

Е.В. Алексеева, П.С. Сальников

Содержание глутамина, глутамата и цитруллина в плазме крови у больных в критических состояниях (результаты пилотного исследования)

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Цель исследования — оценка уровней глутамина, глутамата и цитруллина в плазме (Глн-п, Глу-п, Цит-п) и их сопоставление с показателями электрической активности (ЭА) проксимальных отделов тонкой кишки у больных в критическом состоянии (КС). **Методика.** Обследовано и пролечено 27 пациентов в КС (15 женщин, 12 мужчин, 70 ± 14 лет, из них больных «терапевтического профиля» — 12, «хирургического» — 15). При поступлении в отделение реаниматологии (ОР) определяли Глн-п, Глу-п и Цит-п (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии), относительную ЭА двенадцатиперстной и тощей кишки — методом периферической электрогастроэнтерографии. Учитывали оценку общего состояния больных по различным шкалам в 1-е сут. и 28-дневную выживаемость в ОР. Препараты глутамина в лечении не использовали. **Результаты и обсуждение.** Повышений Глн-п, Глу-п и Цит-п относительно нормы не выявлено. По содержанию Глу-п и Цит-п больные классифицированы на 2 кластера, условно названных в зависимости от сниженного или нормального уровня Глу-п, как состояние гипофункции глутаматергической системы (ГГС) и нормофункции глутаматергической системы (НГС). Состояние ГГС ассоциировано с существенным снижением относительной ЭА проксимальных отделов тонкой кишки и меньшей 28-дневной выживаемостью в ОР, наиболее неблагоприятный прогноз выявлен при сочетании выраженного снижения относительной ЭА проксимальных отделов тонкой кишки со снижением Глу-п относительно нормы или Цит-п менее 10 мкмоль/л. Для больных в крайне тяжелом состоянии (с АРАСНЕ II 30 (24; 38)) характерно состояние ГГС или НГС. Сопряжение изменений содержания глутамата (Глу) и биохимических показателей его метаболизма в периферической крови, параметров ЭА тонкой кишки и 28-дневной выживаемости в ОР свидетельствует об участии глутаматергической системы в патогенезе функциональных нарушений моторной активности желудочно-кишечного тракта у больных в КС.

Ключевые слова: критические состояния, тонкая кишка, глутамат, периферическая электрогастроэнтерография

E.V. Alekseeva, P.S. Sal'nikov

Glutamine, glutamate and citrulline concentration in blood plasma in patients in critical condition (pilot study results)

FSBI «Central Clinical Hospital with Polyclinic» of the Presidential Administration of the Russian Federation

Study objective was to evaluate and to compare glutamine, glutamate and citrulline plasma levels (Glu-p, Gl-p, Cit-p) with electrical activity indicators (EA) from the proximal small intestine in patients in critical condition (CC). **Materials and methods.** 27 patients in CC (15 women, 12 men, 70 ± 14 years, from them «therapeutic profile» patients — 12, «surgical» — 15) have been surveyed and treated. At admission to reanimatology department (RD) Glu-p, Gl-p, Cit-p (by highly effective liquid chromatography), relative duodenal and jejunum EA — by peripheral electrogastrography — have been measured. Patients' 1st day general condition and 28-day survival rates in the RD were assessed by various scales. Glutamine preparations have not been administered. **Results.** Relatively to norm Glu-p, Gl-p, Cit-p increase has not been observed. By Gl-p and Cit-p maintenance patients were classified into 2 clusters, nominally named accordingly to decreased or normal Gl-p level as glutamatergic system hypofunction condition (HGS) and glutamatergic system normofunction (NGS). HGS condition is associated with more expressed proximal small intestine EA and less 28-day RD survival ($p < 0.05$), the worst prognosis was observed in case of combination of more signified proximal small intestine relative EA depression with subnormal Gl-p or Cit-p less than 10 $\mu\text{mol/l}$. **Conclusion.** HGS or NGS condition is characteristic for patients in extremely critical condition (with АРАСНЕ II 30 (24; 38)). Conjunction of glutamate (Gl) and its' biochemical metabolism indicators maintenance alterations in peripheral blood, small intestine EA parameters and 28-day survival rates in RD shows the participation of glutamatergic system in pathogenesis of functional gastrointestinal tract motor activity disorders in patients in CC, possible diagnostics courses and rationality of its hypofunction correction.

Key words: patients in critical condition, small intestine, glutamate, peripheral electrogastrography

Для корреспонденции: Алексеева Елена Владимировна, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, e-mail: aev_69@mail.ru

Выраженные нарушения электрической (основополагающей моторной) активности проксимального отдела тонкой кишки (один из ведущих патогенетических факторов развития острой желудочно-кишечной недостаточности (ЖКН) у больных в критических состояниях (КС)), согласно результатам ранее проведенных исследований служат предиктором неблагоприятного исхода 28-дневной выживаемости пациентов в отделение реаниматологии (ОР) [1]. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов [2—9] и собственные клинические наблюдения, с большой долей вероятности позволяют предположить роль дисфункции глутаматергической системы в развитии ЖКН при КС.

Однако, на сегодняшний день вопросы метаболизма и физиологических эффектов глутамата (Глу), (важнейшего возбуждающего нейротрансмиттера центральной и автономной нервной системы, в том числе и энтеральной нервной системы) и основного его предшественника — глутамин (Глн) в условиях гипоксии (компонента любого терминального состояния [10]) остаются дискуссионными [11], а у больных в КС — недостаточно изученными.

Две известные гипотезы «глутаматергического» фактора патогенеза заболеваний ЦНС (связывающие нарушение функции глутаматной системы, первая — со снижением активности Глу — зависимо от проведения нервных импульсов, а вторая — с развитием Глу-индуцированной «нейротоксичности») [12], могут быть в полной мере отнесены и к возможной роли Глу в механизмах нарушений моторной активности ЖКТ при КС.

Одним из механизмов адаптации ткани к гипоксии является увеличение потребления Глн и/или Глу [13]. Дефицит кислорода повышает зависимость клеток от Глн — в результате «биохимического перепрограммирования центрального метаболизма» основная фракция ацетил-коэнзима А производится не посредством гликолиза, а через путь карбоксилирования, из Глн [14]. В астроцитах (их аналогом в ЖКТ являются клетки кишечной нейроглии) потребление Глу коррелирует с активацией гликолиза и накоплением лактата. [15]. Эндотоксемия в условиях эксперимента вызывает быстрое уменьшение концентрации в плазме крови почти всех аминокислот (АК), включая Глу. [16]. В то же время известно, что гипоксия подавляет транспорт Глу в астроциты и способствует внеклеточному его накоплению [17].

Широко распространенным является мнение о снижении у больных плазменной и внутриклеточной концентрации Глн при развитии синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, полиорганной недостаточности (ПОН) [18, 19]. По результатам других исследований, содержание глутамин в плазме (Глн-п) у больных в КС снижено только в трети случаев [20].

Цели исследования:

1. Анализ уровня основных АК Глу-Глнцикла в плазме крови у больных в КС (средств косвенной оценки глутаматного гомеостаза [21]), сопоставление их с показателями электрической активности (ЭА) проксимального отдела тонкой кишки, тяжестью общего состояния пациентов, оцененной по различным шкалам, функцией 28-дневной выживаемости в ОР;

2. Оценка целесообразности учета глутамин, глутамин и цитруллин (Цит — метаболит Глу) в плазме крови (Глн-п, Глу-п, Цит-п) в клинической практике при прогнозировании течения патологического процесса у больных в КС.

Методика

Проведено предварительное (пилотное), проспективное исследование. Критерием включения больных в исследуемую группу служила оценка общей тяжести состояния пациента при поступлении в ОР по АРАСНЕ II > 15 баллов, исключения — отсутствие у больного какого-либо органа ЖКТ и введение пациенту в период его пребывания в ОР фармаконутриента Глн.

Обследовано и пролечено 27 пациентов в КС (15 женщин, 12 мужчин), из них 15 больных «хирургического», 12 — «терапевтического профиля» (распределение пациентов по характеру основной патологии, определяющей развитие КС, представлено в табл. 1.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение выполнено согласно принятым стандартам.

Аналізу подлежали:

1) Глн-п, Глу-п, Цит-п, показатели относительной ЭА 12-перстной и тощей кишки, оценка общего состояния по шкале АРАСНЕ II — в первые 6 ч с момента поступления в ОР;

2) оценка общего состояния по шкалам SAPS II, SOFA — в конце первых суток;

3) 28-дневная выживаемость больных в ОР.

Содержание Глн, Глу, Цит определяли в плазме (Глн-п, Глу-п, Цит-п) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (оборудование — тройной квадрупольный масс-спектрометрический детектор Shimadzu LC-MS 8030).

Показатели относительной ЭА ЖКТ исследовали методом периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), основанным на возможности регистрации ЭА различных отделов ЖКТ с поверхности тела пациента. ПЭГЭГ выполнена по стандартной методике на электрогастроэнтерографе ЭГЭГ-01К (ФГУП Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г.Фрязино). При расшифровке ПЭГЭГ использованы относительные показатели ЭА исследуемых отделов ЖКТ (как наиболее информативные и стабильные [22]) — представляю-

щие отношение абсолютных значений ЭА в каждом из изучаемых отделов суммарной ЭА ЖКТ. Изменения (нарушения) ЭА 12-перстной и тощей кишки отделов ЖКТ у каждого больного были оценены, как умеренные или выраженные, в зависимости от отсутствия или наличия, соответственно, снижения относительной ЭА не менее чем на 40% по сравнению с показателями нормы. При сопоставлении данных ПЭГЭГ с нормой использованы показатели ПЭГЭГ исследуемых отделов ЖКТ у здоровых добровольцев (n = 149), полученные в Российском национальном исследовательском медицинском университете [23].

Исходные данные исследуемых параметров больных сведены в табл. 2.

Проведены 2 серии исследований:

1-я серия — анализ исходного содержания Глн-п, Глу-п и Цит-п, их сопоставление с выраженностью дисфункции проксимальных отделов тонкой кишки, определяемой на основании нарушений показателей их ЭА, оценкой общего состояния по различным шкалам и 28-дневной выживаемостью пациентов в ОР;

2-я серия — оценка целесообразности использования в клинической практике Глн-п, Глу-п и Цит-п в качестве маркеров прогностического характера у больных в КС.

Исследование проведено с соблюдением требований ГСР.

Статистическая обработка данных выполнена с применением Statistica 10. Использованы корреляционный/ассоциативный анализ (гамма), кластерный анализ методом k-средних, метод Каплана—Мейера (оценка функции выживаемости), критерии сравнения выживаемости больных в различных группах (Вилкоксона—Гехана, F-критерий Кокса, Кокса—Ментела, логарифмический ранговый и критерий Вилкоксона—Ментела). Вид зависимости исследуемых переменных оценивался по адекватности регрессионных моделей (пропорциональных интенсивностей Кокса, экспоненциальной регрессии и логнормальной линейной регрессии). Пороговый уровень статистической значимости — 0,05, клинической — индивидуально для каждого полученного результата.

Таблица 1

Распределение больных, по характеру основной патологии, определяющей развитие КС

"Профиль" реанимационного больного	Основное заболевание, определяющее развитие критического состояния	Количество больных
"Хирургический" — после вмешательства на органах брюшной полости	Перфорации полого органа	7
"Хирургический" — после оперативного вмешательства не абдоминального характера	Острое нарушение мозгового кровообращения (5–10-е сутки)	5
	Пиелонефрит	3
"Терапевтический" — без оперативного вмешательства	Острое нарушение мозгового кровообращения (3–4-е сутки)	2
	Массивная тромбоэмболия легочной артерии	2
	Хроническая обструктивная болезнь легких	6
	Острый лейкоз	1
	Гломерулонефрит	1

Таблица 2

Исходные показатели изучаемых параметров у обследованных больных

Исследуемый параметр	Значение исследуемого параметра	
	Норма	У обследованных больных (n = 27) Me (25%; 75%)
Глутамин-плазмы (мкмоль/л)	372–876	392 (364; 406)
Глутамат-плазмы (мкмоль/л)	92–497	86 (67; 118)
Цитруллин-плазмы (мкмоль/л)	16–51	10 (7; 15)
Относительная ЭА (мощность) 12-перстной кишки	3,1 ± 1,2	1,4 (0,7; 2,5)
Относительная ЭА (мощность) тощей кишки	5,6 ± 1,9	1,9 (1,6; 4,1)
APACHE II		30 (24; 38)
SAPS II		60 (50; 84)
SOFA		11 (8; 13)

Результаты и обсуждение

1-я серия исследований

Снижение Глн-п относительно нормы выявлено у 41% больных, Глу-п у 56%, Цит-п — у 85% пациентов, повышения содержания изучаемых АК в плазме крови не зарегистрировано. Установлена высокая корреляционная/ассоциативная взаимосвязь ($r = 0,864$) между изменением Глу-п относительно нормы и Цит-п относительно 10 мкмоль/л, и умеренная ($r = 0,548$) — между изменениями Глн-п и Глу-п относительно нормы.

По уровню Глн-п, Глу-п и Цит-п все исследуемые больные могут быть подразделены на 2 однородные группы (кластеры, табл. 3), наибольшее клиническое и статистически значимое различие в них имеется между уровнями Глу-п и Цит-п.

В кластере 1 Глу-п снижен более чем у 75% больных. У этой категории больных «с нейрохимических позиций» имеет место состояние гипофункции глутаматергической системы (ГГС) [24]. Цит-п у этих больных снижен более чем в 75% случаев, и имеет значение ниже 10 мкмоль/л — величины, оказывающей отрицательное влияние на выживаемость у пациентов в КС [25].

В кластере 2 Глу-п — более чем у 75% больных в пределах нормы (состояние нормофункции глутама-

тергической системы (НГС)), Цит-п — снижен более чем у 50% больных относительно референтных значений, но в то же время более чем у 75% пациентов он выше 10 мкмоль/л.

Статистически значимой линейной взаимосвязи (корреляции) Глн-п, Глу-п, Цит-п с выраженностью нарушений ЭА ЖКТ, оценкой общего состояния по APACHE II, SAPS II, SOFA, возрастом, полом, «профилем основного заболевания» пациента в настоящем (пилотном) исследовании не получено.

Однако при оценке нарушений ЭА проксимального отдела тонкой кишки в кластерах получены клинически значимые различия.

Выраженное снижение относительной ЭА тощей кишки выявлено у больных с состоянием ГГС — более чем в 50% случаев, у пациентов с НГС — лишь в 25% случаев.

Выявлена обратно пропорциональная зависимость снижения исходного Глу-п от величин APACHE II, SAPS II, SOFA в 1-е сут. (адекватна регрессионная модель, $\rho = 0,016$, $\rho = 0,0082$, $\rho = 0,0029$ соответственно).

Вероятность прожить 3 сут. и более в ОР у пациентов с ГГС меньше, чем у больных с НГС (критерий Кокса—Ментела, $\rho = 0,036$, логарифмический ранговый критерий, $\rho = 0,049$) (рисунок).

Таблица 3

Значения АК в плазме крови, относительной ЭА проксимальных отделов тонкой кишки, оценки общего состояния и 28-дневной выживаемостью в ОР в исследуемых кластерах

Исследуемые параметры	Значения исследуемых параметров в норме и кластерах		
	Норма	Кластеры, значения исследуемых параметров в них Me (25%; 75%)	
		Состояние гипофункции глутаматергической системы (n = 15)	Состояние нормофункции глутаматергической системы (n = 12)
Глутамин-плазмы, мкмоль/л	372—876	371 (280; 405)	404 (383; 446)
Глутамат-плазмы, мкмоль/л	92—497	73 (55; 85) *	119 (96; 140) *
Цитруллин-плазмы, мкмоль/л	16—51	7 (6; 9) *	15 (12; 18) *
APACHE II		30 (24; 36)	30 (25; 41)
SAPS II		65 (53; 83)	57 (47; 90)
SOFA		11 (9; 14)	10 (7; 13)
Относительная ЭА (мощность) 12-перстной кишки	3,1 ± 1,2	1,4 (0,6; 1,9)	2,0 (0,8; 2,5)
Относительная ЭА (мощность) тощей кишки	5,6 ± 1,9	1,8 (1,5; 3,3)	2,5 (1,6; 5,3)
28-дневная выживаемость в ОР		1/15 (7%)	3/12 (25%)
Мужчины/женщины		8/7	4/8
Возраст, лет		62 (57; 81)	79 (64; 85)
"Терапевтический" профиль больного / "Хирургический" профиль больного		6/9	6/6
"Хирургический" профиль больного (с абдоминальным заболеванием) / "Хирургический" профиль больного (с экстраабдоминальным заболеванием)		4/5	4/2

Примечание. * — различия в кластерах статистически значимы, $p < 0,001$

2-я серия исследований

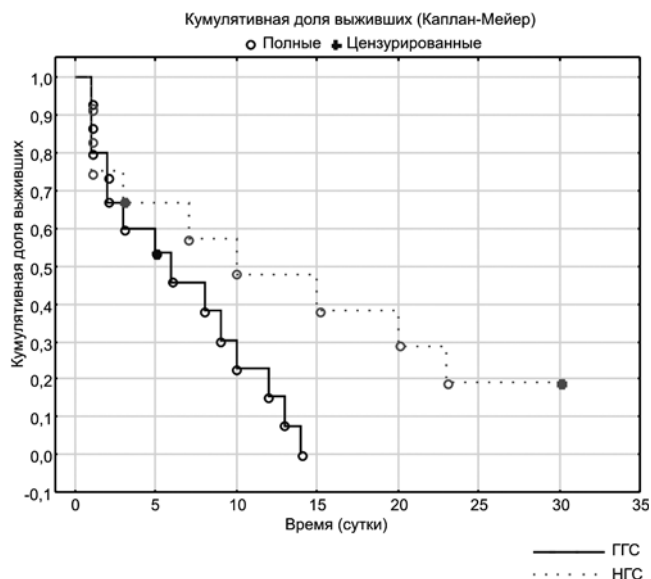
Ранее было выявлено, что для повышения точности вероятностного прогнозирования течения патологического процесса у больных в КС — при поступлении пациента в ОР целесообразно, наряду с определением тяжести состояния по АРАСНЕ II учитывать изменение ЭА ЖКТ по отношению к показателям нормы [1]. В настоящем исследовании эта концепция подтверждена — отношение шансов благоприятного исхода у пациентов с АРАСНЕ II > 15 при умеренных нарушениях ЭА проксимальных отделов тонкой кишки в 4,8 раза выше, по сравнению с больными с АРАСНЕ II > 15, у которых имеются выраженные нарушения относительной ЭА этого участка ЖКТ (табл. 4).

Вместе с тем, в настоящем наблюдении установлено, что 28-дневная выживаемость в ОР у исследуемых больных имеет также статистически значимую зависимость от снижения Глу-п по сравнению с нормой и Цит-п по сравнению со значением 10 мкмоль/л. И эта зависимость не одинакова при умеренных и выраженных нарушениях ЭА проксимальных отделов тонкой кишки.

Наглядно целесообразность учета в клинической практике выраженности нарушений ЭА проксимального отдела тонкой кишки, изменения Глу-п относительно нормы и Цит-п относительно величины 10 мкмоль/л представлена в табл. 4. Больные подразделены на 12 групп по исследуемым маркерам, и на 24 подгруппы (по значению исследуемых маркеров в группах). В каждой из подгрупп оценены шансы благоприятного исхода патологического процесса в течение 28 дней в ОР, а в группах — отношения шансов 28-дневной выживаемости в ОР.

У больных с выраженными нарушениями ЭА проксимальных отделов тонкой кишки при снижении Глу-п относительно нормальных значений или Цит-п менее 10 мкмоль/л неблагоприятный исход в ОР в течение 28 дней наступил в 100% случаев (табл. 4), в то время как при исходно нормальном содержании Глу-п или значении Цит-п более 10 мкмоль/л — в 80% и 83% соответственно. Отношение шансов благоприятного исхода в течение 28 дней в ОР у больных с АРАСНЕ II > 15 и выраженными нарушениями ЭА ЖКТ в зависимости от имеющегося сниженного или нормального уровня Глу-п, наличием или отсутствием снижения Цит-п относительно 10 мкмоль/л крайне высоко.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что у больных в КС с АРАСНЕ II > 15 может наблюдаться гипо- или нормофункция глутаматергической системы. Состояние ГГС ассоциировано с более выраженным нарушением (снижением) относительной ЭА проксимальных отделов тонкой кишки и меньшей



Зависимость 28-дневной выживаемости от состояния глутаматергической системы у больных с АРАСНЕ II > 15.

ГГС — гипофункция глутаматергической системы. НГС — нормофункция глутаматергической системы.

Полные наблюдения — больные, умершие в течение 28 дней в отделении реаниматологии.

Цензурированные наблюдения — больные, переведенные из отделения реаниматологии в течение 28 дней.

кумулятивной выживаемостью в ОР во временном промежутке с 3-го по 28-е сутки ($p < 0,05$).

Выявленное сопряжение изменений уровня Глу-п и показателей его метаболизма в периферической крови (Цит-п) с параметрами ЭА (основопологающей моторной функции) ЖКТ в определенной мере подтверждает правомерность гипотезы об участии глутаматергической системы в патогенезе функциональных нарушений двигательной активности ЖКТ у больных в КС.

Снижение Глу-п относительно показателей нормы и Цит-п относительно 10 мкмоль/л у больных с АРАСНЕ II > 15 и выраженными нарушениями ЭА проксимальных отделов тонкой кишки, по-видимому, могут служить, по И.С. Бокша, в качестве биохимических маркеров состояния метаболизма Глу с целью выделения подгрупп больных, для которых терапия препаратами, воздействующими на глутаматергическую систему окажется наиболее эффективной [12]. Их определение относится к методам, относительно недорогим и малоинвазивным, предоставляющим возможность ранней диагностики, целенаправленной терапии и более точного вероятностного прогнозирования.

Ограничением этого пилотного исследования являлся небольшой размер изучаемой выборки, который не позволил иметь достаточную мощность исследования для формулирования утвердительных выводов. Однако полученные данные могут представлять интерес для будущих исследований

Информативность исследуемых маркеров при прогнозировании 28-дневной выживаемости в ОР

№ группы	Кол-во больных в подгруппах	Подгруппы больных (по исследуемым маркерам)				Тип нарушений ЭА тонкой кишки	Оцениваемые показатели в подгруппах		
		Концентрации аминокислот в плазме (референтные значения и изменения в подгруппах)					Кол-во больных, умерших в течение 28 дней в ОР	Кол-во больных, выживших в течение 28 дней в ОР	Отношение шансов 28-дневной выживаемости в ОР
		Глн (372—876)	Глу (92—497)	Цит (16—51)	Цит ≥ 10				
1	15					Выраженные нарушения	14	1	4,8
	12					Умеренные нарушения	9	3	
2	11	Сниж.					10	1	2
	16	Норм.					13	3	
3	15		Сниж.				14	1	3,3
	12		Норм.				9	3	
4	23			Сниж.			20	3	2,2
	4			Норм.			3	1	
5	13				Сниж.		12	1	3,3
	14				Норм.		11	3	
6	6	Сниж.				Выраженные нарушения	5	1	
	9	Норм.				Выраженные нарушения	9	0	
7	10		Сниж.			Выраженные нарушения	10	0	Крайне высок
	5		Норм.			Выраженные нарушения	4	1	
9	9				Сниж.	Выраженные нарушения	9	0	Крайне высок
	6				Норм.	Выраженные нарушения	5	1	
10	5	Сниж.				Умеренные нарушения	5	0	
	7	Норм.				Умеренные нарушения	4	3	
11	5		Сниж.			Умеренные нарушения	4	1	3
	7		Норм.			Умеренные нарушения	4	3	
12	4				Сниж.	Умеренные нарушения	3	1	1
	8				Норм.	Умеренные нарушения	6	2	

Примечание. Сниж. — снижение значения исследуемого показателя, относительно его референтного значения (нормы, или условно принятого уровня); Норм. — значение исследуемого показателя соответствует референтному значению (норме, или условно принятому уровню); Выраженные нарушения — выраженные нарушения электрической активности проксимальных отделов тонкой кишки; Умеренные нарушения — умеренные нарушения электрической активности проксимальных отделов тонкой кишки; ОР — отделение реаниматологии

Список литературы

1. Алексеева Е.В., Попова Т.С., Сальников П.С., Баранов Г.А., Пасечник И.Н. Анализ изменений электрической активности желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Общая реаниматология. — 2013. — IX, 5. — С. 45–55.
2. Min-Tsai Liu, Rothstein J.D., Gershon M.D., L. Kirchgessner A.L. Glutamatergic Enteric Neurons // J. Neurosci. — 1997. — Jun. — 17. — P. 4764–4784.
3. Julio-Pieper M., O'Connor R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors // Eur. J. Pharmacol. — 2013. — Jan 5. — 698(1–3). — P. 19–30.
4. Poeze M., Luiking Y.C., Breedveld P., Manders S., Deutz N.E. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival // Clin. Nutr. — 2008. — Aug. — 27(4). — P. 523–530.
5. Hirose T., Shimizu K., Ogura H., Tasaki O., Hamasaki T., Yamano S., Ohnishi M., Kuwagata Y., Shimazu T. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis — The relation to mortality // Clin. Nutr. — 2013. — Dec. 14. pii: S0261-5614(13)00324-5.
6. Писаренко О.И. Участие аминокислот в регуляции энергетического обмена мышцы сердца при ишемии и гипоксии: Дисс. на соискание ученой степени д.б.н. — М., 1991. — 391 с.
7. Уразаев А.Х., Никольский Е.Е., Маломуж А.И. Глутаматергическая модуляция нервно-мышечной передачи у позвоночных // Российский физиологический журнал. — 2004. — №8. — С. 957–67.
8. Лычкова А. Серотонинергическая регуляция пищеварительной системы. — М.: Изд-во РАМН, 2012. — 540 с.
9. Александрова Е.В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2013. — 27 с.
10. Зильбер А.И. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. — М.: Медицина, 1984. — 480 с.
11. Metallo C.M., Gameiro P.A., Bell E.L., Mattaini K.R., Yang J., Hiller K., Jewell C.M., Johnson Z.R., Irvine D.J., Guarente L., Kelleher J.K., Vander Heiden M.G., Piopoulos O., Stephanopoulos G. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia // Nature. — 2011. — Nov. 20. — 481(7381). — P. 380–384.
12. Бокша И.С. Особенности метаболизма глутамата при шизофрении: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.б.н. — М., 2008. — 40 с.
13. Brose S.A., Marquardt A.L., Golovko M.Y. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia // J. Neurochem. — 2013. — Nov. 24. doi: 10.1111/jnc.12617. [Epub ahead of print]
14. Fan J., Kamphorst J.J., Rabinowitz J.D., Shlomi T. Fatty acid labeling from glutamine in hypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive IDH flux // J. Biol. Chem. — 2013. — Sep. 12. [Epub ahead of print]
15. Stobart J.L., Anderson C.M. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply // Front Cell Neurosci. — 2013. — Apr. 10. — 7. — P. 38.
16. Boutry C., Matsumoto H., Bos C., Moinard C., Cynober L., Yin Y., Tome D., Blachier F. Decreased glutamate, glutamine and citrulline concentrations in plasma and muscle in endotoxemia cannot be reversed by glutamate or glutamine supplementation: a primary intestinal defect? // Amino Acids. — 2012. — Oct. — 43(4). — P. 1485–1498.
17. Lourhmati A., Buniatian G.H., Paul C., Verleysdonk S., Buecheler R., Buadze M., Proksch B., Schwab M., Gleiter C.H., Danielyan L. Age-Dependent Astroglial Vulnerability to Hypoxia and Glutamate: The Role for Erythropoietin // PLoS One. — 2013. — Oct. 4. — 8(10). — e77182.
18. Hermans G., De Jonghe B., Bruyninckx F., Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy // Crit. Care. — 2008. — 12(6). — P. 238.
19. Oliveira G.P., Dias C.M., Pelosi P., Rocco P.R. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients // An Acad. Bras. Cienc. — 2010. — 82(2). — P. 417–430.
20. Heyland D.K., Dhaliwal R. Role of Glutamine Supplementation in Critical Illness Given the Results of the REDOXS Study // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. — 2013. — Jul. — 37(4). — P. 442–443.
21. Tremolizzo L., Sala G., Zoia C.P., Ferrarese C. Assessing glutamatergic function and dysfunction in peripheral tissues // Curr. Med. Chem. — 2012. — 19(9). — P. 1310–1315.
22. Смирнова Г.О., Силюнов С.В., Ступин В.А. (ред.) Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: Пособие для врачей. — М.: Медпрактика-М., 2009. — 20 с.
23. Смирнова Г.О. Нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта у хирургических больных: диагностика, выбор метода лечения: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 2011. — 49 с.
24. Литвиненко И.В., Одинак М.И. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — 4. — С. 72–76.
25. Piton G., Manzon C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C., Carbonnel F., Capellier G. Plasmacitrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients // Intensive Care Med. — 2010. — Apr. — 36(4). — P. 702–706.

Поступила 12.03.14

Сведения об авторах:

Сальников П.С., к.м.н., анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ