

- of laboratory diagnostics]. Avtoreferat dissertacii [Thesis of the PhD dissertation]. Moscow. 2016; 49 p.
6. Shahgil'djan VI et al. Problemy laboratornoj diagnostiki citomegalovirusnoj infekcii u VICH-inficirovannyh pacientov [The problems of laboratory diagnostics of cytomegalovirus infection in HIV-infected patients.]. URL: <http://www.hivruussia.org/pub/2006/07.shtml>
 7. Citomegalovirusnaja infekcija u vzroslyh (iskljuchaja bol'nyh VICH-infekciej): klinicheskie rekomendacii [Cytomegalovirus infection in adults (excluding HIV-infected patients): clinical guidelines]. Moskva: Nacional'noe nauchnoe obshhestvo infekcionistov [Moscow: National Scientific Society of infectious diseases]. Moscow. 2014; 74 p.
 8. Dolgih TI. Strategija i metodicheskoe obespechenie diagnostiki infekcionnyh zabolevanij [Strategy and methodical support of diagnostics of infectious diseases]. Omsk. 2007; 57 p.
 9. Markina MV, Romanov VV. Immunoblot v diagnostike infekcionnyh zabolevanij: novye vozmozhnosti (Prakticheskoe rukovodstvo po interpretacii poluchennyh rezul'tatov) [Immunoblot in the diagnosis of infectious diseases: new opportunities (Practical guidance on the interpretation of the results)]. URL: http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/immunoblot_infect.shtml.
 10. Tomtishen JP. Cytomegalovirus Tegument Proteins and the Development of Novel Antiviral Therapeutics, chapter 7 in book «Manifestations of Cytomegalovirus Infection» (Edited by Price P, Makwana N and Brunt S). InTech. 2013; 140 p.
 11. Kalejta RF. Tegument Proteins of Human Cytomegalovirus. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2008; 72 (2): 249–265.

© Е.В. Алексеева, 2016

УДК 616-001.8-036.81-07:616.153.466.64-074

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).14-25

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПРИ ГИПОКСИИ

АЛЕКСЕЕВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения общей реаниматологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, тел. 8-910-442-11-37, e-mail: aev_69@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучение содержания в плазме крови основных компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы: глутаминовой кислоты и глутамина при развитии гипоксии у больных в критическом состоянии. **Материал и методы.** Анализированы данные обследования и лечения в отделении реаниматологии двух групп больных. Группа I ($n=19$) — пациенты с наличием гипоксии. Группа II ($n=9$) — больные с отсутствием гипоксии. Критериями гипоксии являлись сниженный уровень насыщения гемоглобина кислородом в верхней полой вене и повышенная концентрация лактата в плазме крови. Концентрация аминокислот в плазме крови определена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии. Группы сопоставлены по содержанию глутаминовой кислоты и глутамина. Статистическая обработка данных проведена с применением компьютерной программы Statistica 12. **Результаты и их обсуждение.** Сниженное содержание глутаминовой кислоты в группе I зарегистрировано в 5 раз чаще ($r=0,833$), чем в группе II. Выраженность полиорганной дисфункции и частота неблагоприятного исхода была выше у больных со сниженным содержанием глутаминовой кислоты как в общей выборке пациентов ($p=0,0181$, отношение шансов = 5), так и в группе I (отношение шансов = 4,4). Варианты сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамина у больных в критическом состоянии при нарастании тяжести гипоксии отражают формирование гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы. **Заключение.** Развитие гипоксии у больных в критическом состоянии ассоциировано с формированием гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы — наиболее неблагоприятным ее состоянием в отношении прогноза течения патологического процесса. Неотложная коррекция гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы, возможно, является одним из путей восстановления клеточных механизмов адаптации к выживанию больных в критическом состоянии в условиях гиперметаболизма.

Ключевые слова: глутаминовая кислота, гипоксия, больные в критических состояниях.

Для ссылки: Алексеева, Е.В. Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при гипоксии / Е.В. Алексеева // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.14—25.

GLUTAMIC ACID CHANGES IN PLASMA OF CRITICAL PATIENTS WITH HYPOXIA

ALEKSEEVA ELENA V., C. Med. Sci., anesthesiologist-resuscitator of the Department of intensive care unit of Central Clinical Hospital with Out-Patient service, 121359, Moscow, Marshal Timoshenko str., 15, tel. 8-910-442-11-37, e-mail: aev_69@mail.ru

Abstract. Aim. To study the main components of glutamatergic neurotransmitter system in plasma in critical patients with hypoxia. **Material and methods.** We have analyzed the data of examination and treatment of 2 groups of patients of Intensive Care Unit. Group I ($n=19$) patients presented hypoxia. Group II ($n=9$) — patients without hypoxia. Criteria of hypoxia were the following: reduced level of hemoglobin saturation with oxygen in the superior vena cava and increased lactate concentration in plasma. Amino acid content in was detected by the method of high performance liquid chromatography — mass-spectrometry. The groups were compared by the content of glutamic acid and glutamine. Statistical data processing was carried out using software Statistica 12. **Results and discussion.** The content of glutamic acid was lower in patients of group I (5-fold lower, $r = 0,833$) compared to those in group II. Intensity of multiple organ

dysfunction and the incidence of adverse outcomes was higher in patients with reduced level of glutamic acid in the whole sample ($p=0,0181$, odds ratio = 5) and in group 1 (odds ratio = 4,4). Possible concomitant changes in the level of glutamic acid and glutamine in critical patients reflect the formation of hypofunction of the glutamatergic neurotransmitter system with an increasing severity of hypoxia. **Conclusion.** Development of hypoxia in critical patients is associated with hypofunction of glutamatergic neurotransmitter system. It is the most unfavorable condition in relation to the prognosis of pathological process. Emergent correction of hypofunction of glutamatergic neurotransmitter system is probably one of the ways to restore cellular mechanisms of adaptation in hypermetabolic patients in critical condition.

Key words: glutamic acid, hypoxia, critical patients.

For reference: Alekseeva EV. Glutamic acid changes in plasma of critical patients with hypoxia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 14—25.

Введение. Развитие гипоксии на уровне культуры клеток, тканей или в условиях целостного организма означает, что потребность в кислороде превышает его доставку у данных биологических объектов [1]. Гипоксия — обычное явление в тканях, пораженных инфекцией и воспалением [2], она приводит к клеточному повреждению, дисфункции органов и смерти организма. У больных в критическом состоянии гипоксия является одним из трех основных механизмов танатогенеза. В свою очередь, при гипоксии в организме происходит активация многочисленных защитных метаболических процессов [3], направленных на его существование в условиях дефицита кислорода. Понимание того, как эти механизмы функционируют, необходимо для адекватной коррекции патологических изменений у реаниматологических пациентов [4] и разработки новых лечебных воздействий с целью стабилизации организма больного во время клеточного ответа на стресс [2]. Одним из механизмов адаптации тканей к анаэробным условиям, по данным J.M. Pascual et al. (1998), О.И. Писаренко (1991), D.R. Wise et al. (2011), H.R. Zielke et al. (2009), S.A. Brose et al. (2014) [5, 6, 7, 8, 9], служит увеличение потребления ими глутаминовой кислоты и глутамин. В клетках, выращенных в условиях гипоксии, основная фракция ацетилкоэнзима А образуется не из глюкозы, а через путь восстановительного карбоксилирования

из глутамин (*рис. 1*) [10]. Эти биохимические изменения в ряде работ представлены как феномен метаболического перепрограммирования.

Данные S.A. Brose et al. (2014) свидетельствуют о том, что при гипоксии глутаминовая кислота является более предпочтительным субстратом для синтеза жирных кислот, чем глутамин (глутамин предварительно должен быть преобразован в глутаминовую кислоту посредством глутаминазы, локализованной в митохондриях). Высокие уровни лактата быстро снижают клеточный pH, что приводит к гибели нейронов. Синтез жирных кислот может служить альтернативным механизмом для использования водорода и конечных продуктов анаэробного гликолиза с более высокой энергетической ценностью и ограниченным влиянием на pH, в отличие от накопления лактата [9]. В настоящее время пересматривается роль повышенной концентрации глутамата как повреждающего фактора [12]. В соответствии с концепцией, поддерживаемой отечественными исследователями, в остром периоде ишемии отмечается прогрессивное снижение функциональной активности глутаматных рецепторов, что препятствует реализации механизмов эксайтотоксичности [12, 13], если последние существуют [14]. Анализ накопленных к настоящему времени данных позволяет предполагать снижение функциональной активности глутаматергической

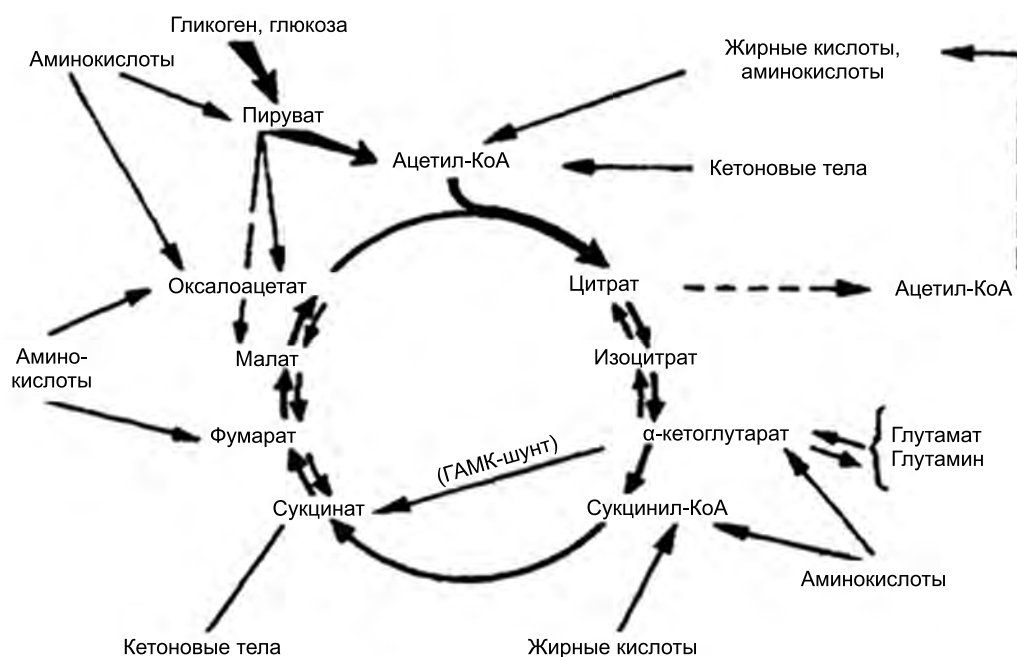


Рис. 1. Цикл трикарбоновых кислот и сопряженные реакции [11]

нейромедиаторной системы у реаниматологических больных в качестве наиболее неблагоприятного ее состояния в прогностическом отношении для течения патологического процесса и функции выживаемости. Однако абсолютное большинство ранее проведенных исследований — это работы экспериментального характера, выполненные на лабораторных животных или на культурах клеток и адресованные функциональному действию глутаминовой кислоты на центральную нервную систему. Доказательства участия глутаминовой кислоты в регуляции физиологических и патологических процессов в тканях легких, почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта и иммунной системе были получены лишь в последние годы [15]. Остаются открытыми вопросы о том, как изменяется состояние глутаматергической нейромедиаторной системы у больных в критическом состоянии при гипоксии, и какие из них являются наиболее неблагоприятными в отношении прогрессирования патологического процесса и выживания реаниматологических пациентов [16]. Ответы на них укажут на метаболические пути, подлежащие неотложной коррекции.

Цель исследования — изучение изменений содержания глутаминовой кислоты и глутаминна в плазме крови у больных в критическом состоянии при развитии глобальной (в условиях целостного организма) гипоксии.

Материал и методы. При поступлении в отделение реаниматологии (ОР) сформированы две группы пациентов. Группа I ($n=19$) — больные в критическом состоянии с наличием двух критериев гипоксии. Группа II ($n=9$) — больные в критическом состоянии с отсутствием двух критериев гипоксии. Наличие гипоксии у больных считали при одновременном присутствии двух критериев: снижения уровня насыщения гемоглобина кислородом в верхней полой вене непосредственно над правыми отделами сердца ($ScvO_2$) менее 70% и повышения концентрации лактата в плазме крови выше референсных значений (более 1,6 ммоль/л). Величины $ScvO_2$, насыщения гемоглобина кислородом в легочной артерии непосредственно за правыми отделами сердца (SvO_2) и лактата в плазме крови отражают баланс между потреблением и доставкой кислорода и могут быть использованы для оценки адекватности оксигенации тканей [1]. Различие между показателями $ScvO_2$ и SvO_2 , как правило, составляет 2—3%, но мониторинг $ScvO_2$ по сравнению с SvO_2 безопаснее для пациента [17]. Критерием исключения больных из исследования служило наличие хронических заболеваний, требующих проведения экстракорпоральных методов детоксикации. В исследуемую выборку вошли 28 больных в критическом состоянии, старше 18 лет, из них 12 женщин и 16 мужчин. Средний возраст пациентов составил (72 ± 15) года. Из 28 больных 8 (29%) были «хирургического профиля», 20 (71%) — «терапевтического профиля». Развитие критического состояния у пациентов было обусловлено перитонитом, пневмонией, внутримозговыми кровоизлияниями травматической и нетравмати-

ческой этиологии. Средняя оценка общей тяжести состояния пациентов при поступлении в ОР по шкале APACHE II составила 26 (16; 32) баллов. Всем больным проведено комплексное обследование и лечение согласно Федеральным стандартам оказания специализированной медицинской помощи и современным международным рекомендациям. В дополнение к проводимому обследованию при поступлении в ОР были определены уровни содержания аминокислот в плазме крови.

Забор венозной крови на содержание аминокислот (АК) осуществляли в пробирки BD Vacutainer с антикоагулянтом К2-ЭДТА до проведения энтерального или парентерального питания (поступления АК извне) и использования методов экстракорпоральной детоксикации. Непосредственно после забора кровь центрифугировали в режиме 2 000 об/мин в течение 10 мин, плазму отделяли и хранили при температуре минус 40°C (не более 5 сут) до проведения анализа. Уровни АК в плазме крови определены в научно-лабораторном комплексе Хромолаб (Москва) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ВЭЖХМС). В качестве референсных значений (для взрослого населения старше 18 лет) брали диапазоны концентраций аминокислот в плазме крови, используемые в настоящее время в научно-лабораторном комплексе Хромолаб (Москва).

У всех больных в ходе исследования учитывали концентрацию глутаминовой кислоты (Глу-п), глутаминна (Глн-п) и лактата (лактат-п) в плазме крови; $ScvO_2$; оценку общей тяжести состояния больных по шкале APACHE II в первые 6 ч с момента поступления больного в ОР; оценку полиорганной дисфункции по шкале SOFA в конце первых суток; 28-дневную выживаемость в ОР.

Проведено две части исследования:

I. Изучение изменений содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критических состояниях при развитии системной гипоксии.

II. Анализ сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и его основного предшественника и метаболита глутаминна в плазме крови у больных в критических состояниях при формировании системной гипоксии.

Ход исследования. Часть I. В группах определены виды и частота изменений содержания Глу-п относительно референсных значений. Исследовано наличие взаимосвязи между содержанием у больных в критическом состоянии Глу-п и развитием гипоксии. Сопоставлена функция 28-дневной выживаемости в ОР у пациентов в критическом состоянии со сниженным Глу-п и у больных в критическом состоянии с уровнем Глу-п в пределах референсных показателей [на примере всей выборки больных ($n=28$)]. Оценено отношение шансов вероятности неблагоприятного исхода в течение 28 дней в ОР в группе I у больных со сниженным Глу-п и Глу-п в пределах референсных значений. Исследована возможность статистического подтверждения причинно-следственной связи между развитием у больных в критическом состоянии гипоксии и изменением уровня глутаминовой кислоты в плазме

крови. Часть II. В группах определены виды и частота сочетанных изменений Глу-п, Глн-п относительно референсных значений.

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы Statistica 12 и приложений Data Mining Statistica 12. Пороговый уровень статистической значимости составил $p < 0,05$, клинической — индивидуально для каждого полученного результата. Использованы непараметрические методы представления и сопоставления данных. Сравнение показателей в двух группах по количественному признаку проведено с помощью U-критерия Манна — Уитни, по частоте встречаемости исследуемого признака — посредством точного критерия Фишера и критерия МакНемара. Наличие или отсутствие и выраженность взаимосвязей оценены по результатам корреляционно-ассоциативного анализа (метод Гамма). Оценка функции выживаемости произведена по методу Каплана — Мейера, сравнение выживаемости в двух группах — посредством F-критерия Кокса. В сравниваемых подгруппах определено отношение шансов (ОШ) неблагоприятного исхода в ОР в течение 28-дневного периода. Возможность статистического подтверждения причинно-следственной связи между исследуемыми факторами оценена по адекватности построения модели логистической регрессии (в ППП Statistica 12) и с использованием программы Predictor Screening (отбор предиктора) в приложении Data Mining Statistica 12.

Исследование выполнено с соблюдением международного стандарта этических норм и качества научных исследований «Надлежащая клиническая практика» [«Good Clinical Practice» (ГОСТ Р 52379-2005)].

Результаты и их обсуждение.

Часть 1. Изменения содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при развитии гипоксии

У каждой из групп больных с наличием (1-я) или отсутствием (2-я) двух признаков гипоксии в соответствии с изменением содержания глутаминовой кислоты в плазме крови (Глу-п) относительно референсных значений выделены по две подгруппы: подгруппа 1 — больные с уровнем Глу-п в пределах референсных значений и подгруппа 2 — больные с уровнем Глу-п, сниженным относительно референсных значений. Данные приведены в табл. 1.

У больных с наличием гипоксии снижение содержания Глу-п относительно референсных значений зарегистрировано в 11 (58%) случаях из 19. У пациентов с отсутствием гипоксии сниженный уровень Глу-п зарегистрирован в 1 (11%) случае из 9. Выявленное различие статистически достоверно (точный критерий Фишера, $p = 0,024$). У больных в критическом состоянии при формировании гипоксии частота сниженного содержания глутаминовой кислоты в плазме крови возрастает в 5 раз. Установлено наличие высоковыраженной ($r = 0,833$; $p < 0,05$, метод Гамма) прямой взаимосвязи между сниженным содержанием Глу-п у больных в критическом состоянии и наличием у них двух критериев гипоксии. Показана возможность построения регрессионной модели причинно-следственной связи между сниженным содержанием у больных в критическом состоянии Глу-п и формированием гипоксии — адекватная модель логистической регрессии (метод Квази — Ньютона, Chi-square = 6,09; $p = 0,013$). Статистическое подтверждение наличия причинно-следственной связи между сниженным содержанием

Таблица 1

Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием двух признаков гипоксии

Исследуемые параметры	Группа I (n=19)		Группа II (n=9)	
	Признаки гипоксии выражены (ScvO ₂ < 70%; концентрация лактата в плазме > 1,6 ммоль/л)		Признаки гипоксии не выражены (ScvO ₂ ≥ 70%; концентрация лактата в плазме ≤ 1,6 ммоль/л)	
	Подгруппа			
	1-я	2-я	1-я	2-я
	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений, n=8 из 19 (42%)	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен, n=11 из 19 (58%)*	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений, n=8 из 9 (89%)	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен, n=1 из 9 (11%)*
APACHE II, баллы	26 (10; 32)	31 (20; 43)	18 (13; 26)	23
Возраст, лет	71 (60; 82)	80 (62; 85)	70 (56; 85)	88
SOFA, баллы	8 (4; 12)	11 (9; 12)	4 (3; 7)	12
ScvO ₂ ≥ 70%	64 (56; 67)	60 (56; 65)	75 (73; 77)	78
Концентрация лактата в плазме 0,5—1,6 ммоль/л	2,1 (1,9; 3,4)	3,3 (2,2; 3,9)	1,3 (1,3; 1,5)	1,2
28-дневная выживаемость в отделении реанимации	5/8 (62,5%)	3/11 (27%)	5/8 (62,5%)	Умер

Различия статистически достоверны при $p < 0,05$; 0/0 — мужчины/женщины.

у больных Глу-п и развитием гипоксии также получено с использованием программы Predictor Screening (отбор предиктора) в приложении Data Mining Statistica 12, Chi-square = 5,4; $p=0,019$ (рис. 2).

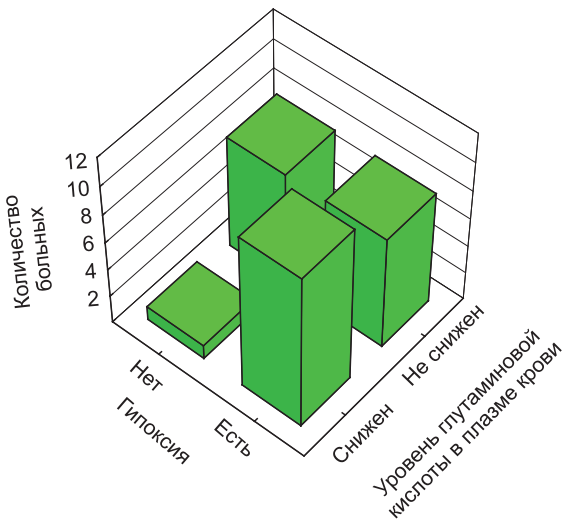


Рис. 2. Модель статистической зависимости у больных в критическом состоянии снижения содержания глутаминовой кислоты в плазме крови от наличия гипоксии (программа Predictor Screening в приложении Data Mining Statistica 12)

С помощью этой же программы установлена возможность моделирования причинно-следственной связи между уровнем абсолютного содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии и развитием гипоксии (программа Predictor Screening в приложении Data Mining Statistica 12, Chi-square = 28,0; $p=0,003$) (рис. 3).

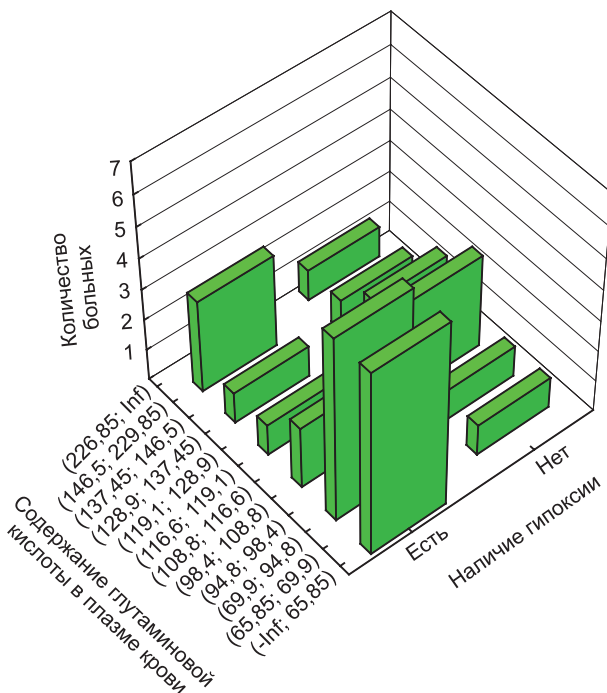


Рис. 3. Модель статистической зависимости у больных в критическом состоянии содержания глутаминовой кислоты в плазме крови от наличия гипоксии (программа Predictor Screening в приложении Data Mining Statistica 12)

Из табл. 1 видно, что в группе I у пациентов со сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови (в подгруппе 1) по сравнению с пациентами этой же группы с уровнем глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений (в подгруппе 2) имеется клинически значимая большая выраженность признаков гипоксии и более высокая вероятность неблагоприятного исхода в течение 28 дней в ОР (отношение шансов ОШ = 4,4).

На примере всей выборки ($n=28$) установлено, что у пациентов со сниженным Глу-п по сравнению с больными, у которых Глу-п в пределах референсных показателей, были большими оценка общей тяжести состояния по APACHE II ($p=0,03$) и выраженности полиорганной дисфункции по SOFA ($p=0,005$), а функция 28-дневной выживаемости в ОР — значительно снижена ($p=0,01$, F-критерий Кокса, ОШ=5) (табл. 2).

Согласно вышеизложенному, у больных в критическом состоянии как при наличии признаков гипоксии, так и при их отсутствии в плазме крови были зарегистрированы сниженные уровни содержания глутаминовой кислоты и уровни глутаминовой кислоты в пределах референсных значений. При этом у пациентов с гипоксией снижение концентраций глутаминовой кислоты наблюдалось достоверно чаще в 5 раз. Показана высокая прямая корреляционно-ассоциативная связь ($r=0,833$) между сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии и развитием гипоксии. Методами классического математического анализа и с помощью метатехнологий интеллектуального анализа данных установлено статистическое подтверждение наличия причинно-следственной связи (показана возможность ее моделирования) между сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии и развитием у них глобальной гипоксии. У больных с наличием гипоксии вероятность наступления неблагоприятного исхода в течение 28 дней в ОР была выше (ОШ = 4,4), чем у пациентов со сниженным содержанием в плазме крови глутаминовой кислоты. А также на примере всей исследуемой выборки больных функция 28-дневной выживаемости в ОР значимо ниже ($p=0,00163$, по F-критерию Кокса; ОШ=5) у пациентов с исходным наличием гиподисфункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

Часть 2. Сочетанные изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамина в плазме крови у больных в критическом состоянии при развитии глобальной гипоксии

В каждой из групп больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием гипоксии выделены подгруппы в соответствии с вариантами сочетанных изменений уровней содержания глутаминовой кислоты и глутамина в плазме крови (Глу-п и Глн-п) относительно референсных значений (табл. 3).

Варианты сочетанных изменений Глу-п и Глн-п в пределах референсных значений — вариант «компенсации»; 2) Глу-п снижена, Глн-п в пределах рефе-

Таблица 2

Общая тяжесть состояния и функция 28-дневной выживаемости у больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием снижения глутаминовой кислоты в плазме крови (на примере всей выборки больных, $n=28$)

Исследуемый параметр (референсные значения)	Выборки больных, значения исследуемых показателей в выборках; Me (25%; 75%)*		Сравнение выборок по исследуемому параметру, уровень статистической достоверности, p
	Выборка I ($n=16$)	Выборка II ($n=12$)	
	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен	
Распределение по полу, кол-во мужчин/женщин	9/7	7/5	0,945
Возраст, лет	69±16	76±13	0,159
Количество пациентов хирургического/терапевтического профиля	5/11	3/9	0,801
APACHE II, баллы	20 (12; 31)	30 (21; 39)	0,0373
SOFA, баллы	6 (3; 11)	11 (9; 12)	0,00559
28-дневная выживаемость	10/16	3/12	0,0181

*Me (25%; 75%) — медиана и интерквартильный размах (25%-й и 75%-й квартили).

Таблица 3

Сочетанные изменения содержания в плазме крови глутаминовой кислоты и глутамин у больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием двух критериев гипоксии

Исследуемые параметры	Группа I ($n=19$)			Группа II ($n=9$)		
	Признаки гипоксии выражены ($ScvO_2 < 70\%$; концентрация лактата в плазме $> 1,6$ ммоль/л)			Признаки гипоксии не выражены ($ScvO_2 \geq 70\%$; концентрация лактата в плазме $\leq 1,6$ ммоль/л)		
	Подгруппа					
	Сочетанные изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови			Сочетанные изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови		
	$n=8$ (42%)	$n=4$ (21%)	$n=7$ (37%)	$n=6$ (67%)	$n=1$ (11%)	$n=2$ (22%)
Концентрация глутамин в плазме относительно референсных значений	Не изменена	Снижена	Не изменена	Не изменена	Не изменена	Снижена
Концентрация глутаминовой кислоты в плазме относительно референсных значений	Не изменена	Снижена	Снижена	Не изменена	Снижена	Не изменена
APACHE II, баллы	26 (10; 32)	36 (33; 43)	29 (19; 43)	18 (12; 25)	23	13; 31
Возраст, лет	71 (60; 82)	82 (62; 86)	80 (70; 83)	60 (54; 84)	88	77; 86
SOFA, баллы	8 (5; 12)	15 (11; 18)	11 (7; 12)	4 (3; 6)	12	7; 2
$ScvO_2, \geq 70\%$	64 (56; 67)	58 (53; 61)	65 (60; 67)	75 (72; 76)	78,7	74; 89
Концентрация лактата в плазме 0,5—1,6 ммоль/л	2,1 (1,9; 3,4)	2,4 (2; 3)	3,5 (2,2; 4,8)	1,3 (1,3; 1,4)	1,2	1,6; 1,3
28-дневная выживаемость	5/8 (62,5%)	0/4 (0%)	3/7 (43%)	4/6 (67%)	Умер	1/2 (50%)

ренсных показателей (вариант «субкомпенсации»¹); 3) Глу-п в пределах референсных значений, Глн-п — снижена (вариант «субкомпенсации»²); 4) Глу-п и Глн-п снижены (вариант «декомпенсации»).

Анализируя в группе I (у больных с наличием гипоксии) показатели 28-дневной выживаемости в ОР, оценку общей тяжести состояния больных по APACHE II, выраженность полиорганной недостаточности по SOFA, а также с учетом уровней $ScvO_2$ и лактата в плазме крови можно сделать следующие выводы: 1) наиболее благоприятный исход течения

патологического процесса и клинически меньшую выраженность гипоксии имели пациенты с Глу-п и Глн-п в пределах референсных значений (вариант «компенсации»); 2) наименее благоприятный — у больных со сниженными Глу-п и Глн-п (вариант «декомпенсации»); 3) промежуточное «положение» занимали больные со сниженным Глу-п и Глн-п в пределах референсных показателей (вариант «субкомпенсации»¹).

Представленные варианты сочетанных изменений содержания в плазме крови Глу-п и Глн-п воз-

можно отражают стадии изменений концентрации этих аминокислот в плазме крови в зависимости от тяжести и продолжительности гипоксии.

Относительно более высокие клинически значимые уровни лактата-п у больных группы I (с наличием гипоксии) в подгруппе пациентов с вариантом *сочетанных изменений Глу-п и Глу-п* с вариантом «субкомпенсации» (Глу-п снижена, Глн-п в пределах референтных значений) по сравнению с подгруппой пациентов с вариантом *сочетанных изменений Глу-п и Глу-п* с вариантом «декомпенсации» возможно отражают «запаздывание» нормализации значений лактата-п в подгруппе «субкомпенсации» по отношению к начавшемуся восстановлению показателей ScvO₂. Об известном факте «запаздывания» снижения уровня лактата при нормализации функции системы транспорта кислорода как последствия ранее перенесенной гипоксии в своей работе пишет В.В. Кулабухов [18].

У больных в критическом состоянии с отсутствием критериев гипоксии (в группе II) встречались следующие сочетанные изменения Глу-п и Глн-п (см. табл. 3.): 1) уровни обеих аминокислот в пределах референтных значений (вариант «компенсации»); 2) Глу-п снижена, Глн-п в пределах референтных показателей (вариант «субкомпенсации»); 3) Глу-п в пределах референтных показателей, Глн-п снижена (вариант «субкомпенсации²»). Вариант, при котором уровни обеих аминокислот снижены («декомпенсации») у больных без признаков гипоксии не зарегистрирован. В 3 раза реже у пациентов без гипоксии зарегистрирован вариант сочетанных изменений: Глу-п снижена, Глн-п в пределах референтных показателей (различие статистически достоверно, критерий МакНемара, Chi-square; $p=0,00195$).

Итак, у больных в критическом состоянии при формировании гипоксии можно наблюдать три варианта сочетанных изменений содержания в плазме крови глутаминовой кислоты и его основного предшественника и метаболита — глутамин: 1) уровень обеих аминокислот в пределах референтных значений; 2) концентрации обеих аминокислот крови снижены; 3) уровень глутаминовой кислоты снижен, концентрация глутамин — в пределах референтных значений. Сниженное содержание обеих аминокислот в плазме крови у реаниматологических больных является характерным лишь для состояния гипоксии (у больных в критическом состоянии без признаков гипоксии оно не зарегистрировано). При развитии у реаниматологических больных гипоксии наблюдается более частое (в 3 раза) сочетанное изменение аминокислот в плазме крови, при котором уровень глутаминовой кислоты снижен, а концентрация глутамин — в пределах референтных значений.

Суммируя полученные в настоящем исследовании данные, можно заключить:

1. У больных в критическом состоянии формирование гипоксии имеет высокую ассоциативную связь ($r=0,833$) со сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови. У пациентов с гипоксией сниженное содержание глутаминовой кислоты

в плазме крови встречается достоверно чаще (в 5 раз), чем у больных в критическом состоянии с отсутствием критериев гипоксии.

2. Статистически подтверждено наличие причинно-следственной связи между сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови у реаниматологических больных и развитием у них гипоксии.

3. Вариант сочетанных изменений в плазме крови глутаминовой кислоты и глутамин, при котором уровень обеих аминокислот снижен, у реаниматологических больных является характерным для состояния гипоксии и не зарегистрирован у пациентов в критическом состоянии без признаков ее развития.

4. При формировании гипоксии у больных в критическом состоянии в 3 раза чаще регистрируется вариант сочетанных изменений глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови, при котором уровень глутаминовой кислоты снижен, а концентрация его основного предшественника глутамин еще остается в пределах референтных значений.

Полученные данные свидетельствуют и в определенной степени постадийно демонстрируют развитие у больных в критических состояниях гипоксии глутаматергической нейромедиаторной системы при нарастании действия одного из главных факторов танатогенеза — гипоксии.

Функционирование глутаматергической нейромедиаторной системы (ГНС) в условиях гипоксии ранее изучалось многими авторами. Основное внимание уделялось исследованию уровней содержания ее нейромедиатора — глутаминовой кислоты, главного метаболита и предшественника — глутамин, активности ключевых ферментов и транспортеров. Результаты работ различались и часто были противоречивыми. Последнее наиболее ярко видно при сопоставлении данных ряда исследований по изучению уровней содержания компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы: глутаминсинтетазы (ГС), глутаминазы (ГЗ), глутаминовой кислоты (Глу) и глутамин (Глн) (табл. 4).

Вместе с тем при анализе результатов экспериментальных работ [A.M. al-Bekarini (1989); G. Tholey et al. (1991); A.J. Wagenmakers (1992); S. Kobayashi, D.E. Millhorn (2001); Y.P. Wang et al. (2009); S. Koundal et al. (2014)] [19, 20, 21, 22, 23, 24] можно выделить три варианта сочетанных изменений уровней содержания Глу и Глн при развитии гипоксии в изучаемом материале, схожие с теми, что установлены в настоящем клиническом исследовании.

1. Уровни Глн и Глу в исследуемом материале не изменены относительно значений в группе контроля [19, 24].

2. Снижен только уровень Глу, концентрация Глн может быть повышена или, если в исследовании изучали лишь уровень Глн, было зарегистрировано его повышение [22, 24, 20, 23].

3. Уровни Глу и Глн снижены или, если в исследовании изучали лишь уровень Глн, было зарегистрировано его снижение [19, 24, 20, 23].

Следовательно, результаты настоящего исследования, которое, в отличие от абсолютного большинства предыдущих работ по изучению состояния

Изменение уровней содержания компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы в исследуемом материале при гипоксии

Автор и год исследования	Материал исследования	Длительность гипоксии	Результаты исследования: изменение уровней содержания компонентов ГНС							
			ГС	ГЗ	ГД	GLT-1	EAAC-1	Глу	Глн	
V.R. Khairova et al. (2015)	Мозг крысят	30 мин ежедневно в течение беременности взрослых крыс	↓							
W. Ding et al. (2015)	Мозг взрослых крыс	2 ч и реперфузионный период	→↑			↓↑↓				
P. Vats et al. (1999)	Печень и мышечная ткань взрослых крыс	По 6 ч на протяжении 7 и 14 сут	↑	↑						
P. Vats et al. (1999)	Печень и мышечная ткань крыс	6 ч на протяжении 21 сут	→	↑						
S. Kobayashi et al. (2001)	Клетки феохромоцитомы взрослых крыс	От 3 до 24 ч	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	
V.P. Chandrasekar et al. (1975)	Мозг взрослых крыс	6 ч	↑	↓						
D. Krajnc et al. (1996)	Мозг крысят	3 ч	↓→					↑↓	↑↓	
D.N. Dao et al. (1991)	Ткани головного мозга больных, умерших от острых, хронических гипоксически-ишемических повреждений и с повреждениями мозга негипоксического характера	Острая гипоксия по сравнению с хронической гипоксией и с повреждениями негипоксической этиологии	↑							
M. Swamy et al. (2010)	Мозг взрослых крыс	Аноксия (4—5 мин)	↓							
M. Swamy et al. (2010)	Мозг взрослых крыс	Реперфузионный 5-дневный период после 4—5 мин аноксии	↓							
C.K. Petito et al. (1992)	Мозг взрослых крыс	Реперфузионный период (через 3 ч) после 20 и 30 мин ишемии	↑							
A. Lee et al. (2010)	Мозг поросят	Гипоксия в течение 30 мин с дальнейшей реперфузией	↓			↓	↓			

Условные обозначения: ГС — гутаминсинтаза; Г — глутаминаза; ГД — глутаматдегидрогеназа; Глу — глутаминовая кислота; Глн — глутамин; GLT-1 — транспортер глутаминовой кислоты; EAAC-1 — транспортер глутаминовой кислоты; ГНС — глутаматергическая нейромедиаторная система; ↑ — увеличенное содержание относительно референсных значений; ↓ — сниженное содержание относительно референсных значений; → содержание в пределах референсных значений.

компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы при развитии гипоксии, являлось клиническим, не противоречат какой-либо из «сторон» предшествующих исследований, а способствуют структуризации накопленных данных и объединению их в целостную концепцию. В настоящем исследовании состояние глутаматергической нейромедиаторной системы было рассмотрено в непосредственной связи: 1) с исходом патологического процесса как «наиболее доказательным с точки зрения конечного результата» и, следовательно, в определенной степени позволяющем судить о состоянии «компенсации и декомпенсации» органных систем [18]; 2) с выраженностью гипоксии. Полученные результаты в совокупности с анализом предшествующих исследований дают ответ на вопрос о том, какие из молекулярных механизмов изменения активности глутаматергической нейромедиаторной системы являются основными в функциональном повреждении органов жизнеобеспечения при гипоксии у больных в критическом состоянии и служат решающими в отношении прогрессирования патологического про-

цесса и выживания реаниматологических пациентов [16] и, следовательно, указывают на метаболические пути, подлежащие неотложной коррекции. С учетом выраженности основных признаков гипоксии и 28-дневной выживаемости в ОР 3 основных варианта сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови у больных в критических состояниях, вероятно, являются стадиями изменений концентрации этих аминокислот в плазме крови при гипоксии. В отношении повреждения функционирования необходимых для жизнеобеспечения систем организма и прогноза течения патологического процесса у больных в критическом состоянии с наличием признаков гипоксии наиболее неблагоприятным служит вариант «декомпенсации» сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамин (Глу-п и Глн-п снижены).

Данные настоящего исследования согласуются с мнением G.K. Kumar et al. (2016) в том, что различия в метаболизме глутамата и глутамин при гипоксии наиболее вероятно обусловлены продолжительностью и/или тяжестью дефицита кислорода

в исследуемых культурах клеток или тканях [4]. Известно, что основными механизмами снижения внеклеточной концентрации глутамата служит перенос глутаминовой кислоты посредством транспортеров и ее метаболическая трансформация с участием основных ферментов [25]. Из результатов предыдущих исследований следует, что к развитию гиподисфункции глутаматергической нейромедиаторной системы при гипоксии могут приводить следующие механизмы:

1. Увеличение потребления глутаминовой кислоты (преимущественно) и глутамина вследствие метаболического перепрограммирования [10].

2. Возрастание экспрессии мРНК и ферментативной активности глутаминсинтетазы (ГС), способствующей преобразованию глутамина в глутамин, приводит к снижению внутриклеточных уровней глутамата [22].

3. Гипоксия приводит к ацидозу. При ацидозе снижается активность глутаминазы (Г), трансформирующей глутамин в глутаминовую кислоту. Последнее может обуславливать снижение образования глутаминовой кислоты [22].

4. Увеличение активности транспортеров глутаминовой кислоты и возрастание поглощения глутаминовой кислоты из внеклеточного сектора клетками наиболее выражены при хронической гипоксии [22], из-за чего можно ожидать дальнейшее уменьшение внеклеточного уровня глутамата.

5. Длительное снижение активности глутаминсинтетазы (ГС), способствующей преобразованию глутамина в глутамин в условиях хронической гипоксии, может также приводить к снижению глутамина с последующим соответствующим уменьшением выработки глутамата [26].

6. Механизмами, обуславливающими развитие «обобщенной» гипеоминоацидемии у больных в критическом состоянии, являются: возрастание внутрисосудистого (за счет вазодилатации) и внесосудистого (вследствие повышенной проницаемости эндотелия, приводящей к интерстициальному отеку) секторов [27], угнетение синтеза ряда аминокислот в печени и/или увеличения потребления их в тканях [28], возрастание поглощения АК «центральными» системами и органами (такими, как печень, селезенка, иммунная система, область раны) [27]. Потребление глутаминовой кислоты в астроцитах (их аналогом в ЖКТ являются клетки кишечной нейроглии) коррелирует с повышением гликолиза и лактата [29].

7. Известное увеличение метаболического клиренса глутамина у реаниматологических больных, при котором увеличение потока глутамина из мышц является недостаточным для удовлетворения возросших потребностей [30].

Об увеличении активности глутаминсинтетазы при острой гипоксии свидетельствуют результаты исследования D.N. Dao et al. (1991), выполненного на тканях пациентов [31]. С концепцией о гиподисфункции как о наиболее неблагоприятном состоянии глутаматергической нейромедиаторной системы с точки зрения повреждающего воздействия на системы жизнеобеспечения у больных в критическом состоянии при гипоксии, подтвержденной в ходе на-

стоящего исследования, согласуются с результатами Е.В. Александровой (2013), показавшей, что у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой синдром глутаматергической недостаточности прогностически менее благоприятен, чем глутаматергической избыточности [32]. Поскольку настоящее исследование проведено из гетерогенной выборки реаниматологических больных, включающей пациентов «хирургического» и «терапевтического» профиля, это позволяет делать более обобщающие выводы.

Результаты настоящего исследования отвечают положениям о том, что ишемия может вызывать кратковременное повышение концентрации глутамата, однако оно не является определяющим в неблагоприятном исходе патологического процесса. В остром периоде нейровоспаления и ишемии отмечается прогрессивное снижение функциональной активности NMDA-рецепторов во временном промежутке между 1 и 24 ч, длящееся до нескольких дней, и это препятствует эксайтотоксичности [14, 12]. Необходимо отметить, что представление об эксайтотоксичности глутаминовой кислоты изначально поддерживали не все авторы. По утверждению Т.Р. Obrenovitch и J. Urenjak (1997), гибель нейронов может происходить в результате многофакторных процессов, но положение об эксайтотоксичности глутаминовой кислоты, основанное на ее высокой внеклеточной концентрации, не выдерживает научной критики [33, 34]. Основными аргументами авторов являются следующие:

1. Очень высокие внеклеточные уровни глутамата должны быть достигнуты, чтобы инициировать гибель нейронов, намного выше тех, что определяются в моделях неврологических расстройств.

2. Изменения внеклеточной концентрации глутамата, определяемые посредством микродиализа, не связаны с изменениями уровня глутамата в синаптической щели.

В условиях эксперимента повторные микроинъекции 1,8 ммоль/л раствора глутамата (0,5 мл, каждые 12 ч до 14 дней) в полосатое тело или гиппокамп крыс вызвали дегенерацию нейронов только в 0,5 мм от кончика инъекционной канюли, а непрерывное вливание эквивалентных ежедневных доз не производило никакого поражения. Повышение внеклеточной концентрации глутаминовой кислоты более чем в 20 раз (т.е. до ее концентрации при тяжелой ишемии) не привели к электрофизиологическим изменениям, указывающим на чрезмерное возбуждение [35]. В недавно проведенном исследовании A. Schober et al. (2016) у животных показано, что в условиях глобальной ишемии (при возникновении асистолии) в области гиппокампа — структуре с выраженной чувствительностью к гипоксии, зарегистрирована стабильная концентрация глутамата лишь с небольшим (в 2 раза) кратковременным ее повышением. При этом явления цитотоксичности не выявлено [36]. По данным M.B. Vestergaard et al. (2015), у 23 здоровых мужчин-добровольцев при воздействии острой гипоксии (содержание кислорода во вдыхаемом воздухе — 10%) существенных изменений метаболизма глутамата в коре головного мозга не установлено, увеличение его церебраль-

ной концентрации зарегистрировано лишь на 4,7%. Исследование проведено с одновременным использованием ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и ЯМР-спектроскопии [37]. По данным A. Adeleye et al. (2010), в условиях эксперимента антагонисты рецепторов NMDA оказывали благоприятное действие только при введении в первые 30—60 мин после черепно-мозговой травмы [38]. В клинических исследованиях эффективность введения антагонистов NMDA-рецепторов, начатого не ранее 6 ч от развития гипоксического повреждения и длившегося 3—7 дней [13], не была доказана. Кроме того, часть работ из-за увеличения смертности в группе применения антагонистов NMDA-рецепторов была прекращена досрочно [13].

Согласно известному положению, функция выживаемости у больных с полиорганной недостаточностью связана не с достижением супранормальных значений доставки и потребления кислорода, как таковых, а со способностью миокарда выдерживать повышенную нагрузку для поддержания гиперметаболизма [39]. В связи с этим, возможно, одним из путей, восстанавливающих клеточные механизмы адаптации к гипоксии у больных в критическом состоянии, является неотложная коррекция гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

Выводы:

1. Наличие критериев гипоксии у больных в критическом состоянии при поступлении в отделение реаниматологии имеет высокую ассоциативную связь ($r=0,830$) с более частым (в 5 раз) формированием гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

2. В этот период у реаниматологических пациентов как с наличием критериев гипоксии, так и при их отсутствии гипофункция служит наиболее неблагоприятным состоянием глутаматергической нейромедиаторной системы в отношении повреждающего воздействия на системы жизнеобеспечения и 28-дневную выживаемость (ОШ=4,4 и ОШ=5,0 соответственно).

3. Имеется потенциальная необходимость проведения у больных в критическом состоянии неотложных лечебных воздействий, направленных на предотвращение возникновения и коррекцию гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых взаимоотношениях. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications/ E.P. Rivers, A.C. Yataco, A.K. Jaehne [et al.] // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2015. — Vol. 21, № 5. — P.381—387.
- The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens/

- N.E. Zeitouni, S. Chotikatun, M. von Köckritz-Blickwede [et al.] // *Mol. Cell. Pediatr.* — 2016. — Vol. 3, № 1. — P.14.
- Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
- Kumar, G.K. Adapt or avoid / G.K. Kumar // *Elife.* — 2016. — Vol. 5. — P.14345.
- Glutamate, glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats/ J.M. Pascual, F. Carceller, J.M. Roda [et al.] // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29, № 5. — P.1048—1056.
- Писаренко, О.И. Участие аминокислот в регуляции энергетического обмена мышцы сердца при ишемии и гипоксии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Писаренко Олег Иванович. — М., 1991. — 37 с.
- Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase—dependent carboxylation of α —ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability / D.R. Wise, P.S. Ward, J.E. Shay [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108, № 49. — P.19611—19616.
- Zielke, H.R. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review/ H.R. Zielke, C.L. Zielke, P.J. Baab // *J. Neurochem.* — 2009. — Vol. 109, suppl 1. — P.24—29.
- Brose, S.A. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia/ S.A. Brose, A.L. Marquardt, M.Y. Golovko // *J. Neurochem.* — 2014. — Vol. 129, № 3. — P. 400—412.
- Fatty acid labeling from glutamine in h16—ypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive isocitrate dehydrogenase (IDH) flux/ J. Fan, J.J. Kamphorst, J.D. Rabinowitz [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, № 43. — P.31363—31369.
- Нейрохимия / И.П. Ашмарин, А.Е. Антипенко, В.В. Ашапкин [и др.]; под ред. И.П. Ашмарина, В.П. Стукалова. — М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАН, 1996. — 470 с.
- Александрова, Е.В. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга / Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, А.А. Потапов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2015. — № 7. — С.40—46.
- A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke / J. Dhawan, H. Benveniste, Z. Luo [et al.] // *Future Neurol.* — 2011. — Vol. 6, № 6. — P.823—834.
- Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and cognitive deficits / A. Biegon, P.A. Fry, C.M. Paden [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 14. — P.5117—5122.
- Du, J. Glutamate in peripheral organs: biology and pharmacology / J. Du, X.H. Li, Y.J. Li. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 784. — P.42—48.
- Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach / M. Ferrario, A. Cambiaghi, L. Brunelli [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P.20391.
- Marx, G. Venous oximetry/ G. Marx, K. Reinhart // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2006. — Vol. 12, № 3. — P.263—268.
- Кулабухов, В.В. Система транспорта кислорода у больных в критических состояниях (предпосылки к прогнозированию исхода болезни): дис. ... канд. мед. наук / Кулабухов Владимир Витальевич. — М., 2006. — 287 с.
- Al-Bekairi, A.M. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat / A.M. al-Bekairi // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 64, № 2. — P.287—297.
- Tholey, G. Hypoxia induced metabolism dysfunction of rat astrocytes in primary cell cultures / G. Tholey, J.C. Copin, M. Ledig // *Neurochem Res.* — 1991. — Vol. 16, № 4. — P.423—428.

21. *Wagenmakers, A.J.* Amino acid metabolism, muscular fatigue and muscle wasting. Speculations on adaptations at high altitude / *A.J. Wagenmakers* // *Int. J. Sports Med.* — 1992. — Vol. 13, suppl 1. — S.110—113.
22. *Kobayashi, S.* Hypoxia regulates glutamate metabolism and membrane transport in rat PC12 cells / *S. Kobayashi, D.E. Millhorn* // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 76, № 6. — P.1935—1948.
23. Effects of acute hypoxia on plasma metabolome in mice / *Y.P. Wang, C.J. Guo, J.J. Yang* [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 25, № 2. — P.177—180.
24. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo ¹H MRS at 7T / *S. Koundal, S. Gandhi, T. Kaur* [et al.] // *NMR Biomed.* — 2014. — Vol. 27, № 3. — P.341—347.
25. Buyang Huanwu decoction increases the expression of glutamate transporter-1 and glutamate synthetase in association with PACAP-38 following focal ischemia / *W. Ding, P. Yu, W. Liu* [et al.] // *Biomed Rep.* — 2015. — Vol. 3, № 5. — P.651—656.
26. Nitric oxide (no), citrulline — no cycle enzymes, glutamine synthetase and oxidative stress in anoxia (hypobaric hypoxia) and reperfusion in rat brain/ *M. Swamy, M.J. Salleh, K.N. Sirajudeen* [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 7, № 3. — P.147—154.
27. *Soeters, P. B.* Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view/ *P.B. Soeters, I. Grecu* // *Ann. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 60, № 1. — P.17—26.
28. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival / *M. Poeze, Y.C. Luiking, P. Breedveld* [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 27, № 4. — P.523—530.
29. *Stobart, J.L.* Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply/ *J.L. Stobart, C.M. Anderson* // *Front Cell Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P.38.
30. *Burnham, E.L.* Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects/ *E.L. Burnham, M. Moss, T.R. Ziegler* // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135, № 7. — S.1818—1823.
31. *Dao, D.N.* Cerebellar glutamine synthetase in children after hypoxia or ischemia / *D.N. Dao, M. Ahdab-Barmada, N.F. Schor* // *Stroke.* — 1991. — Vol. 22, № 10. — P.1312—1316.
32. *Александрова, Е.В.* Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы: дис. ... канд. мед. наук / *Александрова Евгения Владимировна.* — М., 2013. — 207 с.
33. *Obrenovitch, T.P.* Effects of increased extracellular glutamate levels on the local field potential in the brain of anaesthetized rats / *T.P. Obrenovitch, J. Urenjak, E. Zilkha* // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 122, № 2. — P.372—378.
34. *Obrenovitch, T.P.* Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy / *T.P. Obrenovitch, J. Urenjak* // *Prog. Neurobiol.* — 1997. — Vol. 51, № 1. — P.39—87.
35. Excitotoxicity in neurological disorders—the glutamate paradox / *T.P. Obrenovitch, J. Urenjak, E. Zilkha* [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2000. — Vol. 18, № 2/3. — P.281—287.
36. Microdialysis Assessment of Cerebral Perfusion during Cardiac Arrest, Extracorporeal Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation in Rats — A Pilot Trial / *A. Schober, A.M. Warenits, C. Testori* [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 5. — P.0155303.
37. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate — a magnetic resonance imaging study / *M.B. Vestergaard, U. Lindberg, N.J. Aachmann-Andersen* [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 2016. — Vol. 36, № 6. — P.1046—1058.
38. D-cycloserine improves functional outcome after traumatic brain injury with wide therapeutic window / *A. Adeleye, E. Shohami, D. Nachman* [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 629, № 1/3. — P.25—30.
39. *Остапченко, Д.А.* Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / *Д.А. Остапченко, А.В. Власенко, А.В. Рылова* // *Общая реаниматология.* — 2007. — Т. 3, вып. 2. — С.52—56.

REFERENCES

- Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK et al. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (5): 381-387.
- Zeitouni NE, Chotikatum S, von Köckritz-Blickwede M et al. The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens. *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3 (1): 14.
- Ryabov GA. Gipoksiya kriticheskikh sostoyaniy [Hypoxia of critical states]. M.: Meditsina [Moscow: Medicine]; 1988: 288 p.
- Kumar GK. Adapt or avoid. *Elife.* 2016; 5: 14345.
- Pascual JM, Carceller F, Roda JM et al. Glutamate, glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1998; 29 (5): 1048-1056.
- Pisarenko OI. Uchastie aminokislota v regulyatsii energeticheskogo obmena myshtsy serdtsa pri ishemii i gipoksii [Participation of amino acids in the regulation of the heart muscle energy metabolism during ischemia and hypoxia]. Avtoreferat dissertatsii: Moskva [Abstract of dissertation: Moscow]; 1991; 37 p.
- Wise DR, Ward PS, Shay JE et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α-ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (49): 19611-19616.
- Zielke HR, Zielke CL, Baab PJ. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review. *J Neurochem.* 2009; 109 (1): 24-29.
- Brose SA, Marquardt AL, Golovko MY. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia. *J Neurochem.* 2014; 129 (3): 400-412.
- Fan J, Kamphorst JJ, Rabinowitz JD et al. Fatty acid labeling from glutamine in h16-yoxia can be explained by isotope exchange without net reductive isocitrate dehydrogenase (IDH) flux. *J Biol Chem.* 2013; 288 (43): 31363-31369.
- Ashmarin IP, Stukalov VP, ed. Neyrokhiimiya [Neurochemistry]. Moskva: Institut biomeditsinskoy khimii RAMN [Pub at the Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences]. 1996; 470 p.
- Aleksandrova EV, Zaytsev OS, Potapov AA. Klinicheskie sindromy disfunktsii neyromediatornykh sistem pri tyazhelay travme mozga. [Clinical syndromes of neurotransmitter system dysfunction in case of severe brain injury] Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2015; 7: 40-46.
- Dhawan J, Benveniste H, Luo Z et al. A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke. *Future Neurol.* 2011; 6 (6): 823-834.
- Biegon A, Fry PA, Paden CM et al. Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and

- cognitive deficits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101 (14): 5117-5122.
15. Du J, Li XH, Li YJ. Glutamate in peripheral organs: biology and pharmacology. Eur J Pharmacol. 2016; 784: 42–48.
 16. Ferrario M, Cambiaghi A, Brunelli L et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. Sci Rep. 2016; 6: 20391.
 17. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. Curr Opin Crit Care. 2006; 12 (3): 263-268.
 18. Kulabukhov VV. Sistema transporta kisloroda u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh (predposylki k prognozirovaniyu iskhoda bolezni): dissertaciya [Oxygen transport system in critical patients (prerequisites for predicting outcomes of the disease): dissertation]. Moskva [Moscow]. 2006; 287 p.
 19. al-Bekairi AM. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat. Res. Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64 (2): 287-297.
 20. Tholey G, Copin JC, Ledig M. Hypoxia induced metabolism dysfunction of rat astrocytes in primary cell cultures. Neurochem Res. 1991; 16 (4): 423-428.
 21. Wagenmakers AJ. Amino acid metabolism, muscular fatigue and muscle wasting. Speculations on adaptations at high altitude. Int J Sports Med. 1992; 13 (1): 110-113.
 22. Kobayashi S, Millhorn DE. Hypoxia regulates glutamate metabolism and membrane transport in rat PC12 cells. J Neurochem. 2001; 76 (6): 1935-1948.
 23. Wang YP, Guo CJ, Yang JJ et al. Effects of acute hypoxia on plasma metabolome in mice. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2009; 25 (2): 177-180.
 24. Koundal S, Gandhi S, Kaur T et al. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo 1H MRS at 7T. NMR Biomed. 2014; 27 (3): 341-347.
 25. Ding W, Yu P, Liu W et al. Buyang Huanwu decoction increases the expression of glutamate transporter-1 and glutamate synthetase in association with PACAP-38 following focal ischemia. Biomed Rep. 2015; 3 (5): 651-656.
 26. Swamy M, Salleh MJ, Sirajudeen KN et al. Nitric oxide (no), citrulline — no cycle enzymes, glutamine synthetase and oxidative stress in anoxia (hypobaric hypoxia) and reperfusion in rat brain. Int J Med Sci. 2010; 7 (3): 147-154.
 27. Soeters PB, Grecu I. Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view. Ann Nutr Metab. 2012; 60 (1): 17-26.
 28. Poeze M, Luijing YC, Breedveld P et al. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival. Clin Nutr. 2008; 27 (4): 523-530.
 29. Stobart JL, Anderson CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. Front Cell Neurosci. 2013; 7: 38.
 30. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. J Nutr. 2005; 135 (7): 1818-1823.
 31. Dao DN, Ahdab-Barmada M, Schor NF. Cerebellar glutamine synthetase in children after hypoxia or ischemia. Stroke. 1991; 22 (10): 1312-1316.
 32. Aleksandrova EV. Sindromy disfunktsii neyromediatornykh sistem v protsesse vosstanovleniya soznaniya posle tyazhely cherepno-mozgovoy travmy: dissertaciya [Syndromes of neurotransmitter systems dysfunction in the process of recovery of consciousness after severe craniocerebral injury: dissertation]. Moskva [Moscow]. 2013; 207 p.
 33. Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E. Effects of increased extracellular glutamate levels on the local field potential in the brain of anaesthetized rats. Br J Pharmacol. 1997; 122 (2): 372-378.
 34. Obrenovitch TP, Urenjak J. Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy. Prog Neurobiol. 1997; 51 (1): 39-87.
 35. Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E et al. Excitotoxicity in neurological disorders—the glutamate paradox. Int J Dev Neurosci. 2000. 18 (2-3): 281-287.
 36. Schober A, Warenits AM, Testori C et al. Microdialysis Assessment of Cerebral Perfusion during Cardiac Arrest, Extracorporeal Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation in Rats — A Pilot Trial. PLoS One. 2016; 11 (5): 0155303.
 37. Vestergaard MB, Lindberg U, Achmann-Andersen NJ et al. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate — a magnetic resonance imaging study. J Cereb Blood Flow Metab. 2016; 36 (6): 1046-1058.
 38. Adeleye A, Shohami E, Nachman D et al. D-cycloserine improves functional outcome after traumatic brain injury with wide therapeutic window. Eur J Pharmacol. 2010; 629, (1-3): 25-30.
 39. Ostapchenko DA, Vlasenko AV, Rylova AV. Kislordnyy balans u bol'nykh s sepsisom i poliorgannoy nedostatochnost'yu [Oxygen Balance in Patients with Sepsis and Multiple Organ Dysfunction]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]. 2007; 3 (2): 52-56.

© Л.И. Каткова, С.В. Михальченко, 2016

УДК 616-036.88-053.3(470.43)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).25-29

РОЛЬ МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СНИЖЕНИИ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

КАТКОВА ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. +7 (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru

МИХАЛЬЧЕНКО СВЕТЛАНА ВАСИЛЬЕВНА, докт. мед. наук, главный консультант Управления организации медицинской помощи женщинам и детям Министерства здравоохранения Самарской области, Россия, 443010, Самара, ул. Ленинская, 73, тел. +7 (846) 332-95-32

Реферат. Цель — оценить значимость основных медико-организационных технологий в учреждениях родовспоможения и детства, направленных на снижение младенческой смертности. **Материал и методы.** Проведен анализ показателей младенческой смертности в Самарской области за период 2012—2015 гг. При проведении анализа показателей были использованы данные Росстата Российской Федерации и Самарской области. **Результаты и их обсуждение.** Отмечена эффективность внедрения трехуровневой системы оказания пе-