

Алексеева Е.В.<sup>1</sup>, Попова Т.С.<sup>2</sup>, Сальников П.С.<sup>1</sup>

## Глутаматергическая нейромедиаторная система в регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта

<sup>1</sup> — ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, 121359, Москва, ул. маршала Тимошенко, д. 15

<sup>2</sup> — НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129010, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

*В обзоре представлены накопленные к настоящему времени факты, с большой долей вероятности, свидетельствующие об участии глутаматергической нейромедиаторной системы (ГНС) в регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и позволяющие предположить значимую роль её дисфункции в формировании нарушений двигательной активности пищеварительного канала, в том числе и у больных в критическом состоянии (КС). Анализ основан на результатах многочисленных экспериментальных и клинических исследований о содержании глутаминовой кислоты (Глу) и других компонентов ГНС в центральной нервной системе (ЦНС) и автономной нервной системе (с акцентом на энтеральную нервную систему (ЭНС)) в норме, и изменениях функционирования ГНС при воспалении, гипоксии, в условиях стресса и при формировании КС.*

**Ключевые слова:** глутаминовая кислота; глутаматергическая нейромедиаторная система; моторная активность желудочно-кишечного тракта; больные в критическом состоянии

Alekseeva E.V.<sup>1</sup>, Popova T.S.<sup>2</sup>, Sal'nikov P.S.<sup>1</sup>

## Glutamatergic neurotransmitter system in regulation of the gastrointestinal tract motor activity

<sup>1</sup> — FSBI «Central Clinical Hospital with Polyclinic» of the Presidential Administration of the Russian Federation, 15, str. Marshala Timoshenko, Moscow

<sup>2</sup> — N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya square, 129010, Moscow, Russian Federation

*The review include actual facts, demonstrating high probability of glutamatergic neurotransmitter system role in the regulation of the gastrointestinal tract motor activity. These facts suggest significant role of the glutamatergic neurotransmitter system dysfunction in forming motor activity disorders of the digestive tract, including in patients in critical condition. The analysis is based on results of multiple experimental and clinical researches of glutamic acid and other components of the glutamatergic neurotransmitter system in central nervous system and autonomic nervous system (with the accent on the enteral nervous system) in normal conditions and with functioning changes of the glutamatergic neurotransmitter system in case of inflammation, hypoxia, stress and in critical condition.*

**Keywords:** glutamic acid; glutamatergic neurotransmitter system; gastrointestinal tract motor activity; patients in critical condition

Полученные в последние два десятилетия данные экспериментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что Глу действует в качестве одного из основных нейромедиаторов не только в ЦНС, но и в ЭНС, а также в компонентах «кишечно-мозговой оси» — структурах автономной нервной системы и циркумвентрикулярных органов, участвующих во взаимодействии головного мозга и пищеварительного канала. Основными аргументами, свидетельствующими в пользу данного положения, служат подтверждения наличия рецепторов Глу, его

внешних и везикулярных транспортеров в ЭНС и структурах «кишечно-мозговой оси», зарегистрированные вызываемые Глу деполаризующие ответы в нейронах мышечной оболочки ЖКТ, увеличение сократимости различных отделов пищеварительного канала при активации рецепторов Глу, и блокада этого эффекта антагонистами Глу рецепторов. Однако нейромедиаторная роль Глу в регуляции моторной активности ЖКТ всё еще остается дискуссионной, поскольку отдельные экспериментальные и клинические исследования имеют противоречивые результаты, и наряду с данными, подтверждающими нейротрансмиттерную роль Глу в регуляции двигательной активности пищеварительного канала, как у животных, так и у человека, имеются и результаты, не доказавшие этой роли Глу.

**Для корреспонденции:** Алексеева Е.В., канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ.

Особое значение Глу, как наиболее распространенной многофункциональной аминокислоты (АК) в организме, потенциальная возможность использования её свойств с целью коррекции гастроинтестинальной дисфункции [1; 2], и данные об изменении содержания Глу в плазме крови как неблагоприятном прогностическом факторе при ряде заболеваний и у больных в критическом состоянии [3; 4] явились предпосылками для изучения состояния ГНС в самых различных экспериментальных и клинических ситуациях. Рассмотрению этих фактов и посвящен настоящий обзор, в котором приведены результаты многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов и данные собственных клинических наблюдений.

### **Взгляд современных авторов на основы нервной регуляции моторной активности ЖКТ**

С позиции современных авторов, двигательная активность ЖКТ, обеспечивающая поступление воды, электролитов и питательных веществ, выделительную и иммунную функцию [5], зависит от сбалансированного функционирования её нервной и гормональной регуляции [6]. Нервная регуляция (координирующее влияние нервной системы на клетки, ткани и органы, один из основных механизмов саморегуляции) моторной активности ЖКТ включает внешнюю, экстраорганную иннервацию пищеварительного канала (представленную ЦНС и парасимпатическим и симпатическим отделом автономной нервной системы) и внутреннюю, интраорганную, осуществляемую ЭНС [6; 7; 8]. Большинство синапсов в нервной системе, как известно, являются химическими. Процесс передачи сигнала в них осуществляется посредством нейротрансмиттеров — нейромедиаторов и нейромодуляторов, веществ, соответственно, высвобождаемых нейронами, и непосредственно передающих сигнал между нейронами и от нейронов на эффекторные клетки, и модулирующих эффект нейромедиаторов [9; 10]. На сегодня основополагающим является принцип множественности химических сигналов — в одном нейроне, как правило, синтезируется несколько нейромедиаторов различной химической природы, каждое нервное окончание может высвободить более одного медиатора. «Ставшее привычным понятие «ергичности» нейрона и синапса можно принимать лишь как условное» [11]. В настоящее время рассматривается существование не только синаптической, но и диффузной системы передачи нервного импульса. Механизм синаптического пути передачи сигнала заключается в высвобождении медиатора в синаптическую щель, активации рецепторов и удалении медиатора

из синаптической щели [12]. При диффузной системе передачи нервного импульса ответ опосредован активацией рецепторов, расположенных на различных участках нейронов — соме, дендритах, аксоне и глии [13]. Химические синапсы подразделяются на возбуждающие, способствующие генерации новых импульсов, и тормозные, приводящие к снятию действия поступающих сигналов [11].

Традиционно в литературных источниках наиболее часто упоминается о регулирующем влиянии на двигательную функцию различных отделов ЖКТ холинергической (передатчик сигнала — нейромедиатор ацетилхолин (АЦХ)), адренергической (норадреналин), серотонинергической (серотонин), нитроксидергической (нитроксид (NO)), пуринергической (аденозин, АТФ), пептидергической (субстанция Р, вазоинтестинальный пептид, мотилин) нейромедиаторных систем [14]. Одними из основных преимущественно возбуждающих нейротрансмиттеров в регуляции моторной активности ЖКТ признаны — ацетилхолин (в качестве ведущего), мотилин, субстанция Р, из преимущественно тормозных — норадреналин (адреналин — как нейромодулятор), оксид азота ((NO), позиционируется, как основной) и вазоактивный интестинальный полипептид [15; 16].

### **Многофункциональная роль глутаминовой кислоты в организме**

Глу (в литературе используется, также термин глутамат — анион Глу), является наиболее распространенной заменимой многофункциональной АК [17; 18; 19]. Как основной субстрат углеводного и азотистого обмена, Глу участвует в синтезе других АК [20; 21], ацетилхолина, АТФ, лактата, мочевины, функционировании антиоксидантной системы глутатиона, связывании аммиака, а также являясь одной из нейроактивных АК, выполняет функции нейромедиатора [22; 23].

В организм Глу поступает в составе пищи или вновь образуется из альфа-кетоглутарата, глутамина, орнитина, глюкозы и аспарагиновой кислоты [24; 25]. Относительно высокое внутриполостное содержание Глу в тонкой кишке в сравнении с более низкой её концентрацией в плазме крови, по утверждению А. Kitamura и соавт. [26], наиболее вероятно, обусловлено её ролью основного (наряду с глутамином) энергетического субстрата в кишечных эпителиоцитах [26]. Всасывание Глу происходит в тонкой кишке. Его интенсивное окисление, главный метаболический исход Глу в энтероцитах и колоноцитах, осуществляется независимо от пути поступления — интралюминального или из артериальной крови (в колоноциты Глу поступает с током крови) [21]. В поло-

сти толстой кишки Глут может служить предшественником бутирата и ацетата, образуемых с помощью бактерий в реакциях брожения [19; 27].

### Нейромедиаторная роль глутаминовой кислоты и компоненты глутаматергической нейромедиаторной системы

Глут — одна из нейромедиаторной АК, представитель класса «возбуждающих аминокислот» [18], её действие рассматривают в синаптической и диффузной системе передачи нервного импульса [12]. Глутаматергический механизм регуляции синаптической передачи имеет место и в мионевральном синапсе [28]. Метаболизируется Глут в клетках глии [25].

Компонентами ГНС служат: рецепторы Глут, внешние транспортеры ЕААТ (excitatory amino acid transporter) Глут, в настоящее время их известно пять, они переносят Глут через клеточную мембрану и везикулярные транспортеры Глут (Glutamate vesicular transporter VGluT). Установлено их три изоформы (VGluT<sub>1-3</sub>), они способствуют накоплению Глут в высоких концентрациях в синаптических пузырьках [29; 30]. Считается, что в малых везикулах содержится один Глут, в состав больших везикул Глут входит совместно с ко-трансмиттерами [31]. Перенос Глут транспортерами — Ca<sup>2+</sup>- и энергозависимый процесс. [25]. Функционирование ЕААТ<sub>1,5</sub> основано на градиенте ионов натрия, калия и Глут. Экспрессия и активность ЕААТ<sub>1,5</sub> может меняться под влияние различных метаболических процессов, в результате действия цитокинов и факторов роста [12].

Рецепторы Глут подразделяют на ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы Глут (iGluR), содержащие в своем составе катион-специфические ионные каналы, в соответствии с лигандами, обеспечивающими их активацию условно подразделяют на α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные (AMPA), каинатные и N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы. В каналах NMDA-рецепторов выделяют субъединицы NR<sub>1</sub> и NR<sub>2</sub> [32]. Метаботропные рецепторы Глут (mGluR), связанные с G-белками, в зависимости от аминокислотной последовательности, фармакологических свойств и механизмов трансдукции сигнала, классифицируют на три группы (mGluR I, mGluR II, mGluR III), mGluR I (mGluR<sub>1</sub>, mGluR<sub>5</sub>) активизируют фосфолипазу C, которая гидролизует фосфатидилинозитол на инозитолтрифосфат и диацилглицерин, mGluR II (mGluR<sub>2</sub>, mGluR<sub>3</sub>) и mGluR III (mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>6</sub>, mGluR<sub>7</sub>, mGluR<sub>8</sub>), ингибируют активность аденилциклазы. (Примеч. — аденилатциклаза катализирует синтез цАМФ, его увеличение связано с релаксацией мышечной ткани) [33; 34; 35; 36; 37].

### Компоненты глутаматергической нейромедиаторной системы в ЦНС, автономной нервной системе и ненейронных структурах

В ЦНС Глут является основным возбуждающим медиатором [38; 39]. Глут и окончания глутаматергических нейронов выявлены в коре больших полушарий, стриатуме, гиппокампе, черной субстанции, в миндалине и на клетках-зернах мозжечка, обонятельной луковице, сетчатке [11; 36; 40; 41]. По разным источникам от 40-50% синапсов в ЦНС и до 70% возбуждающих нейронов в ЦНС имеют глутаматергическую нейротрансмиссию [24; 34]. Глут служит основным нейромедиатором задних рогов спинного мозга. Он выделяется всеми классами первичных афферентных волокон, в том числе ноцицептивными, а также аксонами многих спинальных интернейронов [40].

Компоненты ГНС (рецепторы и транспортеры Глут), выявлены в сердце, печени, почках, легких, щитовидных железах, яичнике, яичке и коже. Это свидетельствует о возможном участии ГНС в регуляции функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и репродуктивной систем, «оси — щитовидная железа — гипофиз» (агонисты iGluR вызывают повышение концентрации Т3 и Т4 в крови у крыс), в нейронной регуляции ноцицептивных реакций [37; 42; 43].

Глут, его рецепторы и транспортеры установлены в плазме и клетках крови (в частности в лимфоцитах) [36; 37], в связи с чем некоторые авторы его рассматривают его, как иммуномодулятор [42; 43].

### Компоненты глутаматергической нейромедиаторной системы в ЖКТ

В ЭНС присутствует большое количество нейротрансмиттеров, и согласно данным, как экспериментальных, так и клинических исследований, включая Глут.

Уже в 1997 г. M.T Liu et al. в экспериментальных исследованиях была установлена иммунореактивность Глут, транспортера Глут (EAAC1) и рецепторов Глут (NMDA и AMPA) в обоих (межмышечном и подслизистом) сплетениях ЭНС у морских свинок. А также продемонстрировано, что Глут вызывает деполяризующие ответы в нейронах мышечной оболочки кишечника [41; 44]. В 2001 г. A.L. Kirchgessner описывает иммунореактивность к подгруппам рецепторов NMDA (NR1, NR2A и NR2B) в нейронах, относящихся к мышечной оболочке и подслизистых нейронах подвздошной кишки морской свинки и крысиной толстой кишки, а также присутствие всех четырех подгрупп рецепторов AMPA в ЭНС морской свинки

[45]. В 2003 г. С. Giagonia и соавт. иммунореактивность NMDA рецепторов (NR1) в нейронах и клетках кишечной глии мышечной оболочки и подслизистых ганглиях, а также в аксонах на уровне циркулярных мышц толстой кишки выявлена у человека [46]. В настоящее время mGlu<sub>4</sub>, 6, 7 и 8 установлены вдоль всего ЖКТ человека (рис.1) [37], иммуногистохимическими методами в ЖКТ установлена экспрессия EAAT<sub>1-4</sub> (EAAT<sub>1</sub> в том числе у человека) [1; 47].

Впервые наличие VGluT<sub>2</sub> в межмышечном и подслизистом сплетении ЭНС у крыс, мышей, морских свинок и человека продемонстрировали Q.Tong и соавт. в 2001 г. [48]. Позже иммуноцитохимическими методами были выявлены все три изоформы VGluT в ЭНС тонкой кишки эмбриона человека. В настоящее время иммунореактивность VGluT в ганглиях мышечной оболочки ЖКТ у 14-недельных плодов считают морфологическим доказательством участия ГНС в регуляции кишечного транзита в неонатальном периоде, поскольку перистальтика эмбриональной тонкой кишки регистрируется с 12-й недели беременности [30].

По-видимому, Глу может выделяться в синаптическую щель из двигательных нервных окончаний наряду с АЦХ, как ко-медиатор [49]. Иммунореактивность Глу выявлена в холинергических тонкокишечных нейронах [41; 44]. Данные Q.Tong et al., (2001) свидетельствуют, что многие из нейронов содержат VGluT<sub>2</sub> и везикулярный транспортер АЦХ (VAChT), подтверждая более ранние предложения, о возможности одновременного наличия в окончаниях нейронов именно возбуждающих синапсов Глу и АЦХ, поскольку в мотонейронах, содержащих оксид азота (NO), VGluT (или Глу) выявлено не было [48].

### Компоненты глутаматергической нейромедиаторной системы в структурах «кишечно-мозговой оси»

Имеются подтверждения, что Глу выполняет функцию нейромедиатора не только локально в головном мозге и ЖКТ, но также и в структурах «кишечно-мозговой оси». [37], или «gut-brain axis», в основе

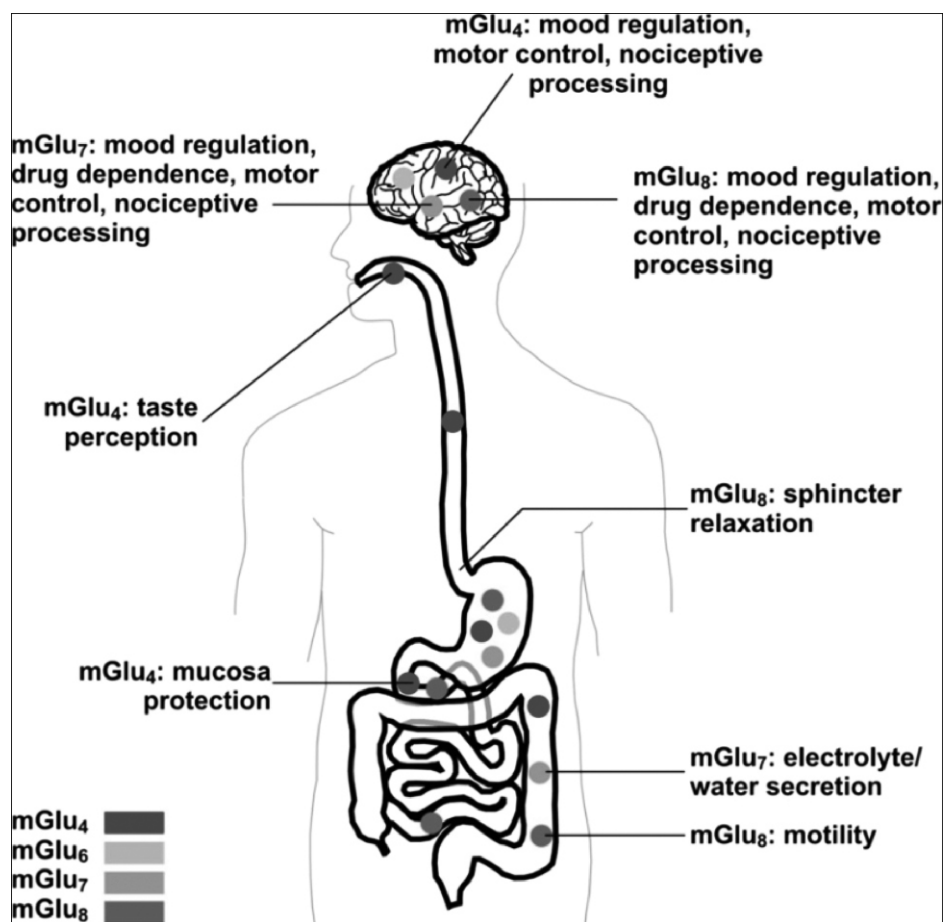


Рис. 1. Локализация и функции mGlu III в головном мозге и ЖКТ. М. Julio-Pieper et al. / European Journal of Pharmacology 698 (2013) 19-30.

функционирования которой лежат нейронные, эндокринные и иммунные механизмы, обеспечивающие двунаправленную связь между головным мозгом и пищеварительным каналом. К структурам «кишечно-мозговой оси» относят блуждающие, крестцовые, чревные нервы, ядро одиночного пути, гипоталамус, таламус и корковые отделы [50; 51].

Уже в 2000 г. E.R. Partosoedarso и L.A. Blackshaw предполагали участие Глу в передаче нервных импульсов от слизистой оболочки ЖКТ к нейронным сплетениям ЭНС и головному мозгу, посредством выпуска Глу, в результате активации хемо- и механорецепторов слизистой оболочки ЖКТ [15]. В 2001 г. была установлена иммунореактивность VGluT<sub>2</sub> в афферентных нейронных волокнах в составе блуждающего и спинальных нервов, в центральных отрезках вагусных афферентов в ядре одиночного пути ((nucleus. tractus solitarius), которое является общим для VII, IX и X пар черепно-мозговых нервов, на его клетках заканчиваются волокна, проводящие импульсы вкусовой чувствительности) [48]. В настоящее время отростки первых афферентных нейронов блуждающего и спинальных нервов выявлены во всех трех оболочках ЖКТ (слизистой, мышечной и серозной) на протяжении от пищевода до прямой кишки [37].

### Глутамат в активации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ

Предполагают, что в регуляции моторной активности ЖКТ могут участвовать и ионотропные и метаболитные рецепторы Глу.

AL Kirchgessner (2001) показано, что в условиях эксперимента Глу стимулирует сокращение мышечных волокон, активируя рецепторы NMDA на возбуждающих холинергических нейронах (атропин блокирует вызванные Глу (или NMDA-вызванные) сокращения) [45]. Этот механизм — увеличение выделения АЦХ в ЭНС в связи с активацией Глу рецепторов NMDA — был предложен в качестве возможной Глу-индуцированной регуляции сокращений в ЖКТ и у человека [46; 52]. Описана причастность рецепторов AMPA к модуляции подвижности дистального участка толстой кишки у морской свинки [45]. По данным P.J.Hornby (2001), активация NMDA — рецепторов и He-NMDA рецепторов в dorsal medullary nucleus увеличивала сократимость желудка, и данный эффект был заблокирован антагонистами NMDA рецепторов [35].

M Julio-Pieler, 2013 описывают участие mCluR III в регуляции вкусового восприятия, работы пищеводных сфинктеров, моторной и секреторной активности желудка, тонкой и толстой кишки [37].

Наиболее известным является мнение, что преобладающую роль в активирующем влиянии нервной регуляции на гастроинтестинальную моторную активность играет холинергическая нейромедиаторная система [48; 52], по другим источникам ключевым нейромедиатором моторики ЖКТ служит серотонин [50]. Вместе с тем, установлено, что вызванные Глу сокращения гладкомышечных волокон дна желудка по мощности, составляют 38,83% от величины сокращений, инициированных АЦХ, и являются подобными и более сильными, чем вызванные серотонином и гистамином [53].

В экспериментальных условиях зарегистрированы инициируемые Глу сокращения (а в ряде исследований и их зависимость от концентрации Глу) мышечных волокон дна желудка [53], проксимальных и дистальных отделов тонкой кишки [17; 45], толстой [37], в том числе и прямой кишки [53].

Y. Toyomasu и соавт. (2010) продемонстрирован дозозависимый эффект вводимого в желудок глутамата натрия у собак не только на активацию, но и на координирование моторно-эвакуаторной функции желудка и проксимальных отделов тонкой кишки [17].

Эти данные были подтверждены M. Kusano и соавт. (2013) в клиническом наблюдении — у здоровых мужчин добровольцев внутрижелудочное введение глутамата натрия способствовало увеличению эвакуаторной способности желудка. Последнее может указывать на ещё один потенциальный способ улучшения замедленного опорожнения желудка [2], а по данным D.G. Burrin и B. Stoll (2009) и стимуляции гастродуоденальной двигательной активности с целью увеличения толерантности к энтеральному питанию, в том числе у недоношенных детей [1].

Вместе с тем, G.D. Wang и соавт. (2014) в своем исследовании не выявили ни стимуляции, ни ингибирования сократительной активности тонкой кишки морской свинки и человека, под влиянием, как L-Глу, так и агонистов рецепторов Глу [54].

Необходимо отметить, что в пищевой промышленности глутамат натрия широко используется как вкусовая добавка ко многим продуктам [55; 56]. В полости рта, Глу в составе пищевых продуктов вызывает уникальный вкус, который, как правило, способствует формированию условного рефлекса к пероральному употреблению белка. [57]. В нескольких обзорах содержится выводы об отсутствии доказательств причастности глутамата натрия к серьезным проблемам, связанным со здоровьем населения, и он является общепризнанным в качестве безопасной пищевой добавки. В исследовании у недоношенных детей пероральный прием Глу, превышающий норму его введения в 2 и 4 раза, не увеличивал его концентрацию в плазме крови. Данные о нейротоксичности в не-

скольких экспериментальных моделях получены только при энтеральном или парентеральном введении чрезвычайно высоких доз Глу [1].

### Рецепторы NMDA в условиях воспаления

По данным J Kaszaki и соавт. (2012), в начальном периоде локальной воспалительной реакции экспрессия NMDA-рецепторов на нейронах, относящихся к мышечной оболочке ЖКТ, увеличивается, обуславливая повышенную возбудимость и гастроинтестинальную гиперкинезию. Низкие дозы эндотоксина изменяют миоэлектрическую активность тонкой кишки, вызывая повторные «всплески» потенциалов действия, что сопровождается увеличением транзита кишечного содержимого. Когда воспаление протекает тяжело или длительно и простирается к более глубоким слоям тканей, увеличивается выработка провоспалительных цитокинов и в частности фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Провоспалительные цитокины стимулируют выпуск NO (вызывая дисфункцию нитроксидергической нейротрансмиссии) и простагландинов, что ведет к нарушению гладкомышечной сократимости и супрессии двигательной активности ЖКТ [52].

Известно, что активация воспалительных и иммунных процессов сопровождается увеличением ферментов «кинуринового пути» — генерации агониста NMDA — хинолиновой кислоты и его антагониста — кинуреновой кислоты с широким спектром антагонистических свойств в супрафизиологических концентрациях. Кинуреновая кислота является также антагонистом  $\alpha_7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и подавляет дофаминергическую нейротрансмиссию [58]. Баланс этих веществ в течение воспалительной реакции может иметь глубокое влияние на возбудимость кишечных нейронов и, следовательно, на моторную активность ЖКТ [59]. Во многих случаях неинфицированного воспалительного процесса (гипоксии и ишемии-реперфузии), а также при острых или хронических инфицированных воспалительных реакциях выявлено увеличение активности ферментов кинуренинового пути метаболизма триптофана — индоламин — 2,3-диоксигеназы (в легких, плаценте, почках, селезенке, крови, головном мозге) и триптофан-2,3-диоксигеназы (в печени). Что в конечном итоге приводит к повышенному образованию кинуреновой кислоты. Выраженность активации ферментов «кинуринового пути» коррелирована с тяжестью и неблагоприятным исходом течения инфицированных воспалительных процессов, уровни метаболитов индоламин — 2,3-диоксигеназы увеличены в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ликворе) у пациентов с сепсисом. Содержание L-кинурина в плазме крови повышено у пациентов с болезнью Крона и другими ишемическими и воспалительными заболеваниями органов брюшной полости [52].

### Защитная и разрушительная роль активации NMDA-рецепторов — «NMDA-рецепторный парадокс»

Установлено, что длительная чрезмерная активация NMDA-рецепторов вызывает некроз и апоптоз нейронов [60]. Но и блокада NMDA-рецепторов в естественных условиях также вызывает гибель нейронов. Согласно ранее известной модели, метаболические реакции в нейроне на стимуляцию NMDA-рецепторов имеют колоколообразную кривую, где оба варианта «слишком много и слишком мало» — потенциально опасны [61]. Их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность становится причиной дезорганизации синаптических процессов [38]. Значительное повышение концентрации Глу может вызвать перевозбуждения его рецепторов и привести к увеличению внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , что способствует повреждению нейронов или их гибели [62].

Согласно новой модели, активация синаптических NMDA-рецепторов оказывает нейропротекторное действие, в то время как стимуляция экстрасинаптических NMDA-рецепторов преимущественно инициирует «пути клеточной гибели» [61; 63]. По заключению G.E. Hardingham and H. Bading (2010) «судьба нейронов» определяется не только общей выраженностью стимуляции NMDA-рецепторов, но и тем, в какой мере активированы синаптические и экстрасинаптические NMDA-рецепторы. Доказательства нейропротекторного эффекта активации NMDA-рецепторов предполагают потенциальную возможность его использования с целью восстановления и профилактики отсроченной гибели нейронов в постреперфузионном периоде [61].

### Метаболизм и физиологические эффекты глутамата в условиях ишемии

В настоящее время сведения о метаболизме и физиологических эффектах Глу в условиях гипоксии остаются дискуссионными [64]. По данным О.И. Писаренко (1991) и HR Zielke и соавт. (2009), окисление эндогенного Глу резко увеличивается в условиях ишемии, что приводит к значительному снижению его внутриклеточного содержания [65; 66]. Увеличение потребления Глу и/или глутамина в условиях гипоксии SA Brose и соавт. (2013) описывают в качестве одного из механизмов адаптации тканей к анаэробным условиям. Как известно, основным энергетическим субстратом клеток является глюкоза, в качестве дополнительных — нейроны и клетки глии могут использовать в первую очередь Глу и аспартат [11]. Кислородное ограничение приводит к генетическому и биохимическому перепро-

раммированию центрального метаболизма — в клетках, выращенных в условиях гипоксии, основная фракция ацетила-коэнзима А образуется не из глюкозы (рис.2), а через путь карбоксилирования из глутамината. [67]. Согласно Е.В. Стельмашук (2010), при гипоксии или ишемии активность глутаминатазы (фермента, посредством которого в митохондриях осуществляется образование Глутамината из глутамината) может значительно возрасти [68]. По данным J.L. Stobart and С.М. Anderson (2013), потребление Глутамината в астроцитах (их аналогом в ЖКТ являются клетки кишечной нейроглии) коррелирует с повышением гликолиза и лактата [69].

Согласно T Welbourne и I Nissim (2001), хронический метаболический ацидоз также уменьшает внутриклеточное содержание Глутамината [70].

По другим сведениям, активность глутаминсинтетазы, локализованной в основном в клетках глии (она катализирует переход Глутамината в глутамин), резко падает при ишемии-реперфузии в мозге грызунов и у человека при многих известных нейродегенеративных заболеваниях [71]. Эксайтотоксичность, как полагают, сопутствует широкому кругу хронических нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз [62]. Согласно Kirchgessner A.L. (2001), повышенная активация рецепторов Глутамината может быть обусловлена гипоксией и ишемией [45].

### Методы определения содержания глутаминовой кислоты в биологических средах

Как известно, для изучения механизмов развития функциональных нарушений органов и систем, и поиска новых лабораторных маркеров используют показатели, отражающие состояние их нейрогуморальной регуляции [72]. АК исполняют роль интермедиаторов, связывающих между собой основные метаболические пути. В норме в крови и тканях поддерживается относительное постоянство содержания аминокислот (АК). В связи с этим, исследование АК состава плазмы крови, может служить интегральным показателем функционирования регуляторных систем организма [73]. Снижение уровня медиатора в ткани, может свидетельствовать о повышенном его высвобождении или об угнетении синтеза [23].

Возвращаясь к вопросу о содержании Глутамината в организме, по данным A. Leibowitz et al. (2012), его концентрация в крови отрегулирована выпуском от печени и поглощением главным образом в скелетных мышцах. Точные механизмы, которые приводят к изменению уровня Глутамината в плазме крови остаются неизвестными, но, в итоге они могут заключаться в выпуске или перераспределении Глутамината между органами или активации естественных нейтрализующих механизмов [74].

Концентрация Глутамината во внеклеточной жидкости определяет степень стимуляции рецептора [75]. Содержание Глутамината в тканях (интерстициальной жидкости головного мозга, зоне межкисечного анастомоза), может

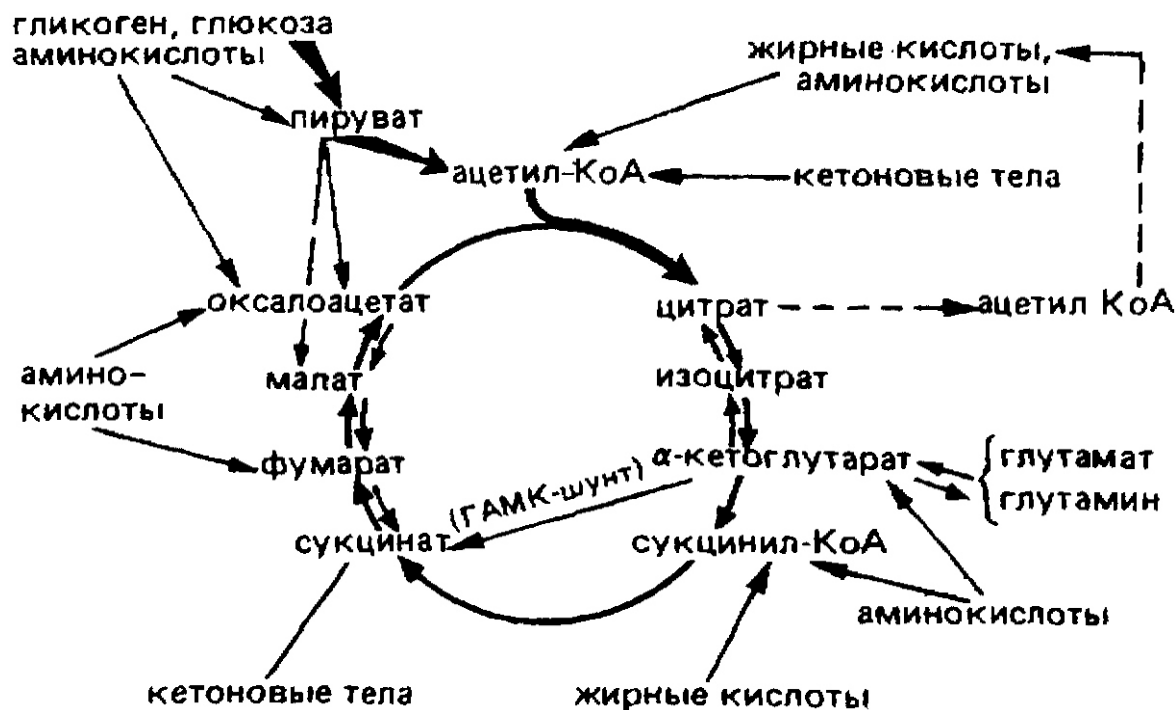


Рис. 2. Цикл трикарбоновых кислот и сопряженные реакции [Нейрохимия. Под ред. И.П. Ашмарина, В.П. Стукалова, 1996].

быть исследовано путем применения тканевого микродиализа [76]. Однако инвазивность методики и то обстоятельство, что микродиализ отражает изменения концентрации исследуемого вещества в очень ограниченном объеме паренхимы органа, ограничивает его широкое использование [77]. Неинвазивным способом определить концентрации нескольких нейрхимических веществ, как в поврежденной, так и в морфологически неизменной ткани мозга возможно с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [78].

Но наиболее доступными средствами косвенной оценки глутаматного гомеостаза на сегодня признаны определения концентрации Глу в цереброспинальной жидкости и плазме крови [36]. Доминирующим методом идентификации АК служит высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), наиболее совершенным способом детектирования является масс-спектрометрический [23]. По данным клинических исследований, концентрация Глу в плазме периферической крови (в частности у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой), отражает выраженность неврологических проявлений глутаматергической дисфункции [79].

Одновременная оценка уровня исследуемого медиатора (например, Глу), наряду с содержанием продуктов его инактивации (глутамина) отражает кругооборот соответствующего медиатора. Методологически наиболее правильными, согласно В.К. Поздеева и Н.В. Поздеева (2013), являются параллельные исследования уровней медиатора и продуктов их инактивации в структурах исследуемых тканей (например, головном мозге) и одновременно в среде (цереброспинальной жидкости, плазме крови), куда в значительной степени высвобождаются эти вещества. Однако такие исследования в подавляющем большинстве случаев возможны лишь в экспериментальных условиях [23].

Далее, будут представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, отражающих оценку состояния ГНС в условиях стресса при сохраненных и нарушенных адаптационных возможностях организма, а также у больных в критическом состоянии.

### **Содержание глутаминовой кислоты в плазме крови в условиях стресса при сохраненных адаптационных возможностях организма**

По данным С.В. Глинник и соавт. (2007) тепловое воздействие у здоровых крыс приводило к увеличению концентраций большинства исследованных аминокислот в плазме крови и головном мозге [73]. Уровень аутоантител к Глу в крови животных был повышенным, как во время стрессорной нагрузки, так и после стрессорных воздействий [80].

В экспериментальном исследовании К. Noworyta-Sokolowska et al. (2013), после однократного периферического введения высокой дозы липополисахарида (ЛПС), отмечалось значимое увеличение внеклеточной концентрации Глу. По заключению авторов эксперимента на ранней стадии воспалительной реакции ЛПС активизирует клетки глии и приводит к увеличению выработки нейротрансмиттеров (в частности Глу) [81].

У здоровых добровольцев при интенсивной физической нагрузке (60-минутная велоэргометрия) содержание Глу в плазме крови значительно возрастало, а его внутримышечная концентрация снижалась. Наиболее вероятными механизмами повышения концентрации Глу по заключению авторов исследования при этом могли служить повреждения скелетных мышц, или перераспределение Глу из них и других периферических тканей, являющих депо Глу [74].

По данным J. Wernerman и соавт. (1993) и F. Hammarqvist и соавт. (2001) у здоровых добровольцев после начала им инфузии адреналина или комбинации стрессорных гормонов (сочетанного введения адреналина, кортизола, глюкагона) установлено снижение Глу в мышечной ткани (без снижения Глу в плазме крови) [82; 83].

Снижение концентрации Глу в скелетных мышцах на протяжении первых 48 часов зарегистрировано у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, перенесших абдоминальное оперативное вмешательство [84].

Таким образом, в организме при возникновении стресса и сохраненных адаптационных возможностях наиболее часто наблюдается увеличение содержания Глу в плазме крови, как проявление повышения функционирования ГНС. Наиболее вероятными механизмами этого процесса служат перераспределение нейромедиатора из периферических тканей, служащих его депо и увеличение выработки Глу клетками глии при воспалении.

### **Содержание глутаминовой кислоты в плазме крови в условиях стресса при снижении адаптационных возможностей организма и при критических состояниях**

Компонентами критического состояния любой этиологии, как известно, служат катехоламинемия, гипоксия, гиповолемия, метаболический ацидоз [85]. При снижении  $P_aO_2$  ниже 60 мм рт ст в результате симпатической стимуляцией активируются хеморецепторы каротидного синуса и аорты [10]. Сепсис, травма и обширные оперативные вмешательства сопровождаются выбросом контринсулярных гормонов и цитокинов [86].



В условиях эксперимента, в исследованиях, проведенных у добровольцев, а также при клинических наблюдениях у больных было выявлено, что умеренная и высокая степень выраженности метаболической стрессовой реакции может сопровождаться уменьшением содержания Глу в плазме крови. Наиболее вероятными механизмами снижения Глу концентрации в плазме крови при этих процессах по заключению ряда авторов, служит угнетение его синтеза в печени и/или увеличение потребления в тканях. [3], и, по-видимому, является проявлением истощения ГНС.

Вместе с тем, снижение функционирования ГНС в условиях стресса может быть оценено и как проявление типовой защитно-приспособительной реакции, предупреждающей генерализацию патологического процесса. При действии стрессоров возможно развитие угнетения афферентно-эфферентных центральных взаимодействий с усилением «автономности» в регуляции. В остром периоде повреждения отделов гастродуоденального комплекса (в частности пилорического отдела желудка), происходит консолидация процессов торможения миоэлектрической и афферентной активности всех структур гастродуоденального комплекса [87].

В экспериментальных условиях Д. Клох и соавт. (2010) показали, что длительное течение стресса (в модели нейроэндокринных постстрессорных нарушений) приводит к снижению Глу и глутамин (основного метаболита Глу) в медиальной префронтальной коре головного мозга. И служит доказательством индуцированного длительным стрессом снижения нейронной активности без изменения структурной целостности нейронов в корковых зонах мозга [88].

По данным А. Leibowitz и соавт. (2012), введение адреналина или кортикотропин-релизинг фактора у крыс вызывает значительное уменьшение концентрации Глу в крови. [74]. Преимущественно уменьшение содержания АК в плазме крови и мозге в ответ на тепловой стресс у животных, страдающих гипотиреозом, по предположению С.В. Глинник и соавт. (2007), возможно, объясняется снижением адаптационных возможностей организма экспериментальных животных [73].

Эндотоксемия (интраперитонеальная инъекция ЛПС) в условиях экспериментов, проведенных С. Voutry et al. (2012), вызывала быстрое уменьшение концентрации почти всех аминокислот, включая Глу в плазме крови и мышечной ткани [89].

Во время модулирования прогрессирующей воспалительной реакции (введение ЛПС — в течение 5 дней) выявлено значительное снижение внеклеточной концентрации Глу, а также допамина и аденозина. По заключению авторов уменьшение внеклеточ-

ного уровня Глу, вероятно было обусловлено значительным повреждением тканей и возникновением сепсиса [81].

По данным В.М. Бондаренко и Рябиченко Е.В. (2013), хроническое течение стресса вызывает снижение не только синтеза серотонина, но и других нейромедиаторов, воздействующих на ЖКТ. Последнее не только усиливает воспаление (например, при системных хронических инфекциях), но и может привести к нарушению нейропластичности и нейрогенерации [50]. При КС по мере стихания остроты патологического процесса или в связи с длительностью его течения и масштабом поражения медиаторная буря сменяется истощением, уровень нейромедиаторов падает ниже нормы [90].

### Содержание глутамата в плазме крови при туберкулезе, политравме, сепсисе

В экспериментальном исследовании у морских свинок с различной тяжестью туберкулезного процесса (выраженностью воспалительной реакции, интоксикационного синдрома и распространенности процесса) концентрацию Глу в плазме менее 76 мкмоль/л наблюдали при тяжелом состоянии животных, в интервале концентрации Глу — 125—227 мкмоль/л — при средней степени тяжести, и более 227 мкмоль/л — при легкой [91].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), выявлено снижение концентрации Глу в плазме и ткани скелетных мышц [92; 93]. По мнению авторов, наблюдаемое снижение в плазме уровня АК возможно имеет связь с воспалительным процессом [92].

R.F. Vesali и соавт. (2005) при моделировании начальной фазы сепсиса у человека (после введения эндотоксина здоровым добровольцам) описывают непрерывное уменьшение с первых часов эндотоксемии концентрации Глу в артериальной крови [94].

Было показано, что у пациентов с политравмой и/или сепсисом [95; 96], септическим шоком [3] концентрация Глу в плазме снижается по сравнению с показателями нормы. А также, что относительно более низкие значения концентрации Глу в плазме могут служить независимым предиктором неблагоприятного исхода в ОРИТ у пациентов с сепсисом [4] и септическим шоком [3].

Эти данные приобретают особую актуальность в сопоставлении с определением сепсиса на основе концепции системной воспалительной реакции, принятой в 1991 г. — по данным В.В. Мороза и А.М. Голубева (2013) — на основании этой концепции 90% больных отделений реанимации отвечает критериям сепсиса [97].

### Содержание глутамата в плазме крови при остром нарушении мозгового кровообращения

Внезапное снижение кровотока приводит к уменьшению доставки кислорода и глюкозы в зону ишемии головного мозга. Вследствие аноксической деполаризации развивается быстрая потеря мембранного потенциала с последующей дисрегуляцией ионных потоков и нарушением функции ионотропных рецепторов Глу и АТФ [38]. В связи с энергетическим истощением, нарушением работы транспортеров возбуждающих аминокислот (как одного из главных механизмов), осуществляющих перенос Глу в астроциты, происходит накопление избыточного количества нейромедиатора в синапсе [75; 98].

В экспериментальной модели инфаркта, захватывающего часть коры и стриатума (при окклюзии средней мозговой артерии у крыс) повышение концентрации Глу в межклеточном веществе головного мозга является временным и длится всего несколько часов после возникновения ишемии. В модели «проходящей ишемии» — она нормализуется через 60 минут, в модели постоянной ишемии — через 3—6 ч. Концентрация Глу в плазме оставалась стабильной в течение первых 4 ч после начала ишемии. Затем она постепенно достигала пиковых уровней через 8—24 ч, (относительное её увеличение составляло 286—299%) и возвращалась к исходным значениям через 48—72 ч. Эти данные согласуются с наблюдаемым в течение 48—72 часов увеличением концентрации Глу в плазме крови у пациентов с ОНМК и инфарктом головного мозга, как последствием ЧМТ [36; 74].

В клинических условиях N. Puig и соавт. (2000) описывают стабильное повышение концентрации Глу в спинномозговой жидкости на протяжении до 4 сут у больных с выраженными посттравматическими ишемическими изменениями головного мозга и в течение нескольких дней после нетравматического обширного инфаркта мозга. Повышение уровня Глу в крови лишь после нескольких часов (в среднем через 4—6 ч) от начала возникновения ишемии головного мозга, авторы связывают с задержкой при прохождении Глу через гематоэнцефалический барьер [99].

В экспериментальных условиях была оценена двигательная активность ЖКТ при ишемическом повреждении головного мозга. Через 2 часа после окклюзии средней мозговой артерии зарегистрировано отчетливое снижение двигательной активности ЖКТ (главным образом вызванное активацией симпатического отдела нервной системы, кроме того, как известно, дефицит ацетилхолина сопутствует любому критическому состоянию мозга [100]). Мощный тормозной эффект на моторную функцию пищеварительного канала был неизменным в течение 12 ч [101]. Вместе

с тем, авторы этого исследования отмечают, снижение сократительная активность продольного мышечного слоя кишечной стенки при введении антагониста NMDA-рецепторов Глу. Снижение кишечного транзита при этом составляло  $28,8 \pm 9,5\%$ . Таким образом, было продемонстрировано, что в регуляции желудочно-кишечной двигательной активности при ишемическом повреждении головного мозга, участвуют также и элементы глутаматергической системы (NMDA-рецепторы глутамата) [101].

### Содержание глутамата в плазме крови при черепно-мозговой травме

По данным Гомазкова О.А. (2014), при черепно-мозговой травме — механическом повреждении структур мозга и всплеске «активности факторов гормонального стресса», выраженность нейрохимических нарушений определяется степенью механического разрушения структур мозга, исходной устойчивостью нейрохимических систем к патологическому воздействию, быстротой и степенью включения защитных нейрохимических и функциональных систем [38].

Исследования, проведенные S.R. Petersen и соавт. (1996), продемонстрировали снижение концентрации Глу при ЧМТ в тканях головного мозга крыс и у пациентов с ЧМТ без травматических повреждений других частей тела [102].

В экспериментальных моделях черепно-мозговой травмы ЧМТ и клинических исследованиях у больных с травмой головного мозга, проведенных Dai SS и соавт. (2013), уровень глутамата в плазме был повышенным на 6, 12 и 24 ч после травмы и значительно выше при более тяжелом повреждении [103].

В клиническом исследовании Александровой Е.В. (2013) показано, что при тяжелой ЧМТ могут наблюдаться синдромы глутаматергической избыточности (прогностически более был благоприятный) и глутаматергической недостаточности. По заключению автора в настоящее время пересматривается роль повышенного Глу как отрицательного фактора при ЧМТ, на первый план выводится его влияние на процессы нейропротекции и нейрорегенерации, несмотря на повышение концентрации глутамата в остром периоде травмы, активность его NMDA-рецепторов в первые часы оказывается сниженной, что, по-видимому, препятствует развитию механизмов эксайтотоксичности [79].

### Содержание глутамата в плазме крови у пациентов, находящихся на программном гемодиализе и онкологических больных

У пациентов, находящихся на программном гемодиализе при исследовании натошак в день пропуска сеанса гемодиализа было выявлено увеличение по

сравнению с референтными значениями содержания Глу в эритроцитах и плазме крови. Точная причина данного явления остается не выясненной. Вместе с тем известно, что при хронической почечной недостаточности из-за избытка белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs) происходит ингибирование биологической активности инсулиноподобных факторов роста [104; 105]. По предположению авторов исследования, возможно, что именно эта причина способствовала у больных с уремией снижению поглощения Глу в мышечной ткани, приводящей к кумуляции Глу в эритроцитах крови [106].

О повышении Глу в плазме венозной крови сообщено в результатах исследования, проведенного у 60 онкологических пациентов (35 с желудочно-кишечным раком, 19 с почечно-клеточным раком, и 6 с бронхиальным раком). По мнению авторов, увеличение концентрации Глу в плазме венозной (и в несколько меньшей степени артериальной) крови у этих пациентов было следствием сниженной возможности переноса Глу в периферические ткани. Основной гипотезой служило нарушение функционирования  $\text{Na}^+$ -зависимой мембранной транспортной системы переноса Глу в мышечные клетки в результате патологически повышенной внутриклеточной концентрация ионов  $\text{Na}^+$  [107].

### Содержание глутамата в плазме крови у больных в терминальном состоянии (результаты собственных наблюдений)

По данным наших наблюдений (пилотного исследования) у 27 больных, находящихся в крайне тяжелом состоянии, с оценкой общей тяжести по АРАСНЕ II 30 (24; 38), 15 «хирургического профиля» (после оперативного вмешательства абдоминального и не абдоминального характера), 12 — «терапевтического профиля» (без хирургического вмешательства), из которых 7 пациентов были с ОНМК на 3—10 сутки от начала заболевания, при поступлении в отделение реаниматологии выявлены либо нормальный, либо сниженный уровень Глу в плазме крови. Повышения концентрации Глу относительно референтных значений не зарегистрировано ни в одном случае. Установлена высокая корреляционная/ассоциативная взаимосвязь ( $r = 0,864$ ) между снижением Глу в плазме относительно нормы и цитрулина (метаболита Глу) относительно 10 мкмоль/л, (величины, оказывающей отрицательное влияние на выживаемость у пациентов в КС [108]). Выявлена умеренная корреляция ( $r = 0,548$ ) — между снижением содержания глутамин и Глу в плазме крови относительно нормы. Снижение уровня Глу в плазме относительно референтных значений у обследованных больных бы-

ло ассоциировано с более выраженным нарушением (снижением) электрической (основополагающей моторной) активности проксимальных отделов тонкой кишки — одним из ведущих патогенетических факторов развития острой желудочно-кишечной недостаточности у больных в КС [109] и меньшей кумулятивной выживаемостью в отделении реаниматологии во временном промежутке с 3-го по 28-е сутки ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Большой объем накопленного фактического материала свидетельствует о роли Глу, как возбуждающего нейротрансмиттера или ко-нейротрансмиттера не только в ЦНС, но и в ЭНС, а также по ходу «кишечно-мозговой оси», что обосновывает его участие в нервной регуляции моторной активности ЖКТ и в нарушениях двигательной активности пищеварительного канала при различных заболеваниях. Дисфункция ГНС, по всей видимости, является одним из составляющих патогенетических компонентов нейрогенных нарушений моторной активности ЖКТ и у реанимационных больных. Известно, что, у больных в КС, несмотря на многогранность этиопатогенетических факторов возникновения нарушений моторной активности ЖКТ, прослеживается определенная универсальность в механизмах их развития. Одним из проявлений этой универсальности служат две последовательные фазы (нейрогенная и воспалительная) развития нарушений в многоуровневой системе нейрогуморальной регуляции двигательной активности ЖКТ при формировании КС у пациентов с первоначально различной основной патологией [110; 111].

С этих позиций можно говорить, что при стрессовом состоянии с нарушением адаптационных возможностей и при терминальном состоянии организма действует целый ряд патогенетических механизмов, определяющих в конечном итоге развитие, как правило, гипофункции ГНС, которая является наиболее неблагоприятным её состоянием с точки зрения прогностического фактора у наиболее тяжелых больных.

### Список литературы

1. Burrin D.G., Stoll B. Physiologic and metabolic functions of glutamate within the stomach. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:850S-856S.
2. Kusano M, Hosaka H, Kawada A, Kuribayashi S, Shimoyama Y, Zai H, Kawamura O, Mori M. Gastrointestinal Motility and Functional Gastrointestinal Diseases. *Curr Pharm Des*. 2013 Jul 26.
3. Poeze M, Luiking YC, Breedveld P, Manders S, Deutz NE. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival. *Clin Nutr*. 2008; 27(4):523-30.

4. 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*. 2014. — 33 (1): 179-82.
5. Гайтон, А.К. *Медицинская физиология* / А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл / Пер. с англ. Под ред. В.И. Кобринна. М. Логосфера, 2008.
6. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2007; 5: 4-10.
7. Беляева И.А., Язык Г.В., Одинаева Н.Д. *Новые подходы к коррекции дисфункций желудочно-кишечного тракта у новорожденных*. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. ООО «Гастро». — Санкт-Петербург. 2008; 4: 14-8.
8. Costes LM, Voetsxstaens GE, de Jonge WJ, Cailotto C. Neural networks in intestinal immunoregulation. *Organogenesis*. 2013; 9(3): 216-23.
9. Кулинский, В. И. Нейротрансмиттеры и головной мозг. *Соросовский образовательный журнал*. 2001; 6: 11-6.
10. *Базовый курс анестезиолога: учебное пособие* / под ред. Э.В.Недашковского, В.В. Кузькова. Архангельск, Северный государственный медицинский университет, 2010.
11. *Нейрохимия*. Под ред. И.П. Ашмарина, В.П. Стукалова. М.: изд. Института биомедицинской химии РАН, 1996.
12. Семьянов А.В., Казанцев В.Б. *Нейрон-глиальное взаимодействие в мозге*. Нижний Новгород; 2007.
13. Семьянов А. В. Особенности гамкергической передачи и ее модуляция гетерорецепторами в поле СА1 гиппокампа / Автореф...дисс. докт. биол. наук. 2002; Пушкино-Лондон, 33 с.
14. Лычкова А.Э. Серотонинергическая регуляция пищеварительной системы. М.: Издательство РАН, 2012.
15. Partosoedarso ER, Blackshaw LA. Roles of central glutamate, acetylcholine and CGRP receptors in gastrointestinal afferent inputs to vagal preganglionic neurons. *Auton Neurosci*. 2000; 1;83(1-2):37-48.
16. Bloom S, Ghatei M, Bech P. Measurement of gut hormones in plasma. *Methods Mol Biol*. 2013;1065:147-70.
17. Toyomasu Y, Erito Mochiki, Mitsuhiro Yanai, Kuoyichi Ogata, Yuichi Tabe, Hiroyuki Ando, Tetsuro Ohno, Ryuusuke Aihara, Hiroaki Zai and Hiroyuki Kuwano Intra-gastric monosodium l-glutamate stimulates motility of upper gut via vagus nerve in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 298:R1125-R1135, 2010.
18. *Глутаминовая кислота*. J. Russell, R. Cohn. — «VSD». 2012.
19. Nakamura E, Uneyama H, Torii K. Gastrointestinal nutrient chemosensing and the gut-brain axis: significance of glutamate signaling for normal digestion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28 Suppl 4:2-8. doi: 10.1111/jgh.12408
20. Nissim I Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *American Journal of Physiology — Renal Physiology* -1999 Vol. 277.F493-F497
21. Ruth M.R, Field C.J. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *J Anim Sci Biotechnol*. 2013; 4(1): 27.
22. *Скальный А.В. Нутрициология: основные понятия и термины: терминологический словарь* / А.В.Скальный, И.А.Рудаков, С.В. Нотова, Т.И. Бурцева, В.В. Скальный, О.В. Баранова, С.Г. Губайдулина. — Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005.
23. *Методы нейрохимических исследований в клинике* / В.К. Поздеев, Н.В. Поздеев. СПб: Реноме, 2013.
24. *Карабань И.Н., Карабань Н.В., Карасевич Н.В. Блокаторы глутаматных рецепторов (Неомидантан) в патогенетической терапии болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний* (Методические рекомендации). Киев. 2009.
25. Терешина Е.В. Обзор по теме «Обоснование метаболической составляющей перфузионной среды для изолированного мозга». Москва, 2012.
26. Kitamura A, Tsurugizawa T, Uematsu A, Torii K, Uneyama H. New therapeutic strategy for amino acid medicine: effects of dietary glutamate on gut and brain function. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(2):138-44.
27. Blachier F, Boutry C, Bos C, Tome D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):814S-821S.
28. Уразаев А.Х., Никольский Е.Е., Маломуж А.И. Глутаматергическая модуляция нервно-мышечной передачи у позвоночных. *Российский физиологический журнал*, 2004; 8:957-67.
29. Delgado TC. Glutamate and GABA in Appetite Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 15:4:103.
30. Linke N, Bodi N, Resch BE, Fekete E, Bagyanszki M. Developmental pattern of three vesicular glutamate transporters in the myenteric plexus of the human fetal small intestine. *Histol Histopathol*. 2008 Aug;23(8):979-86.
31. Журавлева З.Н., Журавлев Г.И., Ермаков А.А. Ультраструктурные особенности синаптических связей между нейронами трансплантата и мозгом реципиента. Современные проблемы науки и образования Изд. Дом «Академия естествознания» №1 2010 с.7-11
32. Матвеева Н.Ю. Нейрохимическая специализация нейронов сетчатки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; 2:66-70.
33. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы. *Природа — РАН*. 2005; 7: 3-8.
34. 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; 4:72-6.
35. Hornby PJ. Receptors and transmission in the brain-gut axis. II. Excitatory amino acid receptors in the brain-gut axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(6):G1055-60.
36. Tremolizzo L., Sala G., Zoia C.P., Ferrarese C. Assessing Glutamatergic Function and Dysfunction in Peripheral Tissues. *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19, 1310-5.
37. Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1-3):19-30.
38. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.; 2014. НИИ биомедицинской химии.
39. Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1621-57.
40. Руткевич С.А., Каравай Т.В., Чумак А.Г. Роль нейроактивных аминокислот в межклеточном взаимодействии нейронов заднего рога спинного мозга. Труды БГУ 2008, Беларусь, том 3, часть 1 — 14 с.
41. Jankovic SM, Milovanovic D, Matovic M, Iric-Cupic V. The effects of excitatory amino acids on isolated gut segments of the rat. *Pharmacol Res*. 1999 Feb;39(2):143-8.

42. Абрамов Ю.Б. Иммуные аспекты центральных механизмов боли. *Боль*. 2009; 4: 2-8
43. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; № 4 — ЗАО «РКИ Соверо пресс». С.28-34.
44. Liu M.T., Rothstein J.D., Gershon M.D., Kirchgessner A.L. Glutamatergic Enteric Neurons. *J Neurosci*. 1997; 17: 4764-84.
45. Kirchgessner AL. Glutamate in the enteric nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(6):591-6.
46. Giaronia C, Zanettia E., Chiaravallib A M, Albarelloc L, Dominionio L, Capellac C, Lecchinia S, Frigo G Evidence for a glutamatergic modulation of the cholinergic function in the human enteric nervous system via NMDA receptors. *European Journal of Pharmacology*. 476 (2003) 63- 9.
47. Iwanaga T., Got M., Atanabe M. W. Cellular distribution of glutamate transporters in the gastrointestinal tract of mice. An immunohistochemical and in situ hybridization approach. *Biomedical Research*. 2005 -26 (6) 271-8.
48. Tong Q, Ma J, Kirchgessner AL. Vesicular glutamate transporter 2 in the brain-gut axis. *Neuroreport*. 2001, Dec 21;12 (18):3929-34.
49. Маломуж А.И., Глутаматные рецепторы в нервно-мышечном синапсе позвоночных — 2009 «Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии» сборник научных трудов под редакцией проф., д.м.н. Ильинских Н.Н. Томск; 2004, выпуск 1.
50. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Патогенетические механизмы и принципы терапии заболеваний, связанных с нарушением взаимосвязей кишечно-мозговой оси. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*, 2013, №4. On-line версия журнала на сайте <http://www.elmag.uran.ru>
51. Рябиченко Е.В. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии / Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко *Верхневолжский медицинский журнал*. -2013; Т. 11, вып. 1: 34-9.
52. Kaszaki J, Erces D, Varga G, Szabo A, Vecsei L, Boros M. Kynurenic acid and intestinal neurotransmission: the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Neural Transm*. 2012 Feb;119(2):211-23.
53. Milovanovic D.R., Jankovic S.M. A pharmacological analysis of the contractile effects of glutamate on rat and human isolated gut smooth muscle strips. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002;24(10):661-8.
54. Wang GD, Wang XY, Xia Y, Wood JD. Dietary glutamate: interactions with the enteric nervous system. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(1):41-53.
55. Биотехнология / Т. Г. Волова. Новосибирск; Изд-во Сибирского отделения Российской Академии наук, 1999.
56. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В., Дзюбенко Н.В., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия. *Физика живого*, 2010;18(1): 154-9.
57. Torii K., Uneyama H, Nakamura E. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *J Gastroenterol*. 2013; 48(4): 442-51.
58. Шилов Ю.Е, Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний. *Вестник РАМН*. 2013; 1:35-41.
59. Kaszaki J, Palasthy Z, Erczes D, Racz A, Torday C, Varga G, Vecsei L, Boros M. Kynurenic acid inhibits intestinal hypermotility and xanthine oxidase activity during experimental colon obstruction in dogs. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(1):53-62.
60. 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; 8(10): e77182.
61. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. Oct 2010; 11(10): 682-696
62. Lin C.L., Kong Q., Cuny G.D, Glicksman M.A. Glutamate transporter EAAT2: a new target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Future Med Chem*. 2012; 4(13): 1689-1700.
63. Kaufman A.M., Milnerwood A.J., Sepers M.D., Coquinco A., She K., Wang L., Lee H., Craig A.M., Snyder M., Raymond L.A. Opposing Roles of Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptor Signaling in Cocultured Striatal and Cortical Neurons. *J. of Neuroscience*, 2012, 32(12): 3992-4003.
64. Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, Mattaini KR, Yang J, Hiller K, Jewell CM, Johnson ZR, Irvine DJ, Guarante L, Kelleher JK, Vander Heiden MG, Iliopoulos O, Stephanopoulos G. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature*. 2011 Nov 20;481(7381):380-4.
65. Писаренко О.И. Участие аминокислот в регуляции энергетического обмена мышцы сердца при ишемии и гипоксии / дисс... докт. биол наук — Москва — 1991. — 391 с.
66. Zielke HR, Zielke CL, Baab PJ. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review. *J Neurochem*. 2009 May;109 Suppl 1:24-9. doi: 10.1111/
67. Fan J, Kamphorst JJ, Rabinowitz JD, Shlomi T. Fatty acid labeling from glutamine in hypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive isocitrate dehydrogenase (IDH) flux. *J Biol Chem*. 2013 Oct 25;288(43):31363-9.
68. Стельмашук Е.В., Новикова С.В., Исаев Н.К. Влияние глутамин на гибель культивированных зернистых нейронов, индуцированную глюкозной депривацией и химической гипоксией. *Биохимия*, 2010, том 75, вып.8, с 1150-6.
69. Stobart JL, Anderson CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Front Cell Neurosci*. 2013; Apr 10;7:38.
70. Welbourne T, Nissim I. Regulation of mitochondrial glutamine/glutamate metabolism by glutamate transport: studies with (15)N. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001 May;280(5):C1151-9.
71. Косенко Е.А. Энергетический обмен в норме и при патологии. Роль возбуждающих нейромедиаторов. М.: ЛЕНАНД, 2014.
72. Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю., Видикер Р.В., Бабаева А.Р. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2008; 4: 44-6.
73. Глинник С.В, Ринейская О.Н., Романовский И.В, Красненкова Т.П. Содержание свободных

аминокислот в мозге и плазме крови крыс с экспериментальным гипотиреозом при тепловом стрессе. *Медицинский журнал*. 2007; 3:47-9.

74. Leibowitz A., Klin Y., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Kuts R., M. Dubilet, S. Ohayon, Boyko M., Sheiner E., Shapira Y., Zlotnik A. Effects of strong physical exercise on blood glutamate and its metabolite 2-ketoglutarate levels in healthy volunteers. *Acta Neurobiol Exp*. 2012, 72: 385-96.

75. Zhou Y., Danbolt N.C. GABA and Glutamate Transporters in Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 165.

76. Ромашенко П.Н. Майстренко Н.А. Силин Н.А. Хрыков Г.Н. Струков Е.Ю. Ярошенко А.М. Внутривисцеральной микродиализ — методика ранней диагностики послеоперационной висцеральной ишемии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012; 3:39-44.

77. Тимофеев И.С. Тканевой микродиализ: принципы и клиническое применение метода в интенсивной терапии. *Журнал "Интенсивная терапия"*. Журнал N1. 2007 — <http://icj.ru/journal/number1> — 2007.

78. Труфанов А.Г. Магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике метаболических изменений головного мозга при ишемическом инсульте/ автореф. дисс... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2009.

79. Александрова Е.В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Автореф. дисс... к.м.н. 2013/ — Москва, 27 с.

80. Умрюхин А.Е. Антитела к нейромедиаторам в механизмах стрессорных поведенческих реакций Автореф. Дисс док биол. наук. Москва, 2013; 47 с.

81. Noworyta-Sokolowska K, Gorska A, Golembiowska K. LPS-induced oxidative stress and inflammatory reaction in the rat striatum. *Pharmacol Rep*. 2013; 65(4):863-9.

82. Wernerman J., Hammarqvist F., Botta D., Vinars E. Stress hormones alter the pattern of free amino acids in human skeletal muscle. *Clinical Physiology*. 1993; 13:309-19.

83. Hammarqvist F., Ejesson B., Wernerman J. Stress hormones initiate prolonged changes in the muscle amino acid pattern. *Clinical Physiology*. 2001; 21 (1): 44-50.

84. Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K, Wernerman J. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. *Ann Surg*. 1996;223(4):420-7.

85. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М.; 1984, Медицина.

86. Основы интенсивной терапии. Руководство Всемирной ассоциации анестезиологов (WFSA)/ под ред. Б. Маккормик, Э.В.Недашковского, В.В. Кузькова. 2014; Архангельск.

87. Привалова И.Л. Интраорганные механизмы регуляции миоэлектрической активности и афферентных реакций желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дисс. докт. биол. Наук. 2006.

88. Knox D, Perrine SA, George SA, Galloway MP, Liberson I. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2010;480(1):16-20.

89. Boutry C, Matsumoto H, Bos C, Moinard C, Synober 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;43(4):1485-98.

90. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний) / Зайцев О.С., Царенко С.В. М.; Литасс, 2012.

91. Сабадаш Е. В., Скорняков С.Н. Способ оценки тяжести туберкулезной инфекции патент РФ № 2305286 ГУ "УНИИФ РОСЗДРАВА". 2005.

92. Pouw EM, Schols AM, Deutz NE, Wouters EF. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):797-801.

93. Rutten EP, Engelen MP, Wouters EF, Schols AM, Deutz NE. Metabolic effects of glutamine and glutamate ingestion in healthy subjects and in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):115-23.

94. Vesali RF, Klaude M, Rooyackers O, Wernerman J. Amino acid metabolism in leg muscle after an endotoxin injection in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(2):E360-4.

95. Clowes GH Jr, Randall HT, Cha CJ. Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN J Parenteral Nutr*. 1980;4(2):195-205.

96. Martinez MJ, Giraldez J. Plasma aminogram in critical patients. *Nutr Hosp*. 1993;8(2):79-93.

97. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология*. 2013;9(6): 5-10.

98. Hansel G., Ramos D.B., Delgado C.A., Souza D.G., Almeida R. F., Portela L.V., Quincozes-Santos A., Souza D.O. The Potential Therapeutic Effect of Guanosine after Cortical Focal Ischemia in Rats. *PLoS One*. 2014; 28; 9(2): e90693.

99. Puig N, Davalos A, Adan J, Piulats J, Martinez JM, Castillo J. Serum amino acid levels after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(6):449-54.

100. Холинергическая терапия при критических состояниях центральной нервной системы. По материалам VI национального конгресса анестезиологов (18-21 сентября, г. Львов). *Здоровье Украины*. 2013; 12: 18-9.

101. Ameer NH, Lee JH, Choi MA, Jin GS, Kim MS, Park BR. The Effects of Glutamate NMDA Receptor Antagonist MK-801 on Gastrointestinal Motility after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010;14(3):151-6.

102. Petersen SR, Jeevanandam M, Holaday NJ, Lubhan CL. Arterial-jugular vein free amino acid levels in patients with head injuries: important role of glutamine in cerebral nitrogen metabolism. *J Trauma*. 1996;41(4):687-94; discussion 694-5.

103. Dai SS, Wang H, Yang N, An JH, Li W, Ning YL, Zhu PF, Chen JF, Zhou YG. Plasma glutamate-modulated interaction of A2AR and mGluR5 on BMDCs aggravates traumatic brain injury-induced acute lung injury. *J Exp Med*. 2013 Apr 8;210(4):839-51.

104. Кварацхелия М.В., Нагаева Е.В., Зверев Д.В., Багирова Н.И., Петеркова В.А. Опыт лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 5:65-72.

105. Лекции по педиатрии. Том 6. Нефрология. Под редакцией В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Ф.И. Руснака и И.М. Османова. РГМУ, Москва, 2006.

106. Divino Filho JC, Hazel SJ, Furst P, Bergstrom J, Hall K. Glutamate concentration in plasma, erythrocyte and muscle in relation to plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-1 and insulin in patients on haemodialysis. *J Endocrinol.* 1998;156(3):519-27.

107. Hack V., Stutz O., Kinscherf R., Schykowski M., Kellerer M. Holm E., Droge W. Elevated venous glutamate levels in (pre)catabolic conditions result at least partly from a decreased glutamate transport activity. *J Mol Med.* 1996; 74:337-43.

108. Piton G, Manzon C, Monnet E, Cypriani B, Barbot O, Navellou JC, Carbonnel F, Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):702-6.

109. 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.

110. Caddell KA, Martindale R, McClave SA, Miller K. Can the intestinal dysmotility of critical illness be differentiated from postoperative ileus? *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):358-67.

111. Алексеева Е.В., Попова Т.С., Пасечник И.Н. Функциональные нарушения моторной активности желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях *Хирургия, журнал им. Н.И. Пирогова.* 2013; 9: 73-8.

Поступила

## References

1. Burrin D.G., Stoll B. Physiologic and metabolic functions of glutamate within the stomach. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (3):850-6.

2. Kusano M., Hosaka H., Kawada A., Kuribayashi S., Shimoyama Y., Zai H. et al. Gastrointestinal Motility and Functional Gastrointestinal Diseases. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(16): 2775-82.

3. Poeze M, Luiking YC, Breedveld P, Manders S, Deutz NE. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival. *Clin Nutr.* 2008; 27(4):523-30.

4. Hirose T, Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hamasaki T, Yamano S. et al. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis — The relation to mortality. *Clin Nutr.* 2014; 33 (1): 179-82.

5. Gayton A.K., Hall J. E. *Medical physiology.* Moscow: Logosfera; 2008. (in Russian)

6. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. Physiological basics of motor-evacuation function of the gastrointestinal tract. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2007; 5: 4-10. (in Russian)

7. Belyaeva I.A., Yatsyk G.V., Odinaeva N.D. New approaches to the correction of the neonatal gastrointestinal tract dysfunctions. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2008; 4: 14-8. (in Russian)

8. Costes LM, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ, Cailotto C. Neural networks in intestinal immunoregulation. *Organogenesis.* 2013; 9(3):216-23.

9. Kulinskiy V. I. Neurotransmitters and the brain. *Sorovskiy obrazovatel'nyy zhurnal.* 2001; 6: 11-6. (in Russian)

10. Nedashkovskiy E.V., Kuz'kov V.V., edition. *Basic course for anesthesiologist: Training manual.* Arkhangel'sk: Se-

vernyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2010. (in Russian)

11. Ashmarin I.P., Stukalov V.P., ed. *Neurochemistry.* Moscow: Izd. Instituta biomeditsinskoy khimii RAMN; 1996. (in Russian)

12. Sem'yanov A.V, Kazantsev V.B. *Neuron-glia interactions in the brain. Educational materials for the training program "Storage and processing of information in biological systems".* Nizhniy Novgorod; 2007. (in Russian)

13. Sem'yanov A.V. *Features of GABAergic transmission and its modulation by heteroreceptors in field CA1 of the hippocampus.* Abstract of diss. Pushchino-London.; 2002. (in Russian)

14. Lychkova A.E. *Serotonergic regulation of the digestive system.* Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. (in Russian)

15. Partosoedarso E.R., Blackshaw L.A. Roles of central glutamate, acetylcholine and CGRP receptors in gastrointestinal afferent inputs to vagal preganglionic neurons. *Auton Neurosci.* 2000; 83(1-2):37-48.

16. Bloom S., Ghatei M., Bech P. Measurement of gut hormones in plasma. *Methods Mol Biol.* 2013;1065:147-70

17. Toyomasu Y., Mochiki E., Yanai M., Ogata K., Tabe Y., Ando H. et al. Intragastric monosodium L-glutamate stimulates motility of upper gut via vagus nerve in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298(4): 1125-35.

18. Russell J., Cohn R. *Глутаминовая кислота.* «VSD»; 2012.

19. Nakamura E, Uneyama H, Torii K. Gastrointestinal nutrient chemosensing and the gut-brain axis: significance of glutamate signaling for normal digestion. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (Suppl 4):2-8.

20. Nissim I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *Am J Physiol.* 1999; 277 (4 Pt 2): 493-7.

21. Ruth M.R., Field C.J. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *J Anim Sci Biotechnol.* 2013; 4(1): 27.

22. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A., Notova S.V., Burtseva T.I., Skal'nyy V.V., Baranova O.V., Gubaydulina S.G. *Nutrition science: basic concepts and terms: a Glossary.* Orenburg: GOU OGU; 2005. (in Russian)

23. Pozdeev V.K., Pozdeev N.V. *Methods of neurochemical studies in clinic.* SPb.: Renome; 2013. (in Russian)

24. Karaban' I.N., Karaban' N.V., Karasevich N.V. *Glutamate receptors blockers (Neomidantan) in pathogenetic therapy of Parkinson's disease and other neurological diseases (Guidelines).* Kiev; 2009. (in Russian)

25. Ter'shina E.V. *Review on "Metabolic component rationale of the perfusion medium for the isolated brain."* Moscow; 2012. (in Russian)

26. Kitamura A., Tsurugizawa T., Uematsu A., Torii K., Uneyama H. New therapeutic strategy for amino acid medicine: effects of dietary glutamate on gut and brain function. *J Pharmacol Sci.* 2012; 118(2):138-44.

27. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tome D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3): 814-21.

28. Urazaev A.Kh., Nikol'skiy E.E., Malomuzh A.I. Glutamatergic modulation of vertebrate neuromuscular transmission. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal.* 2004; 8: 957-67. (in Russian)

29. Delgado TC. Glutamate and GABA in Appetite Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:103

30. Linke N, Bodi N, Resch BE, Fekete E, Bagyanszki M. Developmental pattern of three vesicular glutamate transporters in the myenteric plexus of the human fetal small intestine. *Histol Histopathol.* 2008; 23(8):979-86.
31. Zhuravleva Z.N., Zhuravlev G.I., Ermakov A.A. Ultrastructural features of synaptic connections between neurons of the transplant and the brain of the recipient. *Modern problems of science and education.* 2010; 1: 7-11. (in Russian)
32. Matveeva N.Yu. Neurochemical specialization of retinal neurons. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 2: 66-70. (in Russian)
33. Boldyrev A.A. Neuronal receptors in the immune system cells. *Priroda.* 2005; 7: 3-8. (in Russian)
34. Litvinenko I. V., Odinak M. I. Pathogenetic bases of cognitive and psychotropic disorders formation in Parkinson's disease. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2004; 4: 72-6. (in Russian)
35. Hornby P.J. Receptors and transmission in the brain-gut axis. II. Excitatory amino acid receptors in the brain-gut axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280(6):1055-60.
36. Tremolizzo L., Sala G., Zoia C.P., Ferrarese C. Assessing Glutamatergic Function and Dysfunction in Peripheral Tissues. *Curr Med Chem.* 2012; 19(9):1310-5.
37. 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; 698(1-3):19-30.
38. Gomazkov O.A. *Neurogenesis as an adaptive function of the brain.* Moscow: NII biomeditsinskoy khimii; 2014. (in Russian)
39. Vandenberg R.J., Ryan R.M. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev.* 2013; 93(4):1621-57.
40. Rutkevich S.A., Karavay T.V., Chumak A.G. The role of neuroactive amino acids in the intercellular interaction of neurons in the posterior horn of the spinal cord. *Trudy BGU.* 2008; 3 (1):14. (in Russian)
41. Jankovic S.M., Milovanovic D., Matovic M., Iric-Cupic V. The effects of excitatory amino acids on isolated gut segments of the rat. *Pharmacol Res.* 1999; 39(2):143-8.
42. Abramov Yu.B. Immunological aspects of central pain mechanisms. *Bol'.* 2009; 4: 2-8. (in Russian)
43. Davydova O.N., Boldyrev A.A. Glutamate receptors in nervous and immune system cells. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2007; 4: 28-34. (in Russian)
44. Liu M.T., Rothstein J. D., Gershon M. D., Kirchgessner A. L. Glutamatergic Enteric Neurons. *J Neurosci.* 1997; 17: 4764-84.
45. Kirchgessner A.L. Glutamate in the enteric nervous system. *Curr Opin Pharmacol.* 2001; 1(6):591-6.
46. Giaronia C., Zanettia E., Chiaravallib A.M., Albarelloc L., Dominionio L., Capellac C. et al. Evidence for a glutamatergic modulation of the cholinergic function in the human enteric nervous system via NMDA receptors. *Eur J Pharmacol.* 2003; 476(1-2): 63-9.
47. Iwanaga T., Got M., Atanabe M. W. Cellular distribution of glutamate transporters in the gastrointestinal tract of mice. An immunohistochemical and in situ hybridization approach. *Biomedical Research.* 2005; 26 (6): 271-8.
48. Tong Q., Ma J., Kirchgessner A.L. Vesicular glutamate transporter 2 in the brain-gut axis. *Neuroreport.* 2001; 12 (18):3929-34.
49. Malomuzh A.I. Glutamate receptors in vertebrate neuromuscular synapse. In the book: Il'inskikh N. N., ed. *Actual problems of biology, medicine and ecology. Collection of scientific papers, publication 1.* Tomsk; 2004. (in Russian)
50. Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. Pathogenetic mechanisms and principles of diseases treatment, associated with impaired intestinal-brain axis relationship. *Bulletin of the Orenburg scientific center, Ural branch of RAS (electronic journal).* 2013; 4. Available at: . (in Russian)
51. Ryabichenko E.V., Bondarenko V.M. Intestinal-brain relationships in norm and pathology. *Verkhnevolskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 11 (1): 34-9. (in Russian)
52. Kaszaki J., Erces D., Varga G., Szabo A., Vecsei L., Boros M. Kynurenes and intestinal neurotransmission: the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Neural Transm.* 2012; 119(2):211-23.
53. Milovanovic D.R., Jankovic S.M. A pharmacological analysis of the contractile effects of glutamate on rat and human isolated gut smooth muscle strips. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002; 24(10):661-8.
54. Wang G.D, Wang X.Y, Xia Y., Wood J.D. Dietary glutamate: interactions with the enteric nervous system. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014; 20(1):41-53.
55. Volova T. G. *Biotechnology.* Novosibirsk: Izd-vo Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii nauk; 1999. (in Russian)
56. Falaleeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V., Dzyubenko N.V., Andreeva L.A. Influence of glyprolines on structural-functional state of the gastric mucosa and body weight of the rats under prolonged administration of sodium glutamate. *Fuzika zhivogo.* 2010; 18 (1): 154-9. (in Russian)
57. Torii K., Uneyama H., Nakamura E. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *J. Gastroenterol.* 2013; 48(4): 442-51.
58. Shilov Yu.E, Bezrukov M.V. Kynurenes in the pathogenesis of endogenous mental diseases. *Vestnik RAMN.* 2013; 1: 35-41. (in Russian)
59. Kaszaki J., Palasthy Z., Erczes D., Racz A., Torday C., Varga G. et al. Kynurenic acid inhibits intestinal hypermotility and xanthine oxidase activity during experimental colon obstruction in dogs. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20(1):53-62.
60. Lourhmati A., Buniatian G. H., Paul C., Verleysdonk S., Buecheler R., Buadze M. et al. Age-Dependent Astroglial Vulnerability to Hypoxia and Glutamate: The Role for Erythropoietin. *PLoS One.* 2013; 8(10): e77182.
61. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11(10): 682-96.
62. Lin C.L., Kong Q., Cuny G.D, Glicksman M.A. Glutamate transporter EAAT2: a new target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Future Med Chem.* 2012; 4(13): 1689-700.
63. Kaufman A. M., Milnerwood A.J., Sepers M.D., Coquinco A., She K., Wang L. et al. Opposing Roles of Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptor Signaling in Cocultured Striatal and Cortical Neurons. *J. of Neuroscience.* 2012; 32(12): 3992-4003.
64. Metallo C.M, Gameiro P.A., Bell E.L., Mattaini K.R., Yang J., Hiller K. et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature.* 2011; 481(7381):380-4.
65. Pisarenko O. I. *Participation of amino acids in the regulation of the heart muscle energy metabolism during ischemia and hypoxia.* Diss. Moscow; 1991. (in Russian)



66. Zielke H.R., Zielke C.L., Baab P.J. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review. *J. Neurochem.* 2009;109 Suppl 1:24-9.
67. 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 isocitrate dehydrogenase (IDH) flux. *J Biol Chem.* 2013; 288(43):31363-9.
68. Stel'mashuk E.V., Novikova S.V., Isaev N.K. Influence of glutamine on the death of cultured granular neurons induced by glucose deprivation and chemical hypoxia. *Biokhimiya.* 2010; 75 (8): 1150-6. (in Russian)
69. Stobart J.L., Anderson C.M. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7:38.
70. Welbourne T., Nissim I. Regulation of mitochondrial glutamine/glutamate metabolism by glutamate transport: studies with (15)N. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(5):C1151-9.
71. Kosenko E.A. *Energy metabolism in norm and at a pathology. The role of excitatory neurotransmitters.* Moscow: LENAND; 2014. (in Russian)
72. Rodionova O.N., Trubina N.V., Reutova E.Yu., Vidiker R.V., Babaeva A.R. Neurohumoral and cytokine imbalance in patients with functional diseases of the gastrointestinal tract. *Bulletin of the Volgograd scientific center of the RAMS.* 2008; 4: 44-6. (in Russian)
73. Glinnik S.V., Rineyskaya O.N., Romanovskiy I.V., Krasnenkova T.P. Content of free amino acids in rat brain and plasma with experimental hypothyroidism during heat stress. *Meditsinskiy zhurnal.* 2007; 3: 47-9. (in Russian)
74. Leibowitz A., Klin Y., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Kuts R., Dubilet S. et al. Effects of strong physical exercise on blood glutamate and its metabolite 2-ketoglutarate levels in healthy volunteers. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2012; 72(4):385-96.
75. Zhou Y., Danbolt N.C. GABA and Glutamate Transporters in Brain. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; 4: 165.
76. Romashchenko P.N., Maystrenko N.A., Silin N.A., Khrykov G.N., Strukov E.Yu. Yaroshenko A.M. Intraperitoneal microdialysis as a method for early detection of postoperative visceral ischemia. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2012; 3: 39-44. (in Russian)
77. Timofeev I.S. Tissue microdialysis: principles and clinical application of the method in intensive care. *Intensive therapy.* 2007; 1. Available at: <http://icj.ru/journal/number1> — 2007. (in Russian)
78. Trufanov A. G. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of brain metabolic changes in ischemic stroke. Abstract of diss. Sankt-Peterburg; 2009. (in Russian)
79. Aleksandrova E.V. Syndromes of neurotransmitter systems dysfunction in the process of recovery of consciousness after severe craniocerebral injury. Abstract of diss. Moscow; 2013. (in Russian)
80. Umryukhin A.E. Antibodies to neurotransmitters in the mechanisms of stress behavioral reactions. Abstract of diss. Moscow; 2013. (in Russian)
81. Noworyta-Sokolowska K., Gorska A., Golembiowska K. LPS-induced oxidative stress and inflammatory reaction in the rat striatum. *Pharmacol Rep.* 2013; 65(4):863-9.
82. Wernerman J., Hammarqvist F., Botta D., Vinars E. Stress hormones alter the pattern of free amino acids in human skeletal muscle. *Clin Physiol.* 1993;13(3):309-19.
83. Hammarqvist F., Ejesson B., Wernerman J. Stress hormones initiate prolonged changes in the muscle amino acid pattern. *Clin Physiol.* 2001; 21 (1): 44-50.
84. Luo J.L., Hammarqvist F., Andersson K., Wernerman J. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. *Ann Surg.* 1996; 223(4):420-7.
85. Zil'ber A.P. *Clinical physiology in anesthesiology and resuscitation science.* Moscow, Meditsina; 1984. (in Russian)
86. Makkormik B, Nedashkovskiy E.V, Kuz'kov V.V., ed. *Fundamentals of intensive care. Manual of the World federation of societies of anaesthesiologists (WFSA).* Arkhangel'sk; 2014. (in Russian)
87. Privalova I.L. Intraorgan mechanisms of myoelectric activity and afferent reactions regulation of the stomach and duodenum. Abstract of diss. Moscow; 2006. (in Russian)
88. Knox D., Perrine S.A., George S.A., Galloway M.P., Liberzon I. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2010; 480(1):16-20.
89. Boutry C., Matsumoto H., Bos C., Moinard C., Cynober L., Yin Y. et al. 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; 43(4):1485-98.
90. Zaytsev O.S., Tsarenko S.V. *Neuro resuscitation science. Out of the coma (therapy postcomatose states).* Moscow: Littass; 2012. (in Russian)
91. Sabadash E. V., Skorniyakov S.N. Method of assessing the severity of tuberculosis infection. Patent RF, N 2305286; 2005. (in Russian)
92. Pouw E.M., Schols A.M., Deutz N.E., Wouters E.F. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(3):797-801.
93. Rutten E.P., Engelen M.P., Wouters E.F., Schols A.M., Deutz N.E. Metabolic effects of glutamine and glutamate ingestion in healthy subjects and in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(1):115-23.
94. Vesali R.F., Klaude M., Rooyackers O., Wernerman J. Amino acid metabolism in leg muscle after an endotoxin injection in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288(2): 360-4.
95. Clowes G.H. Jr., Randall H.T., Cha C.J. Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1980; 4(2):195-205.
96. Martinez M.J., Giraldez J. Plasma aminogram in critical patients. *Nutr Hosp.* 1993; 8(2):79-93.
97. Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: principles of diagnosis. *Obshchaya reanimatologiya.* 2013; IX (6): 5-10. (in Russian)
98. Hansel G., Ramos D.B., Delgado C.A., Souza D.G., Almeida R.F., Portela L.V. et al. The Potential Therapeutic Effect of Guanosine after Cortical Focal Ischemia in Rats. *PLoS One.* 2014; 9(2): e90693.
99. Puig N., Davalos A., Adan J., Piulats J., Martinez J.M., Castillo J. Serum amino acid levels after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(6):449-54.
100. Cholinergic therapy in critical states of the central nervous system: proceedings of the VI National Congress of anaesthesiologists (18-21 September, Lvov). *Zdorov'e Ukrainy.* 2013; 12: 8-19. (in Russian)

101. Ameer N.H., Lee J.H., Choi M.A., Jin G.S., Kim M.S., Park B.R. The Effects of Glutamate NMDA Receptor Antagonist MK-801 on Gastrointestinal Motility after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2010;14(3):151-6.
102. Petersen S.R., Jeevanandam M., Holaday N.J., Lubhan C.L. Arterial-jugular vein free amino acid levels in patients with head injuries: important role of glutamine in cerebral nitrogen metabolism. *J. Trauma.* 1996;41(4):687-94; discussion 694-5
103. Dai S.S., Wang H., Yang N., An J.H., Li W., Ning Y.L. et al. Plasma glutamate-modulated interaction of A2AR and mGluR5 on BMDCs aggravates traumatic brain injury-induced acute lung injury. *J. Exp Med.* 2013;210(4):839-51.
104. Kvaratskheliya M.V., Nagaeva E.V., Zverev D.V., Bagirova N.I., Peterkova V.A. Experience of treatment with recombinant human growth hormone undersized children with chronic kidney failure. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2008; 5:65-72. (in Russian)
105. Demin V.F., Klyuchnikov S.O., Rusnak F.I., Osmanov I.M. *Лекции по педиатрии. Том 6. Нефрология.* Moscow: RGMU; 2006. (in Russian)
106. Divino Filho J.C., Hazel S.J., Furst P., Bergstrom J., Hall K. Glutamate concentration in plasma, erythrocyte and muscle in relation to plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-1 and insulin in patients on haemodialysis. *J Endocrinol.* 1998;156(3):519-27.
107. Hack V., Stutz O., Kinscherf R., Schykowski M., Kellerer M., Holm E. et al. Elevated venous glutamate levels in (pre)catabolic conditions result at least partly from a decreased glutamate transport activity. *J Mol Med (Berl).* 1996;74(6):337-43.
108. Piton G., Manzoni C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C. et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36(4):702-6.
109. Alekseeva E.V., Popova T.S., Sal'nikov P.S., Baranov G.A., Pasechnik I.N. Electrical Activity of the Gastrointestinal Tract in Critically Ill Patients. *Obshchaya reanimatologiya.* 2013; IX (5): 45-55. (in Russian)
110. Caddell K.A., Martindale R., McClave S.A., Miller K. Can the intestinal dysmotility of critical illness be differentiated from postoperative ileus? *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):358-67.
111. Alekseeva E.V., Popova T.S., Pasechnik I.N. Functional disorders of the gastrointestinal motility in critically ill patients. *Khirurgiya, zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2013; 9: 73-8. (in Russian)

Received 20.02.15

#### Сведения об авторах:

Попова Т.С., доктор биол. наук, проф., руководитель лаб. экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского

Сальников П.С., канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог, зав. отд. анестезиологии и реанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ