

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА КИНЕТИКУ ГЛУТАМИНА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

П. Н. Савилов^{1,3}, Д. В. Молчанов^{2,3}, В. Н. Яковлев³

¹ Тамбовский государственный технический университет, Тамбов

² ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России

³ ФГУ ВП и ПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж

Impact of Hyperbaric Oxygenation on Body Glutamine Kinetics in Hepatic Failure

P. N. Savilov^{1,3}, D. V. Molchanov^{2,3}, V. N. Yakovlev³

¹ Tambov State Technical University, Tambov, Russian Federation

² Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health and Social Development of Russia, Russian Federation

³ N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russian Federation

Цель исследования — изучить кинетику глутамина в организме при печеночной недостаточности и курсовом применении гипербарической оксигенации. **Материал и методы.** Опыты проведены на 210 белых крысах (самках). Гипербарическую оксигенацию (ГБО) проводили в режиме 3 ата, 50 мин, трехкратно, 1 сеанс в сутки после резекции печени (РП, 15–20% от массы органа) содержание глутамина определяли в висцеральных органах и крови из следующих сосудов: аорта, v. porta, v. hepatica, v. renalis. **Результаты.** ГБО, устраняя нарушение глутаминвыделительной функции оперированной печени, ликвидирует дефицит в ней глутамина. Одновременно ГБО активизирует образование глутамина органами желудочно-кишечного тракта с дальнейшей его инкрецией в портальный кровоток. ГБО стимулирует поглощение глутамина легочной тканью и его дезамидирование в ней, но вызывает снижение концентрации глутамина в сердечной мышце. Стимулируя развитие артериальной гиперглутаминемии, ГБО предотвращает формирование транзиторного глутаминового дефицита в спленоцитах и отсроченной послеоперационной портальной гипоглутаминемии. ГБО не оказывает существенного влияния на динамику глутамина в ткани головного мозга, но регулирует изменения кинетики глутамина в почках, вызванные применением частичной гепатэктомии (ЧГЭ). **Заключение.** Гипербарический кислород, примененный на фоне печеночной недостаточности, вызванной РП, восстанавливает нарушения кинетики глутамина в организме при данной патологии, одновременно регулируя адаптивные изменения его метаболизма в органах, возникающие в ответ на повреждение печени. **Ключевые слова:** глутамин, обмен, недостаточность печени, гипероксия.

Objective: to study body glutamine kinetics in hepatic failure and in the course use of hyperbaric oxygenation (HBO). **Material and methods.** Experiments were performed on 210 female albino rats. HBO was thrice conducted at 3 ata as a 50-min session once daily after hepatectomy (HE, 15–20% of the liver weight); glutamine levels were measured in their visceral organs and blood from the following vessels: the aorta, v. porta, v. hepatica, v. renalis. **Results.** By eliminating the glutamine-excretory dysfunction of the operated liver, HBO corrects its glutamine deficiency. At the same time, HBO activates glutamine production by gastrointestinal organs with its further incretion into the portal blood flow. It also stimulates the absorption of glutamine by lung tissue and its deamidation in the latter, but causes a reduction in myocardial glutamine concentrations. By stimulating the development of arterial hyperglutaminemia, HBO prevents the development of transient glutamine deficiency in the splenocytes and delayed postoperative portal hypoglutaminemia. HBO does not exert a substantial impact on brain tissue glutamine changes, but it regulates renal glutamine kinetic changes induced by partial HE. **Conclusion.** Hyperbaric oxygen used for hepatic failure induced by HE recovers body kinetic disorders of glutamine in this abnormality, by concurrently regulating the adaptive changes in its metabolism in the organs, which occur in response to liver damage. **Key words:** glutamine, metabolism, hepatic failure, hyperoxia.

Среди аминокислотных смесей, применяемых в клинике для парентерального питания пациентов, особое место занимают растворы, содержащие аминокислоту

глутамин [1, 2]. Включение глутамина в рецептуру средств парентерального питания основано на его универсальных свойствах, прежде всего как ключевого нутриента для всех быстро обновляющихся клеток [3], поскольку глутамин выступает, в частности, в качестве донора азота для синтеза пуриновых нуклеотидов [4]. Кроме того, он принимает активное участие в обеспечении тканевого дыхания глутаматом [5], стимулирует об-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Савилов Павел Николаевич
E-mail: p_savilov@rambler.ru

разование гликогена в скелетных мышцах [6]. Вместе с тем назначение пациентам глутаминобогатых питательных смесей не учитывает кинетику эндогенного глутамина в больном организме при конкретной патологии. Это может привести к формированию ятрогенной гиперглутаминемии и, как следствие, усилению внутриклеточного аммиогенеза [7]. Все это делает актуальным изучение метаболизма глутамина в больном организме и влияние на него различных лечебных мероприятий, например, гипербарической оксигенации (ГБО).

Цель работы — изучение влияния ГБО на кинетику глутамина в организме при печеночной недостаточности, вызванной удалением части печени.

Материал и методы

Опыты проведены на 210 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Печеночную недостаточность моделировали резекцией печени (РП), удаляя под эфирным наркозом часть левой доли, что составляло 15–20% от массы органа. Гипербарическую оксигенацию (ГБО) проводили в режиме 3 ата, 50 мин, через 4–8, 24 и 48 часов после РП. Животные были разделены на 8 серий опытов: 1-я серия — интактные животные (норма), 2-я, 3-я и 4-я серии — животные, исследованные, соответственно, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП; 5-я, 6-я и 7-я серии — животные с РП и ГБО, исследованные, соответственно, на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного (1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического) периода. Объектами исследования служили: кора головного мозга, щитовидная железа, легкие, сердце, печень, селезенка, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), толстая кишка, почки, а также кровь — артериальная (аорта) и венозная (v.porta, v.hepatica, v.genalis). Животных забивали декапитацией на фоне этилового наркоза. Исследуемые ткани подвергали предварительной перфузии охлажденным 0,145 М раствором KCl. Забор крови для исследования осуществляли гепаринизированными инсулиновыми шприцами по принципу «два у одного»: у одного животного кровь забиралась только из двух сосудов на выбор, но в определенной последовательности: v.hepatica — aorta, v.hepatica — v.porta, v.porta — aorta, v.genalis — aorta. Получение крови из v.hepatica осуществляли по разработанной нами методике [8]. Рассчитывали артерио-венозную разницу по глутамину между артериальной кровью и кровью печеночных вен (АВР_h), между артериальной кровью и кровью почечной вены (АВР_r), порто-венозную разницу по глутамину (ПВР) — между кровью портальной и печеночных вен, артерио-портальную разницу (АПР) — между артериальной кровью и кровью портальной вены. Содержание глутамина в крови и ткани определяли методом кислотного гидролиза по аммиаку, отщепившемуся в ходе данного процесса [9]. В

ткани содержание аммиака глутамина определяли микродиффузионным методом [10], в депротеинизированной плазме крови — фенилгипохлоридным методом [11]. Результаты обработаны статистически с учетом критериев Стьюдента и Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Как показали наши исследования, удаление части печени приводило к снижению на 35–28% концентрации глутамина в крови печеночных вен в течение 14-и суток послеоперационного периода (рис. 1, а). С одной стороны, это связано с торможением образования глутамина гепатоцитами регенерирующей печени, с другой — увеличением дезамидирования в них глутамина, поступающего к оперированному органу с кровью [8]. Неслучайно формирование после РП положительных АВР_h и ПВР по глутамину, указывающее на увеличение потребления гепатоцитами регенерирующей печени данной аминокислоты из крови, не сопровождалось накоплением глутамина тканью печени. В результате его концентрация в оставшейся после резекции части печени оставалась на 25–26% ниже нормы на протяжении всего исследуемого периода (табл. 1).

Несмотря на снижение поступления глутамина из оперированной печени в кровь (рис. 1, а), его концентрация в артериальной крови после РП либо была повышена, либо находилась в пределах нормы. Это дает основание говорить об активации внепеченочных механизмов, направленных на предупреждение в послеоперационном периоде дефицита глутамина в артериальной крови в условиях нарушения его поступления в кровотоки из оставшейся после резекции части печени.

Одним из таких механизмов может служить стимуляция образования глутамина в головном мозге, обнаруженная ранее при аммиачной интоксикации [12]. Поскольку резекция печени вызывает ее развитие независимо от состояния гепатоцитов на момент операции [13, 14], то обнаруженное нами увеличение концентрации глутамина в головном мозге следует рассматривать как следствие вовлечения его клеток в обезвреживание избытка аммиака, поступающего с кровью. Это не только объясняет сохранение повышенного (на 23–16%) содержания глутамина в мозговой ткани в течение 14-и

Таблица 1
Содержание глутамина в тканях органов (ммоль/кг влажной ткани) после резекции печени ($M \pm m$)

Объект исследования	Норма (n=10)	Уровень глутамина в тканях на этапах исследования, сутки		
		3-и (n=9)	7-е (n=10)	14-е (n=10)
Мозг	1,34±0,08	1,65±0,09*	1,75±0,12*	1,55±0,11*
Щитовидная железа	2,01±0,26	1,7±0,2	1,66±0,26	1,69±0,19
Лёгкие	2,54±0,14	2,59±0,3	2,19±0,24	4,85±0,51*
Сердце	3,17±0,17	2,59±0,27	3,54±0,17	2,5±0,35
Печень	3,56±0,16	2,66 ±0,13*	2,8±0,13*	2,4±0,12*
Желудок	2,5±0,18	2,88±0,38	2,03±0,1	2,04±0,19
ДПК	2,23±0,14	3,01±0,28*	3,1±0,23	1,46±0,14*
Толстая кишка	1,3±0,09	2,57±0,3	2,35± 0,26	1,34±0,13
Селезёнка	2,17±0,13	1,05±0,09*	2,48±0,3	1,59±0,11*

Примечание. Здесь и в табл. 2: ДПК — двенадцатиперстная кишка; * — $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к норме; n — число животных.

суток после РП, но и дает основание предполагать его повышенное поступление из нее в кровоток.

Помимо печени, одним из органов, где происходит интенсивный метаболизм глутамин, являются легкие [15]. Наши исследования выявили увеличение на 91% его концентрации в легочной ткани только на 14-е сутки после РП (табл. 1). Вероятно, это отсроченная реакция легочной ткани на развивающуюся после РП послеоперационную гипераммониемию [13], которая проявляется увеличением образования глутамин пневоцитами. При этом несоответствие степени прироста концентрации глутамин в легких и артериальной крови на 14-е сутки после РП дает основание говорить о частичной ретенции образованного метаболита в легочной ткани. Однако это не препятствует формированию в указанный период артериальной гиперглутаминемии (рис. 1, з).

Известно, что перфузия изолированного сердца крыс раствором, содержащим повышенную концентрацию ионов аммония, сопровождается увеличением синтеза в предсердиях глутамин с его дальнейшим выделением в перфузат [16]. В наших исследованиях концентрация глутамин в сердечной мышце после РП не изменялась (табл. 1), хотя концентрация аммиака в ней после РП увеличивалась на фоне развития гипераммониемии [13, 17]. Это свидетельствует о неспособности кардиомиоцитов предотвратить накопление аммиака в условиях послеоперационной гипераммониемии через его вовлечение в образование глутамин.

Изменение концентрации глутамин в артериальной крови после РП (рис. 1, з) не оказывало влияния на его концентрацию в ткани щитовидной железы (см. таблицу), что дает основание говорить о способности тироцитов сохранять постоянной концентрацию глутамин, несмотря на ее изменения в артериальной крови.

Одним из активных потребителей глутамин являются органы ЖКТ, особенно тонкая кишка [18]. Как показали наши исследования (рис. 1, д), РП вызывала увеличение концентрации глутамин в крови воротной вены на 3-и сутки послеоперационного периода, сопровождавшееся уменьшением АПР по глутамину (рис. 1, е). Это не только указывает на снижение потребления «артериального» глутамин тканями ЖКТ, но и объясняет его избирательное накопление в указанный период тканью ДПК (табл. 1). На 7-е сутки развития послеоперационного периода отмечено активное выделение глутамин в портальный кровоток органами ЖКТ, о чем свидетельствует формирование в этот период отрицательной АПР по глутамину (рис. 1, д). Это является одной из причин сохранения к этому сроку портальной гиперглутаминемии (рис. 1, е) и нормализации повышенной ранее концентрации глутамин в ткани ДПК (см. таблицу). Отсутствие на 7-е сутки после РП изменения концентрации глутамин в тканях желудка и толстой кишки (см. таблицу), вероятно, является результатом торможения его дезамидирования в клетках органов, что препятствует развитию в них глутаминового дефицита в случае повышенной инкреции из них глутамин в портальный кровоток.

По мере развития послеоперационного периода, на 14-е сутки после РП, АПР по глутамину не только восстанавливалась, но и увеличивалась относительно нормы (рис. 1, е). На фоне реставрации артериальной гиперглутаминемии (рис. 1, з) это свидетельствует об активном потреблении «артериального» глутамин тканями ЖКТ, создавая условия для формирования избирательного дефицита данной аминокислоты в ДПК (см. таблицу) и развития портальной гипоглутаминемии (рис. 1, е). Учитывая важную роль глутамин для эндотелиальных клеток тонкого кишечника [18] и клеток иммунной системы, находящихся в его стенке [19], выявленные изменения можно рассматривать как одно из проявлений отсроченного негативного влияния РП на органы ЖКТ.

Как показали наши исследования, РП приводила к транзитному снижению концентрации глутамин в селезенке на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно, на 52 и 27% (табл. 1). С учетом динамики содержания глутамин в артериальной и портальной крови после РП, формирование дефицита глутамин в спленоцитах можно связать с увеличением потребления ими глутамин, которое превышает возможности артериальной крови удовлетворить эту потребность, несмотря на увеличение в ней концентрации глутамин.

Известно, что образованный в печени глутамин поступает в почки, где подвергается дезамидированию с секрецией образовавшегося при этом аммиака в почечные канальцы [20]. Как показали наши исследования, применение РП не вызывало достоверных изменений концентрации глутамин в почечной ткани до 14-х суток послеоперационного периода (рис. 2, а). Между тем концентрация глутамин в крови почечных вен (рис. 2, б) превышала норму на 39–30% в течение всего исследуемого периода. И хотя АВР_г оставалась положительной величиной (рис. 2, в), соотношение степени прироста содержания глутамин в артериальной крови и крови почечных вен после РП (рис. 2, б, з) позволяет говорить об интенсивном поступлении глутамин из почечной ткани в кровоток. Сопоставление результатов показывает, что данному явлению может способствовать как увеличение образования глутамин самими нефроцитами (на 3-и и 7-е сутки после РП), так и торможение дезамидирования в них «артериального» глутамин — на 14-е сутки исследования.

Курсовое применение ГБО после РП не только предотвращало снижение концентрации глутамин в оттекающей от оперированной печени крови, но и вызывало увеличение (на 33–34%) его концентрации в ней по сравнению с нормой (рис. 1, а). При этом происходило не просто восстановление АВР_г и ПВР по глутамину (рис. 1, б, в), а отмечалось их увеличение на 4-е и 11-е сутки постгипоксического (ППП) периода. Это указывает на стимуляцию в ППП инкреции глутамин в кровоток из оперированной печени. При этом ГБО не только предупреждала снижение концентрации глутамин в оставшейся после резекции части печени, но и стимулиро-

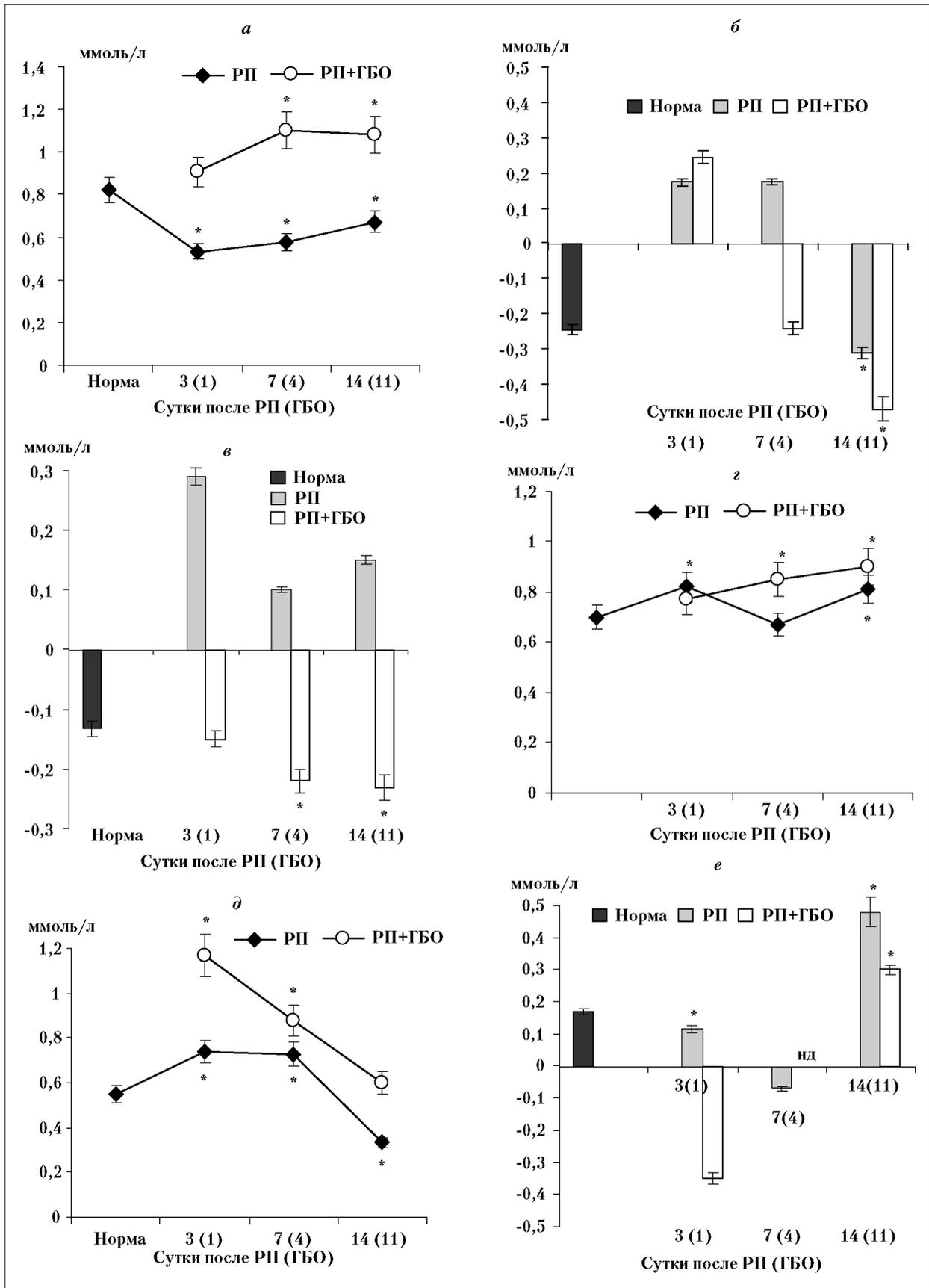


Рис. 1. Динамика содержания глутамина в крови печеночных вен (а), артериальной крови (з), крови воротной вены (д), а также порто-венозная (б), печеночная артерио-венозная (в) и артерио-портальная (е) разницы по аммиаку после резекции печени (РП) и ее сочетания с гипербарической оксигенацией (ГБО).

* – $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с нормой; нд – печеночная артерио-венозная разница по аммиаку не достоверна. В сериях по 9–10 животных.

Содержание глутамина в тканях органов (ммоль/кг влажной ткани) после резекции печени и ГБО ($M \pm m$)

Объект исследования	Норма ($n=10$)	Уровень глутамина в тканях на этапах исследования, сутки		
		3 (1) ($n=10$)	7 (4) ($n=10$)	14 (11) ($n=10$)
Мозг	1,34±0,08	1,44±0,11	1,59±0,09*	1,31±0,11
Щитовидная железа	2,01±0,26	2,1±0,2	2,2±0,3	2,51±0,18
Лёгкие	2,54±0,14	1,98±0,16*	2,96±0,42	2,18±0,29
Сердце	3,17±0,17	1,76±0,12*	3,31±0,47	2,5±0,17*
Печень	3,56±0,16	4,68±0,23*	3,8±0,2	4,56±0,17*
Желудок	2,5±0,18	3,73±0,22*	2,81±0,35	3,56±0,26*
ДПК	2,23±0,14	3,87±0,3*	2,74±0,41	5,54±0,28*
Толстая кишка	1,3±0,09	1,95±0,21*	2,86±0,4*	2,68±0,36*
Селезёнка	2,17±0,13	1,85±0,13	2,73±0,3	2,32±0,26

вала ее увеличение (табл. 2). В основе этого могут лежать следующие механизмы: 1) стимуляция гипербарическим кислородом образования глутамина самими гепатоцитами; 2) регуляция гипербарическим кислородом в них дезамидирования глутамин, поступающего с кровью [8]; 3) увеличение поступления глутамин к оперированной печени с кровью воротной вены (рис. 1, д).

Применение ГБО после РП предупреждало стойкое увеличение концентрации глутамин в ткани головного мозга, содействуя сохранению ее в пределах нормы на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода (табл. 2). Это отчасти связано со способностью гипероксии предотвращать формирование артериальной гипераммониемии [8, 13, 14], которая, как известно [21], стимулирует образование глутамин в нервной ткани. Вместе с тем кратковременное накопление глутамин в ткани головного мозга (табл. 2), обнаруженное на 4-е сутки ПГП на фоне гиперглутаминемии (рис. 1, з), указывает на способность гипербарического кислорода вызывать отсроченные кратковременные изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера для глутамин у животных с РП.

У крыс оттекающая от печени венозная кровь по задней полой вене поступает в правые отделы сердца и далее — в малый круг кровообращения. Как видно из рис. 1, в, з, у оксигенированных крыс с РП, в отличие от неоксигенированных, степень прироста концентрации глутамин в крови печеночных вен существенно превышала его аналогичные изменения в артериальной крови. При этом концентрация глутамин в них снижалась в первые сутки ПГП и оставалась в пределах нормы на 4-е и 11-е сутки после окончания ГБО (табл. 2). Из этого следует, что гипероксия стимулирует потребление «печеночного» глутамин легочной тканью. Нельзя исключить, что в данном случае имеет место стимуляция дезамидирования глутамин в пневмоцитах с выведением высвободившегося таким путем аммиака в окружающую среду через воздухоносные пути. Неслучайно снижение концентрации глутамин в легочной ткани на 22% в первые сутки ПГП (табл. 2) совпадало по срокам с увеличением концентрации в ней аммиака на фоне отсутствия артериальной гипераммониемии [17].

Как показали наши исследования, у оксигенированных крыс с РП на 1-е и 11-е сутки ПГП отмечалось снижение концентрации глутамин в сердечной мышце,

соответственно, на 44 и 21% (табл. 2). Поскольку концентрация аммиака в ней в указанные сроки не изменялась [17], можно говорить, что причиной развития дефицита глутамин в кардиомиоцитах является гипероксическая стимуляция его выхода из них в кровоток.

Формирование в ПГП артериальной гиперглутаминемии не отражалось на изменении концентрации глутамин в ткани щитовидной железы (табл. 2). Однако обнаруженное при этом увеличение концентрации в ней аммиака на фоне ликвидации ГБО артериальной гипераммониемии [17] позволяет говорить об активации дезамидирования «артериального» глутамин в тироцитах, сопряженной с изменением активности железы в процессе ее адаптации к действию гипербарического кислорода.

Как уже говорилось ранее, одной из причин накопления гепатоцитами оперированной печени глутамин после ГБО является увеличение его поступления к ним с кровью, в большей степени — с кровью воротной вены. Действительно, как показали исследования (рис. 1, д), ГБО не только усиливало и пролонгировало формирование послеоперационной портальной гиперглутаминемии, но и предотвращало формирование отсроченной портальной гипоглутаминемии на 14-е сутки после РП. Однако при этом менялись механизмы, детерминирующие изменение концентрации глутамин в крови воротной вены в ответ на РП. Прежде всего это гипероксическая стимуляция образования метаболита в тканях исследуемых органов и его активное выделение из них в кровоток. На это указывает формирование в 1-е сутки ПГП отрицательной АПР по глутамину (рис. 1, е) на фоне увеличения концентрации глутамин в тканях органов ЖКТ (табл. 2). По мере развития ПГП данный биологический эффект ГБО ослаблялся и на первый план выходило снижение потребления «артериального» глутамин органами ЖКТ. Это проявлялось сохранением на 4-е сутки ПГП портальной гиперглутаминемии (рис. 1, д) на фоне устранения отрицательной АПР по глутамину (рис. 1, е) и нормализации повышенной ранее концентрации глутамин в тканях желудка и ДПК. Сохранение на 4-е сутки ПГП повышенного содержания глутамин в ткани толстой кишки (табл. 2) указывает на сохранение к этому сроку стимулирующего влияния гипероксии на накопление данной аминокислоты ее тканью.

На 11-е сутки ПГП (14-е сутки после РП) АПР по глутамину не только восстанавливалась, но становилась

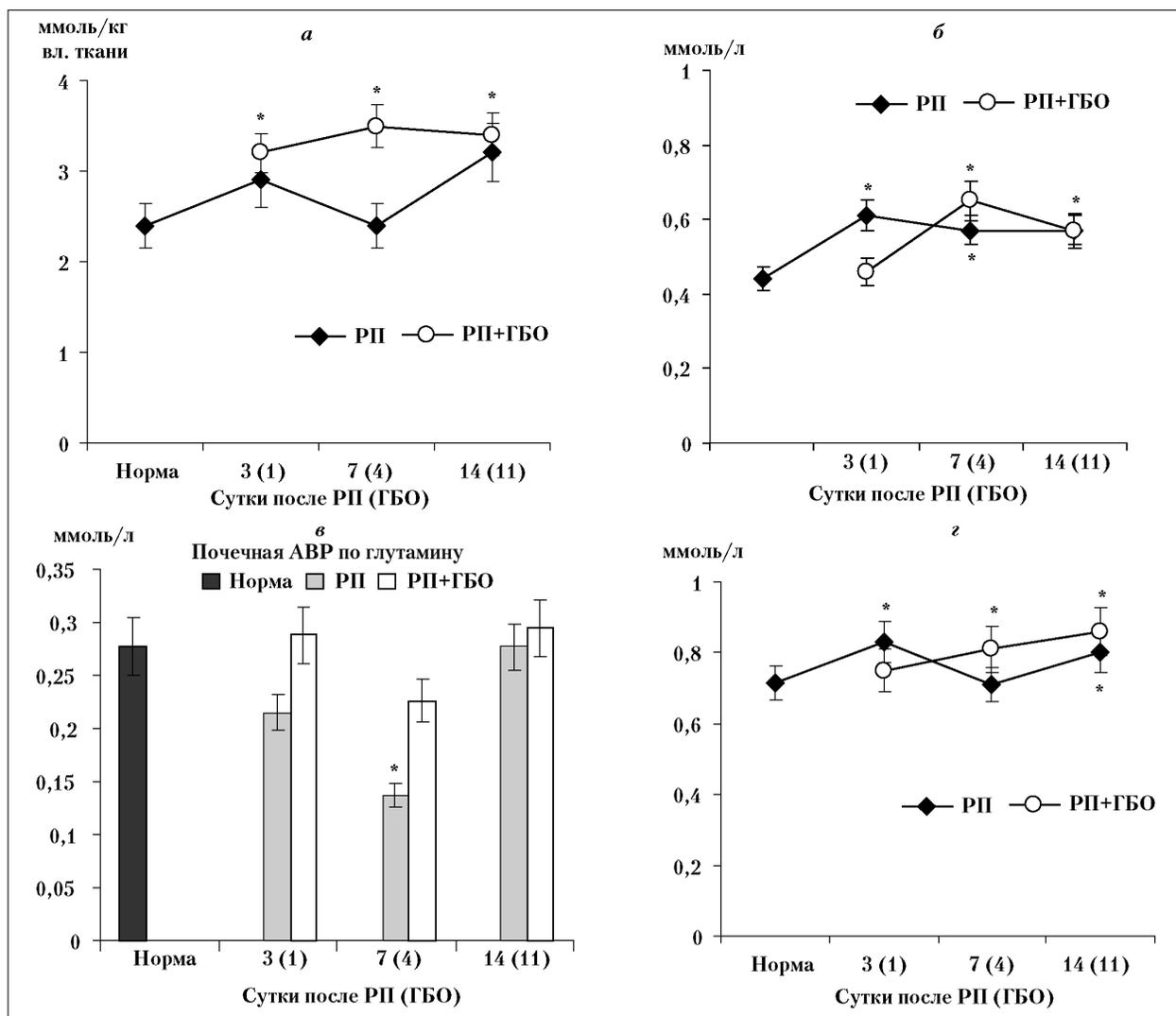


Рис. 2. Динамика содержания глутамина почечной ткани (а), крови почечной вены (б), артериальной крови (з) и почечной артериовенозной (АВР) разницы по глутамину (в) после резекции печени и её сочетания с ГБО.

* – $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с нормой. В сериях по 9–10 животных.

выше нормы (рис. 1, е). Однако по сравнению с неоксигенированными животными (рис. 1, е) степень прироста данного показателя была меньше, но при этом отмечалось его повторное накопление тканями ЖКТ (табл. 2). Следовательно, применение ГБО после РП создает условия, предотвращающие чрезмерное потребление тканями ЖКТ «артериального» глутамин на 14-е сутки послеоперационного периода. Это проявляется отсутствием в указанный срок портальной гипоглутаминемии и дефицита глутамин в тканях ЖКТ (табл. 2). Учитывая значение глутамин для органов ЖКТ, выявленные изменения в ППП можно рассматривать как одно из проявлений гипероксического саногенеза, проявляющегося в том числе и в повышении саногенетического потенциала большого организма [22].

Применение ГБО предупреждало развитие дефицита глутамин и в спленоцитах, характерное для послеоперационного периода неоксигенированных крыс с РП (табл. 1). В результате концентрация метаболита в ткани селезенки оставалась в пределах нормы в течение

всего ППП (табл. 2). С учетом важной роли глутамин для антимикробной защиты организма [23, 24] можно говорить о способности ГБО предупреждать метаболические нарушения в спленоцитах, вызванные РП.

Как показали наши исследования, применение ГБО после РП, не оказывая достоверного влияния на АВРг по глутамин (рис. 2, в), стимулировало накопление его почечной тканью, в результате чего концентрация глутамин в ней превышала норму в ППП на 31–40% (рис. 2, а). Из этого следует, что гипербарический кислород активно вмешивается в метаболизм глутамин в нефроцитах, изменяющийся в ответ на РП. В первые сутки ППП имеет место торможение запускаемой в ответ на РП инкреции глутамин из почек в кровотоки. На это указывает отсутствие увеличения концентрации глутамин в крови почечных вен, характерное для неоксигенированных крыс на 3-и сутки после РП (рис. 2, б). На 4-е сутки ППП ингибирующее влияние ГБО на инкрецию глутамин из почек в кровь прекращается и возникает отсроченная гипероксичес-

кая стимуляция данного процесса (рис. 2). На 11-е сутки ППП прекращается стимулирующее влияние ГБО на инкрецию глутамина из почек в кровоток, но начинает проявляться стимулирующее влияние на данный процесс операции — резекции печени. Однако, как и на 4-е сутки ППП, это проявляется формированием гиперглутаминемии в почечной вене (рис. 2, б). Сопоставление результатов исследований позволяет говорить о том, что ГБО регулирует метаболизм глутамина в почках животных с РП путем преимущественной стимуляции его образования нефроцитами по сравнению с дезамидированием в них глутамина, поступающего с артериальной кровью.

Заключение

ГБО, примененная на фоне печеночной недостаточности, вызванной РП, изменяет кинетику глутамина в организме, нарушенную оперативным вмешательством. Это проявляется не просто устранением нарушения глутаминвыделительной функции оперированной печени, а стимулирующим влиянием гипероксии на нее. Одновременно в самом оперированном органе ликвидируется дефицит глутамина, свойственный неоксигенированным животным. Помимо стимуляции образования глутамина самими гепатоцитами [8], у оксигенированных крыс это достигается гипероксическим усилением и пролонгацией послеоперационной порталной гиперглутаминемии. В отличие от не-

кисигенированных животных, это достигается не снижением потребления «артериального» глутамина тканями ЖКТ, а стимуляцией его образования в них с дальнейшей инкрецией в порталный кровоток. При этом гипербарический кислород, предотвращая развитие дефицита глутамина в тканях органов ЖКТ, одновременно запускает механизмы, избирательно регулирующие накопление ими данной аминокислоты в постгипероксическом периоде. Усиливая поступление глутамина из оперированной печени в центральный кровоток, гипербарический кислород стимулирует его поглощение легочной тканью и дезамидирование в ней. Одновременно гипербарический кислород стимулирует поступление глутамина в кровоток из сердечной мышцы, что является одним из механизмов усиления в ППП артериальной гиперглутаминемии. Последнее создает условие для предотвращения развития транзиторного глутаминового дефицита в спленоцитах после резекции печени и формирования отсроченной послеоперационной порталной гипоглутаминемии. Одновременно с этим гипербарический кислород запускает механизмы, препятствующие стойкому накоплению глутамина в ткани головного мозга в условиях увеличения его концентрации в артериальной крови. Активно вмешиваясь в почечный метаболизм глутамина у животных с резекцией печени, гипербарический кислород запускает в почках оперированных животных механизмы, регулирующие инкрецию глутамина из них в кровоток и содействующие его накоплению почечной тканью.

Литература

1. Заадек З. Современное состояние и перспективы применения аминокислотных растворов для парентерального питания. Вестн. интенс. терапии 2003; 3: 15–18.
2. Петров Д. В., Бобовиш С. В., Каменская Е. Н., Щербакоева Е. А. Эффективность применения глутамина в составе парентерального питания у новорожденных с сепсисом. Общая реаниматология 2011; VII (1): 77–81.
3. Withman E. M., Volaard E. J. Glutaminanegletedaminiacid in parenteral nutrition. Pharm. Weekl. Sci. Ed. 1991; 13 (15 Suppl 1): 141.
4. Гаспарян С. А., Малюгин Э. Ф. Влияние L-глутамина на функциональное состояние печени при каловом перитоните. В кн.: Экспериментальная и клиническая хирургия печени. Научн. тр. 2-го МОЛМИ. М.; 1973. 59–44.
5. Parimi P. S., Kalhan S. C. Glutamine supplementation in the newborn infant. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2007; 12 (1): 19–25.
6. Varnier M., Leese G. P., Reining M. J. Effects of glutamine on glycogen synthesis in human skeletal muscle. Clin. Nutr. 1993; (12 Suppl 2): 1–2.
7. Косенко Е. А., Каминский Ю. Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: изд-во ЛКИ; 2008.
8. Савилов П. Н. Механизмы лечебного действия гипербарической оксигенации при резекции печени (экспериментальное исследование). Дисс. ... д-ра мед. наук. ВГМА, Воронеж. 2007.
9. Harris M. M., Roth R. T., Harris R. S. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. J. Clin. Invest. 1943; 22 (4): 569–576.
10. Силакова А. И., Трубин Г. П., Явлюкова А. И. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах. Вopr. мед. химии 1962; 8 (5): 538–544.
11. Keller H., Muller-Beisenritz W., Neumann E. Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut. Klin. Wochenschr. 1967; 45 (6): 314–316.
12. Van Lenven F., Weyne J. Proceedings: Ammonia and amino acids in the brain of the rat with chronic hepatic failure. Arch. Int. Physiol. Biochem. 1974; 82 (4): 739–741.
13. Савилов П. Н., Молчанов Д. В. Кинетика аммиака в организме при резекции печени и гипербарической оксигенации. Загальна патологія та патологічна фізіологія (Україна, Луганськ) 2010; 5 (3): 114–118.

14. Савилов П. Н., Молчанов Д. В. Кинетика аммиака в организме при хроническом гепатите, частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации Журн. теор. практ. медицины 2010; 8 (2): 211–216.
15. Hulswé K. W., van der Hulst R. R., Ramsay G. et al. Pulmonary glutamine production: effect of sepsis and pulmonary infiltrates. Intensive Care Med. 2003; 29 (10): 1833–1836.
16. Tischler M. E., Goldberg A. L. Production of alanine and glutamine by arterial muscle from fed and fasted rats. Am. J. Physiol. 1980; 238 (5): E487–E493.
17. Савилов П. Н., Молчанов Д. В., Алабовский А. А. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику аммиака при печеночной недостаточности. Общая реаниматология 2010; VI (6): 12–17.
18. Darmaun D. Role of the small intestine in glutamine metabolism. Clin. Nutr. 1993; 12 (1): 50–51.
19. van der Hulst R. R., van Kreel B. K., von Mayenfeldt M. F. et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. Lancet 1993; 341 (8857): 1363–1365.
20. Крыталь М. В. Вплив хронічного ацидозу на білковий обмін. Фізіол. журнал 2003; 49 (5): 58–62.
21. Савилов П. Н., Яковлев В. Н., Малюгин В. Э. Особенности метаболизма глутамина в головном мозге и печени при критических состояниях. Анестезиология и реаниматология 2002; 6: 66–70.
22. Леонов А. Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: изд-во ВГМА; 2006.
23. Li Z. H., Wang D. H., Dong M. Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. Clin. Med. J. (Engl.) 2007; 120 (2): 140–144.
24. van der Berg A., van Elburg R. M., Westerbeek E. A. et al. Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infections morbidity: a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81 (6): 1397–1404.

References

1. Zaadek Z. The state-of-the-date and prospects of use of amino acid solutions for parenteral nutrition. Vestnik Intensivnoy Terapii («In Rus.») 2003; 3: 15–18.
2. Petrov D. V., Bobovnik S. V., Kamenskaya E. N., Shcherbakova E. A. Efficiency of using glutamine as a component of parenteral nutrition in

- neonates with sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya* «(In Rus.)» 2011; VII (1): 77–81.
3. *Withman E. M., Volaard E. J.* Glutaminaneglectedaminiacid in parenteral nutrition. *Pharm. Weekl. Sci. Ed.* 1991; 13 (15 Suppl 1): 141.
 4. *Gasparyan S. A., Malyugin E. F.* Effect of L-glutamine on liver functional in fecal peritonitis. In: *Experimental and clinical surgery of the liver.* Nauch. tr. 2 MOLMI. Moscow. 1973. 59–44.
 5. *Parimi P. S., Kalhan S. C.* Glutamine supplementation in the newborn infant. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2007; 12 (1): 19–25.
 6. *Varnier M., Leese G. P., Reining M. J.* Effects of glutamine on glycogen synthesis in human skeletal muscle. *Clin. Nutr.* 1993; (12 Suppl 2): 1–2.
 7. *Kosenko E. A., Kaminskiy Yu. G.* Cellular mechanisms of ammonia toxicity. Moscow: LKI Publishers; 2008.
 8. *Savilov P. N.* Mechanisms of therapeutic action of hyperbaric oxygenation during liver resection (an experimental study). Diss. for Doctor of Medical Sciences. VGMA, Voronezh. 2007.
 9. *Harris M. M., Roth R. T., Harris R. S.* Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576.
 10. *Silakova A. I., Trubin G. P., Yavlikova A. I.* Micromethod for determination of ammonia and glutamine in trichloroacetic acid extracts of tissues. *Voprosy Meditsinskoy Khimii* «(In Rus.)» 1962; 8 (5): 538–544.
 11. *Keller H., Muller-Beisenritz W., Neumann E.* Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut. *Klin. Wochenschr.* 1967; 45 (6): 314–316.
 12. *Van Lengen F., Weyne J.* Proceedings: Ammonia and amino acids in the brain of the rat with chronic hepatic failure. *Arch. Int. Physiol. Biochem.* 1974; 82 (4): 739–741.
 13. *Savilov P. N., Molchanov D. V.* Kinetics of ammonia in the body at a resection of the liver and hyperbaric oxygenation. *Zagalna Patologiya ta Patologichna Fiziologiya (Ukraina, Lugansk)* «(In Rus.)» 2010; 5 (3): 114–118.
 14. *Savilov P. N., Molchanov D. V.* The body's ammonia kinetics in chronic hepatitis, during partial hepatectomy and hyperbaric oxygenation. *Zhurnal Teoreticheskoy i Practicheskoy Meditsiny* «(In Rus.)» 2010; 8 (2): 211–216.
 15. *Hulsewé K. W., van der Hulst R. R., Ramsay G. et al.* Pulmonary glutamine production: effect of sepsis and pulmonary infiltrates. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (10): 1833–1836.
 16. *Tischler M. E., Goldberg A. L.* Production of alanine and glutamine by arterial muscle from fed and fasted rats. *Am. J. Physiol.* 1980; 238 (5): E487–E493.
 17. *Savilov P. N., Molchanov D. V., Alabovskiy A. A.* Impact of hyperbaric oxygenation on ammonia kinetics in hepatic failure (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya* «(In Rus.)» 2010; VI (6): 12–17.
 18. *Darmaun D.* Role of the small intestine in glutamine metabolism. *Clin. Nutr.* 1993; 12 (1): 50–51.
 19. *van der Hulst R. R., van Kreel B. K., von Mayenfeldt M. F. et al.* Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341 (8857): 1363–1365.
 20. *Kryshchal M. V.* Impact of chronic acidosis on protein metabolism. *Fiziologichny Zhurnal* «(In Rus.)» 2003; 49 (5): 58–62.
 21. *Savilov P. N., Yakovlev V. N., Malyutin V. E.* Specific features of cerebral and hepatic glutamine metabolism in critical conditions. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* «(In Rus.)» 2002; 6: 66–70.
 22. *Leonov A. N.* Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis. Voronezh: VGMA Publishers; 2006.
 23. *Li Z. H., Wang D. H., Dong M.* Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. *Clin. Med. J. (Engl.)* 2007; 120 (2): 140–144.
 24. *van der Berg A., van Elburg R. M., Westerbeek E. A. et al.* Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81 (6): 1397–1404.

Поступила 23.10.11

2012 DIA Europe Upcoming Conferences

- **6th European Forum for Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)**
24–26 April 2012 | London, UK | ID 12104
- **First-in-Human Workshop**
7–8 May 2012 | Berlin, Germany | ID 12112
- **Workshop on Local Tolerance Testing for Topical Drug Products:**
From sciences to regulations
9–10 May 2012 | Berlin, Germany | ID 12121
- **3rd African Regulatory Conference (ARC) – A Forum for Regulatory Authorities and the Pharmaceutical Industry**
Jointly organised by the DIA and the IFPMA Africa Regulatory Network (ARN)
3–4 May 2012 | Accra, Ghana | ID 12105
- **6th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD)**
Jointly organised by EURORDIS and the DIA
23–25 May 2012 | Brussels, Belgium | ID 12106
- **Joint DIA/EFGCP Workshop – Adapting to the new EU pharmacovigilance legislation**
12–13 June 2012 | London, United Kingdom | ID 12114
- **6th Annual Clinical Forum and Exhibition**
8–10 October 2012 | The Hague, The Netherlands | ID 12103
- **Combination Products Workshop**
18 September 2012 | Basel, Switzerland | ID 12120
- **3rd Health Technology Assessment (HTA) Forum**
September 2012 | Location to be confirmed | ID 12116
- **Joint DIA/EFGCP Paediatric Forum**
Autumn 2012 | Location to be confirmed | ID 12111
- **Statistic Workshop**
October 2012 | Bonn, Germany | ID 12107
- **Clinical Trial Registries Conference**
15–16 November 2012 | London, United Kingdom | ID 12108
- **13th Conference on European Electronic Document Management (eDM) and Exhibition**
28–30 November 2012 | Munich, Germany | ID 12110
For more information and a complete listing of all DIA conferences, please visit www.diahome.org > click on Conferences / Meetings
Call DIA Europe on +41 61 225 51 51 or email: diaeuropa@diaeuropa.org