятся отдельные примеры, иллюстрирующие «маркерные» возможности белков с привлечением новейших биохимических и молекулярно-биологических данных. Следует подчеркнуть при этом, что изменение структуры и физико-химических свойств ряда белков являются первопричиной изменения и других звеньев метаболизма (липидный и углеводный обмен, реакции оксидатив-

ной модификации биомолекул и др.) при алкоголизме, других нервно-психических расстройствах. Ряд из этих показателей метаболизма также имеет определенную диагностическую ценность.

Нарушения в структуре и функциях белков

Среди большой группы нейроспецифичных белков привлекает внимание Ca^{2+} -связывающий белок S-100 (мол. масса 24 кДа), уровень которого в нервной ткани в 10 000 раз выше по сравнению с другими тканями. Его содержание в головном и спинном мозге крыс увеличивается в 30—80 раз в ходе постнатального онтогенеза [2]. Относительно функциональной роли этого белка предполагается, что он выступает в качестве регулятора ионных каналов, участвует в контроле функционального созревания нейронов, в транспорте ГАМК, в лиганд-рецепторном связывании, ингибирует фосфорилирование некоторых растворимых белков мозга и активирует фосфорилирование суммарных белков изолированных клеточных ядер мозга и т.д. В целом же, белок S-100 в условиях организма вовлекается в поведенческие реакции, в различные нейрофизиологические и биохимические процессы. Мембраносвязанная форма этого белка заметно увеличивается в период повышенной функциональной деятельности нервной системы, например при пробуждении сусликов. Уровень S-100 в спинномозговой жидкости увеличивается при рассеянном склерозе [2].

Уровень другого белка — нейроспецифической енолазы (белок 14-3-2) — может служить чувствительным критерием быстрых и отдаленных вторичных нейрональных расстройств, нейробластомах. В сыворотке крови больных с психическими расстройствами появляется специфический α_2 -глобулин мозга. Его антиген выявляется в сыворотке крови больных феб-

рильной шизофренией, острой алкогольной энцефалопатией и тяжелой нейрорепсией [2].

Прогрессирующая миоклональная эпилепсия (Лафора-тип) является аутосомным рецессивным заболеванием, обусловленным мутацией в гене *ERM2A*, который кодирует белок лафорин [24]. Этот белок, детально исследованный авторами методами клонирования и дальнейшего биохимического и электронно-микроскопического анализа, проявляет свойства фосфатазы фосфотиозина, а также фосфосерин/треонина в качестве субстратов. Таким образом, лафорин является фосфатазой с двойной специфичностью, он локализован в цитоплазме и ассоциирован с полирибосомами. Изучение двух мутантных типов лафорина показало, что мутантные белки локализованы в виде перинуклеарных агрегатов из «неупакованных» полипептидных цепей, которые в таком виде подвергаются деградации. Авторы этого исследования полагают, что лафорин включен в регуляцию трансляционных процессов, мутации в гене *ERM2A* приводят к неспособности белка приобретать функционально активную сложенную конформацию, что и является молекулярной основой этого типа эпилепсии.

Согласно данным французских исследователей [23], структурные изменения N- и O-олигосахаридов в составе гликопротеидов крови (гликоформы), обусловленные нарушениями в этапах их биосинтеза или катаболизма, приводят к изменению их функциональных свойств. Отсюда показатели изменения химического состава олигосахаридов в сыворотке крови и моче могут служить ценным диагностическим критерием ряда заболеваний, включая алкоголизм и рак.

Синдром карбогидрат-дефицитного гликопротеида (тип IV) проявляется в микроцефалии, частых эпилепсиях, при минимальном психомоторном развитии и связан с дефицитом сиаловых кислот в гликопротеинах сыворотки крови. В работе группы немецких исследователей [28] было установлено наличие молекулярного дефекта в виде выпадений в гене, кодирующем маннозилтрансферазу — фермент, переносящий маннозный остаток. В результате такого дефекта не полностью используются участки N-гликозилирования в молекуле гликопротеида. Авторы подчеркивают, что маннозилтрансфераза является структурным и функциональным ортологом гена *ALG3* дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, что создает перспективу генно-инженерной коррекции этого заболевания.

Хронический алкоголизм, как и рассмотренный выше синдром, приводит к изменению нормального N-гликозилирования трансферрина с образованием углевод-дефицитных изоформ этого важного белка [26]. Эти изменения сходны с теми, которые обнаруживаются у пациентов с карбогидрат-дефицитными гликопротеинами I типа. Однако, в отличие от по-

следних, в крови алкоголиков не отмечалось уменьшения уровня кластерина и амилоида Р. Авторы предлагают использовать антитела, специфичные для гликозилирования в молекуле трансферрина (именно они «обнажаются» у гликан-дефицитных изоформ), для разработки иммунохимических методов диагностики хронического алкоголизма.

Рассмотренные выше примеры функциональной, патогенетической и диагностической значимости нарушенного гликозилирования ряда внутриклеточных и сывороточных белков при нервно-психических заболеваниях и алкоголизме, очевидно, могут найти свое продолжение при анализе свойств и многих других гликопротеинов, участвующих в процессах рецепции, транспорта веществ, иммунитета, регуляции метаболизма и т.д. Не исключено, что нарушение гликозилирования ряда сывороточных белков лишает их возможности выполнять свои «традиционные» функции, но при этом они могут приобретать ряд новых свойств, в частности — рассмотренную выше каналоформерную активность. Ясно, что это предположение требует своей экспериментальной проверки.

Обмен медиаторов

Согласно последним данным [18], объем распределения бензодиазепиновых рецепторов в корковой области и *cerebellum* у алкоголиков нарушен по сравнению со здоровыми субъектами. Эти данные, по мнению авторов, указывают на токсическое действие алкоголя на бензодиазепиновые рецепторы или как фактор, способствующий развитию алкоголизма.

В патогенезе алкогольной зависимости отмечается выраженная дисфункция механизмов транспорта моноаминов, в частности серотонина и дофамина [25]. Исследования с применением радиоизотопных методов, протонной эмиссионной компьютерной томографии и психопатологического обследования выявили снижение до 30% доступности транспортера серотонина, которое четко коррелировало с длительностью приема алкоголя. Эти наблюдения согласуются с гипотезой о серотонинергической дисфункции и симптомах депрессивных психозов (*withdrawal-emergent depressive symptoms*) при алкоголизме.

Рассматривая прогресс в области генетической психиатрии, Stoltenberg, Burmeister [32] отмечают успехи в разработке вариантов генетической защиты от алкоголизма и выявления различных полиморфизмов, относящихся к особенностям поведения и состояния психики. При этом имеют место некоторые общие механизмы, воздействующие на скорость транскрипции в области промотора гена транспортера серотонина.

Исследование уровня триптофана и «возбуждающих» аминокислот в крови [21] показало, что у алко-

гользависимых пациентов драматически увеличивает уровень свободного триптофана (117%) и происходит соответствующее увеличение отношения свободного Тгр/конкурирующие аминокислоты, которое является четким индикаторным показателем поступления триптофана в мозг. Концентрация глутамата, глицина, аспартата, серина и таурина в крови не различается существенно в пределах контрольной и алкогользависимой групп или между ними. Обсуждается возможная роль обмена Тгр в особенностях поведения субъектов с абстинентным синдромом (*alcohol-withdrawal syndrome*).

Иммунитет

В литературе неоднократно обсуждалось феноменологическое сходство иммунологической и неврологической памяти. Действительно, целый ряд данных указывает на значительное антигенное сходство клеток лимфоидного ряда и нейроэпителиальных клеток, а некоторые белковые антигены мозга по структуре напоминают иммуноглобулины. Заболевания нервной системы часто бывают спровоцированы и усилены вовлечением иммунных механизмов повреждения нервных клеток [2]. Определение нейроспецифических белков и специфических иммуноглобулинов, наряду с уровнем других пептидов и трансмисмиттеров, дает ценную информацию при некоторых нейропсихических, поведенческих и наследственных заболеваниях. Так, у больных психическими заболеваниями в спинномозговой жидкости часто обнаруживаются клетки, продуцирующие иммуноглобулины различных классов [2].

Хроническое употребление алкоголя драматически сказывается на важнейших иммунологических показателях крови. Однако в ряде случаев изменение этих показателей может быть следствием развития алкогользависимых патологий. Так, иммунофенотипическое и функциональное исследование клеток натуральных киллеров периферической крови показало их значительное изменение не только в период активного потребления алкоголя, но и в течение 3 мес. воздержания от приема алкоголя [29]. Следует отметить, что алкоголь сам по себе индуцирует увеличение числа и литической активности клеток-киллеров, однако при наличии алкогольного цирроза печени их цитолитическая активность падает, свидетельствуя о нарушении иммунитета у этих пациентов.

Фактор роста нервов сыворотки крови

Белковые ростовые факторы играют ключевую роль в процессах развития и функционирования организма. Особое место среди ростовых факторов имеют белки семейства нейротрофинов, в число которых входит фактор роста нервов (ФРН). Нейротрофины являются внутриклеточными регуляторами, воздейст-

вующими на дифференцировку, выживание, сохранение функций нейрональных клеток у позвоночных. В сферу регулирующего воздействия ФРН входят не только клетки периферической и центральной нервной системы, но и иммунные, раковые клетки.

У человека ФРН обнаружен лишь в следовых физиологических количествах, но именно с нарушением свойств или синтеза этого белка связывают ряд заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, различные нейрофиброматозы. Поскольку такие заболевания, как шизофрения и алкоголизм, характеризуются нарушениями уровня дофамин- β -гидроксилазы, которая является ключевым ферментом в синтезе норадреналина и в то же время зависит от ФРН, при анализе содержания ФРН в сыворотке крови человека Д.Х. Хамидов с соавторами [16] показали, что *при шизофрении* уровень нейроростовой активности снижается в 5,5 раза против нормы. Исследование крови больных *хроническим алкоголизмом* до и после лечения выявило 5-кратное снижение (0,181 БЕ/мл) активности сывороточного ФРН против нормы (1,050 БЕ/мл), тогда как 45-дневный курс инсулинотерапии приводил к повышению уровня этого регулятора (0,750 БЕ/мл). Из этих данных следует, что определение активности ФРН в сыворотке крови представляет собой перспективный вариант мониторинга состояния обменных процессов, включая обмен катехоламинами, при алкоголизме, психических расстройствах и, возможно, других состояний, сопровождающихся изменением сознания.

Мембраноактивные компоненты сыворотки крови

В настоящее время известно, что некоторые токсины, продуцируемые ядовитыми железами членистоногих и рептилий, в виде близких по структуре и свойствам предшественников встречаются у ряда животных не только в секрете их желез, но и в других тканях и биологических жидкостях. Достаточно иллюстративными в этом плане являются данные об идентичности действия токсических веществ, содержащихся в яйцах, гемолимфе и в секрете, продуцируемом ядовитой железой каракурта [22]. Носителями этой «тканевой» токсичности являются гемолизины, по своей природе являющиеся белками-альбуминами, продуцирующимися гениталиями самок и переходящие в яйца, тела новорожденных и даже взрослых пауков.

Не исключено, что эволюционно древние механизмы могут обеспечивать синтез таких или близких по свойствам гемолизинов и поступление их в кровь не только у членистоногих или рептилий, но и у высших позвоночных. Своеобразным толчком для экспрессии генов таких белков могут служить патологические состояния, признаком которых является накопление в крови специ-

фических эндотоксинов. Мембраноактивные свойства некоторых из них будут рассмотрены нами ниже.

При исследовании мембраноактивных свойств сыворотки крови больных шизофренией нами было обнаружено увеличение проводимости бислойных липидных мембран (БЛМ) в присутствии низкомолекулярного компонента α -глобулина, которое было обусловлено образованием ионных каналов. В солевом растворе 100 мМ KCl при pH 7,5 проводимость канала составляла 20 ± 25 пС.

Таким образом, основой биологической активности низкомолекулярного компонента сыворотки крови больных шизофренией является его способность формировать в мембране ионные каналы преимущественно для одновалентных катионов. Можно предположить, что исследованный низкомолекулярный сывороточный фактор, накапливаясь в крови больных, вызывает психические расстройства шизофренического характера, нарушая барьерную функцию мембран клеток различных тканей, включая нервные клетки.

Характерно, что появление мембраноактивных компонентов в сыворотке крови имеет место и в случае других видов заболеваний. Так, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) характеризуется изменением электролитного состава внеклеточной жидкости, нарушением кислотно-щелочного состояния, а также анемией в результате повышенного распада эритроцитов под воздействием мембраноактивных веществ, накапливающихся в организме. Сыворотка крови больных ХПН вызывает существенное изменение спонтанной секреции медиатора, в отличие от сыворотки здоровых лиц [1]. Добавление в растворы, омывающие БЛМ, сыворотки крови больных ХПН вызывает линейное увеличение проводимости БЛМ. Так, в среде, содержащей 100 мМ KCl, добавление сыворотки крови больных ХПН вызывает увеличение проводимости БЛМ на 2,5 порядка. Проводимость БЛМ, модифицированных одинаковым количеством сыворотки крови больных ХПН, оказалась более высокой в тех случаях, когда БЛМ были модифицированы сывороткой крови крайне тяжелых больных. В присутствии же сыворотки крови ХПН средней тяжести проводимость БЛМ была незначительна. Результаты, полученные на БЛМ, в целом хорошо коррелируют с клиническими данными.

Изменения показателей липидного обмена в крови

Липидам традиционно отводилась довольно скромная роль в жизнедеятельности клеток — как правило, их рассматривали в качестве формы депонирования метаболического топлива; позднее было установлено, что липидам присуща и другая важная функция: они являются основными структурными

компонентами биологических мембран. Однако с позиции осуществления этих функций оставалось непонятным, зачем природа создала такое колоссальное количество соединений липидной природы, различающихся своим химическим строением.

В последние два десятилетия, особенно в 90-е годы было установлено, что как простагландины, так и многие другие липиды являются важнейшими биологическими эффекторами, регуляторами и медиаторами, участвующими практически во всех важнейших физиологических процессах: иммунный ответ, передача нейрональной информации, регуляция сосудистого и мышечного тонуса, гемостаз, воспаление [8].

Таким образом, липидам присущи три основные функции: во-первых, липиды — это важнейшие структурные компоненты клеточных мембран; во-вторых, липиды — это важнейшие биоэффекторы, регулирующие внутриклеточные биохимические реакции и межклеточные взаимодействия, а также различные физиологические процессы, происходящие в организме. И, наконец, третья функция, которая много десятилетий считалась единственной, — это форма запасов метаболического топлива. Именно теперь становится также более понятным, почему липидам присуще такое многообразие химических структур, поскольку взаимодействие биоэффекторов с их мишенями и, следовательно, специфичность эффекта определяются строением молекулы [8].

Известно много проявлений алкогольной интоксикации на уровне изменений фосфолипидного состава биологических мембран и, в частности, мембран эритроцитов. Одним из наиболее интересных фактов в этом ряду является обнаружение в условиях алкогольной интоксикации совершенно нового фосфолипида — фосфатидилэтанола в мембранах эритроцитов, который в норме не обнаруживается [17]. Функциональные последствия представительства в биомембранах такого необычного фосфолипида еще до конца не изучены, хотя не вызывает сомнения возможность мониторинга по этому показателю глубины биохимических изменений на уровне мембран при алкоголизме и их коррекции при тех или иных формах лечения.

Алкогольной интоксикации сопутствует снижение уровня β -липопротеидов низкой плотности в крови. Согласно данным КДЦ МНИИЭМ (Информационный бюллетень, 2005), в норме этот показатель составляет 1,3—5,4 ммоль/л. Снижение ниже 1,3 ммоль/л отмечается при таких состояниях, как 4-й и 5-й типы гиперлипидемий, нарушение функции печени, алкоголизм, беременность, гипотиреоз, дисгаммаглобулинемия, нефротический синдром, панкреатит, стероидная терапия.

Перекисное окисление липидов и оксидативная модификация биомолекул

В последнее время накапливается все больше доказательств, что активные формы кислорода (АФК), появляющиеся как промежуточные формы в процессе его восстановления, ассоциированы с развитием многих патологий. АФК индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), оксидативную модификацию других биомолекул, включая белки и нуклеиновые кислоты. Противостоять таким повреждениям призваны природные механизмы антиоксидантной защиты, включая антиоксиданты (витамин Е, витамин А, восстановленный глутатион и др.), супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу. В настоящее время можно выделить целую группу свободнорадикальных патологий, которую объединяет общий патогенетический фактор — повышенная интенсивность образования АФК в тканях, а также универсальное профилактическое и лечебное действие антиоксидантов [5, 6, 31].

Явление активации процессов свободнорадикального окисления липидов мембран, усугубляющее патологические состояния, отмечено для целого ряда заболеваний, таких, как хронический алкоголизм, эпилепсия, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, туберкулез, лейкоз, аутоиммунные и наследственные заболевания, радиационные и генетические повреждения, канцерогенез, а также стресс и старение [4—7, 12, 15, 30, 31].

На модели с хроническим потреблением этанола показано, что у животных проявляется увеличенная экспрессия гена Мп-зависимой СОД, однако ее активность возрастала только в случае недостатка витамина Е в диете [27]. Данные этой группы авторов свидетельствуют о том, что Мп-СОД представляет собой первичный и наиболее важный механизм защиты от повреждающего эффекта АФК, сопровождающего гепатотоксическое действие этанола.

В ряде случаев ПОЛ может выступать как первопричина заболевания. Так, было показано, что умеренная, но длительная генерация кислородных радикалов в мозге может привести к гибели дофаминергических нейронов черной субстанции, что влечет за собой возникновение болезни Паркинсона [19].

В реакциях оксидативной модификации биомолекул, и прежде всего липидов, одним из основных видов токсичных и реакционноспособных продуктов являются альдегиды. Конверсия их в менее токсичные соединения осуществляется с помощью альдегиддегидрогеназ. При окислении этанола алкогольдегидрогеназой образуется ацетальдегид, вызывающий характерные болезненные ощущения передозировки алкоголя. Окисление ацетальдегида обеспечивается альдегиддегидрогеназой, причем итоговая скорость процесса определяется соотношением активностей

этих двух ферментов, а также фенотипическими особенностями экспрессии изоформ альдегиддегидрогеназы.

Так, недавно были исследованы две формы ретинальальдегиддегидрогеназы — Е1 и Е2 в водных экстрактах печени и почки человека [20]. Эти ферменты кодируются соответственно генами *raldH1* и *aldH2*. Наибольшая ретинальальдегиддегидрогеназная активность ассоциирована с экспрессией гена *raldH1*, причем в силу широкой субстратной специфичности его продукт — изофермент Е1 — и известен как альдегиддегидрогеназа (КФ 1.2.1.3), участвующая в метаболизме этанола. Полученные авторами данные свидетельствуют о важности изофермента Е1 в проявлении алкоголизма и о том, что конкуренция между ацетальдегидом и ретинальальдегидом приводит к нарушениям, связанным с обменом витамина А и алкоголизмом.

Заключение

Резюмируя представленный выше материал, следует обратить внимание на то, что в последнее время достигнут ощутимый успех на пути познания молекулярных механизмов этиологии и патогенеза неврологических заболеваний и психических расстройств. Во многих работах в этой области убедительно продемонстрирована важнейшая роль структурно-функциональных изменений в различных белках как одной из причин развития патологических состояний и психических расстройств. Это относится не только к белкам с ферментативной активностью, но и участвующим в процессах транспорта веществ, рецепции, иммунных реакциях, детоксикации и т.д. Важно, что выявление таких изменений белков в биологических жидкостях с помощью иммунохимических и функциональных тестов может использоваться в качестве информативного маркера патологического состояния нервной системы.

Список литературы

1. Акалаев Р.Н., Усманов П.Б., Ким В.Ф., Каликулов Д., Казаков И.К., Ташмухамедов Б.А., Левицкий Э.Р. Механизм действия эндотоксинов при хронической почечной недостаточности // Терапевтический архив. — 1989. — Т. 61, №6. — С. 70—72.
2. Березин А.В., Белик Я.В. Специфические белки нервной ткани. — Киев: Наукова думка, 1990. — 263 с.
3. Бехтерева Н.П. (ред.) Память в механизмах нормальных и патологических реакций. — Л.: Медицина, 1976. — 400 с.
4. Быкова Л.П., Жукова Т.П. Действие этанола и лимонтира в антенатальном периоде развития на процесс перекисного окисления липидов и систему антиоксидантной защиты // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1991. — №7. — С. 580—582.
5. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Т. 29. Биофизика. — М.: ВИНТИ, 1991. — С. 1—252.
6. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Укр. биохим. журн. — 1992. — Т. 64, №2. — С. 3—15.

7. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Антиоксиданты как средство защиты генетического аппарата // Хим.-фарм. журн. — 1990. — №2. — С. 92—100.
8. Дятловская Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — №1. — С. 3—5.
9. Информационный бюллетень. Показатели крови при патологиях: трактовка результатов // Медицинский центр при Московском НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (КДЦ МНИИЭМ), 2000.
10. Погодаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга. — М.: Медицина, 1986. — 288 с.
11. Садыков А.С., Салихов Ш.И., Казаков И.К., Мухамедиева Ш.Г., Ташмухамедова Б.А., Арипов У.А., Пак Н.П. Исследование мембраноактивных компонентов из сыворотки крови больных хронической почечной недостаточностью // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1982. — №8/10. — С. 82—83.
12. Сосновский А.С., Балашова Т.С., Пирогова Г.В., Кубатиев А.А., Пердов С.С. Активность антиоксидантных ферментов в лимбико-ретикулярных структурах головного мозга крыс после кратковременной иммобилизации // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1993. — №6. — С. 612—614.
13. Ташматов Б.А., Казаков И.К., Нуртаев Х.С., Ташмухамедов Б.А. Характеристика сывороточного фактора при шизофрении // Докл. АН СССР. — 1988. — Т. 302, №6. — С. 1507—1510.
14. Ташматов Б.А., Казаков И.К. Действие сывороточного фактора при шизофрении на бислойные липидные мембраны // Узб. биол. ж. — 1988. — №6. — С. 9—12.
15. Узбеков М.Г., Карпачевская И.К. Активность Zn-, Cu-содержащей супероксиддисмутазы в ткани мозга антенатально алкоголизированного потомства крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1991. — №4. — С. 354—355.
16. Хамидов Д.Х., Акрамов М.Ш., Салихов Р.С. и др. Исследование уровня ФРН при хроническом алкоголизме и шизофрении // Доклады АН РУз. — 1991. — №8. — С. 43—45.
17. Ходжаева Н.И., Абдушукуров Н.А., Горбатая О.Н. и др. Фосфатидилэтанол в органах и эритроцитах крыс при алкогольной интоксикации // Мед. журнал Узбекистана. — 1987. — №6. — С. 61—63.
18. Abi-Dargham A., Krystal J.H., Anjilvel S. et al. Alterations of Benzodiazepine Receptors in Type II Alcoholic Subjects Measured With SPECT and [¹²³I]-Iomazenil // Am. J. Psychiatry. — 1998. — Vol. 155. — P. 1550—1555.
19. Adams (Jr) J.D., Odunze I.N. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. // Free Radic. Biol. and Med. — 1991. — Vol. 10. — P. 161—169.
20. Ambroziak W., Izaguirre G., Pietruszko R. Metabolism of Retinaldehyde and Other Aldehydes in Soluble Extracts of Human Liver and Kidney // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — №47. — P. 33366—33373.
21. Badawy A., Rommelspacher H., Morgan C. et al. Tryptophan metabolism in alcoholism. Tryptophan but not excitatory amino acid availability to the brain is increased before the appearance of the alcohol-withdrawal syndrome in men // Alcohol and Alcoholism. — 1998. — Vol. 33. — P. 616—625.
22. Bettini S., Maroli M. Venoms of Therididae, genus *Latrodectus*: A systematics, distribution and biology of species. Chemistry, pharmacology of venom // Handb. exper. pharmacol. — 1978. — Vol. 48. — №1. — P. 149—185.
23. Durand G., Seta N. Protein Glycosylation and Diseases: Blood and Urinary Oligosaccharides as Markers for Diagnosis and Therapeutic Monitoring // Clinical Chemistry. — 2000. — Vol. 46. — P. 795—805.
24. Ganesh S., Agarwala K.L., Ueda K. et al. Laforin, defective in the progressive myoclonus epilepsy of Lafora type, is a dual-specificity phosphatase associated with polyribosomes // Human Mol. Genetics. — 2000. — Vol. 9, №15. — P. 2251—2261.
25. Heinz A., Ragan P., Jones D.W. et al. Reduced Central Serotonin Transporters in Alcoholism // Am. J. Psychiatry. — 1998. — Vol. 155. — P. 1544—1549.
26. Henry H., Froehlich F., Perret R. et al. Microheterogeneity of Serum Glycoproteins in Patients with Chronic Alcohol Abuse Compared with Carbohydrate-deficient Glycoprotein Syndrome Type I // Clinical Chemistry. — 1999. — Vol. 45. — P. 408—413.
27. Koch O., Farre S., De Leo M.E. et al. Regulation of manganese superoxide dismutase (MnSOD) in chronic experimental alcoholism: Effects of vitamin E-supplemented and — deficient diets // Alcohol and Alcoholism. — 2000. — Vol. 35, №2. — P. 159—163.
28. Korner C., Knauer R., Stephani U. et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichyl-P-Man:Man5GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase // EMBO J. — 1999. — Vol. 18. — P. 6816—6822.
29. Laso F.J., Madruga J.I., Giron J.A. et al. Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 1096—1100.
30. Nordmann R., Ribiere C., Rouach H. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury // Free Radic. Biol. and Med. — 1992. — Vol. 12, №3. — P. 219—240.
31. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems // Amer. J. Clin. Nutr. — 1991. — Vol. 53, №4. — P. 1050—1055.
32. Stoltenberg S.F., Burmeister M. Recent progress in psychiatric genetics — some hope but no hype // Human Mol. Genetics. — 2000. — Vol. 9, №6. — P. 927—935.

CHANGES IN THE INDICES OF METABOLISM AND IONIC HOMEOSTASIS IN BIOLOGICAL FLUIDS OF ORGANISM IN DISORDERS IN BRAIN ACTIVITY

SAKELLION D.N.

«Evgenidio», Athens, Greece; e-mail: sakelliondim@yahoo.co.uk

ALIMOV U.Kh.

Tashkent Advanced Training Institute for doctors of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan

Examples illustrating «marker» possibilities of proteins in the newest biochemical and molecular biological studies are given. Changes in structure and a number of physical and biochemical properties of a number of proteins are established to be a cause of alterations in lipid and carbohydrate metabolism and reaction of oxidative modification of biological molecules in nervous and psychic disorders and alcoholism. These indices of metabolism are of diagnostic significance and can be efficiently used in clinical practice.

Key words: biochemical diagnostic, nervous and psychic disorders