

КОРРЕКЦИЯ ГЛУТАМИНОМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ТОНКОЙ КИШКИ И ПЕЧЕНИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА (экспериментальное исследование)

В. С. Вербицкая, В. Т. Долгих, О. В. Корпачева, И. А. Остроглядова

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Glutamine Correction of Morphofunctional Disorders of the Small Bowel and Liver in the Posttraumatic Period of Experimental Cardiac Contusion (An Experimental Study)

V. S. Verbitskaya, V. T. Dolgikh, O. V. Korpacheva, I. A. Ostroglyadova

Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

Цель исследования — оценка влияния глутамина на функциональные и морфологические изменения печени и тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. **Материал и методы.** На модели изолированного экспериментального ушиба сердца исследовали активность амилазы всех отделов тонкой кишки, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови крыс в динамике посттравматического периода без коррекции, а также в условиях энтерального применения глутамина; методом световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином) провели оценку влияния глутамина на морфологические изменения тонкой кишки (проксимального, среднего и дистального отделов) и печени экспериментальных животных в посттравматическом периоде ушиба сердца. **Результаты.** В группах травмированных животных, получавших глутамин, отмечено снижение (по сравнению с травмированными животными без коррекции) активности некоторых десорбируемых фракций γ -амилазы, снижение активности АлАТ, ГГТ, повышение активности ХЭ в различные сроки посттравматического периода ушиба сердца. Морфологическая картина тонкой кишки отличалась отсутствием признаков стаза и краевого стояния нейтрофилов, отсутствием повреждения интрамуральных нервных ганглиев. В препаратах печени животных, получавших глутамин, отмечалось уменьшение в размерах зон некроза, отсутствие белковых преципитатов в сосудах, жировой дистрофии. **Заключение.** Улучшение функционального и морфологического состояния тонкой кишки и печени в условиях применения глутамина при экспериментальном ушибе сердца свидетельствует о включении аминокислоты в метаболизм гепатоцитов и энтероцитов, а также дает основания рассматривать его в качестве протектора экстрагепатических органов в условиях тупой травмы сердца. **Ключевые слова:** экспериментальный ушиб сердца; тонкая кишка, печень, глутамин.

Objective: to evaluate the effect of glutamine on functional and morphological changes in the liver and small bowel in the posttraumatic period of cardiac contusion. **Material and methods.** An experimental model of isolated cardiac contusion was used to investigate the activity of amylase from all small intestinal segments and that of alanine aminotransferase (ALAT), γ -glutamyl transferase (γ -GT), and cholinesterase (CE) in the rat serum over time during the posttraumatic period without correction, as well as during the enteral use of glutamine. Light microscopy (hematoxylin and eosin staining) was employed to evaluate the effect of glutamine on morphological changes in the small bowel (proximal, middle, and distal segments) and liver of experimental animals in the posttraumatic period of cardiac contusion. **Results.** The injured animals receiving glutamine versus those without correction showed a decrease in the activity of some desorbed γ -amylase fractions, ALAT, and γ -GT and an increase in the activity of CE in different posttraumatic periods of cardiac contusion. The small intestinal morphological pattern was characterized by the absence of signs of stasis, marginal neutrophil standing, and undamaged intramural nerve ganglia. The liver specimens from the animals receiving glutamine exhibited reduced necrotic area sizes and the absence of protein precipitates in the vessels and fatty dystrophy. **Conclusion.** Small intestinal and liver functional and morphological improvements due to the use of glutamine in experimental cardiac contusion suggest that the amino acid is involved in the metabolism of hepatocytes and enterocytes and give grounds to consider it to be a protector of extrathoracic organs in blunt cardiac injury. **Key words:** experimental cardiac contusion, small bowel, liver, glutamine.

Выполненными ранее исследованиями показано, что посттравматический период изолированного экспериментального ушиба сердца характеризуется развити-

The studies performed earlier have shown that the posttraumatic period of the isolated experimental cardiac contusion is characterized by functional disorders develop-

Адрес для корреспонденции:

Корпачева Ольга Валентиновна
E-mail: olgkor@mail.ru

Correspondence to:

Korpacheva Olga Valentinovna
E-mail: olgkor@mail.ru

ем функциональных нарушений не только легких и сердца [1, 2], но и экстрагепатических органов. В частности, выявлены синдромы цитолиза и холестаза, свидетельствующие о нарушении детоксицирующей и синтетической функций печени, а также признаки разобщения полостного и пристеночного пищеварения с формированием энтероэндотоксемии [3]. Деструкция энтероцитов кишечных ворсин создает условия для транслокации микробов и токсинов [4, 5], а энтероэндотоксемия повышает нагрузку на детоксицирующие системы печени и усиливает ее повреждение [5]. При нарушении кровообращения в печени развивается гепатоцеллюлярная энергетическая недостаточность, которая проявляется дистрофией различной степени выраженности вплоть до развития некроза [6]. Эти нарушения увеличивают число патогенетических факторов посттравматического периода ушиба сердца и могут существенно влиять на его течение, объяснять наступление летального исхода в более поздние сроки — после нормализации центральной гемодинамики.

В связи с этим определенным исследовательским интересом представляет изучение возможности протекции тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца, а значит, улучшения его исходов. При лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии, особое внимание уделяется восстановлению кишечного барьера и устранению транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток [7, 8]. При этом, как представлено в обзоре [9], одним из подходов к управлению жизненными функциями и предупреждению развития полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой травмой является цитопротекция.

В состав многих современных питательных смесей, используемых для коррекции нарушений метаболизма больных с кишечной и печеночной недостаточностью, в том числе находящихся в критическом состоянии, включен глутамин [7, 8, 10–12]. Выбор данной аминокислоты обусловлен рядом ее позитивных эффектов: влиянием на иммунный статус организма и трофическую функцию, стимуляцией репаративных процессов [13, 14]. Применение глутамина в качестве одного из компонентов парентерального и энтерального питания способствует улучшению синтетической функции печени, положительно влияет на клеточный и гуморальный иммунный ответ [14, 15].

Цель исследования — оценка влияния глутамина на функциональные и морфологические изменения тонкой кишки и печени в различные сроки посттравматического периода ушиба сердца.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, наркотизированных тиопенталом натрия в дозе 25 мг/кг массы внутривенно, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755), а также положениями, рекомендованными Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанны-

ment not only in the heart [1, 2], but also in the extrathoracic organs. In particular, the cytolysis and cholestasis syndromes are detected indicating on the impaired hepatic detoxifying and synthetic functions, as well as the disunity signs of cavitory and parietal digestion with enteroendotoxemia development [3]. Destruction of the intestinal villus enterocytes generates the conditions for the microbes and toxins translocation [4, 5], but enteroendotoxemia, in its turn, increases the load on the hepatic detoxifying systems and reinforces the damage of the liver [5]. Hepatocellular energy insufficiency is developed in poor hepatic circulation and expressed by dystrophy severity up to the development of necrosis [6]. These disorders increase the number of pathogenic factors in posttraumatic cardiac contusion and can significantly effect on its course; moreover, they can give explanations regarding a late fatal outcome after normalization of central hemodynamics.

In this regard, a specific research interest is to study the small intestine and hepatic protection mechanisms in posttraumatic cardiac contusion with further improvement of its outcomes. A special attention is paid to the intestinal barrier restoration and elimination of bacteria and endotoxins translocations into the systemic circulation in patients in critical condition [7, 8]. In this respect, as presented in the literature review [5], cytoprotection is one of the approaches for management of vital functions and prevention of multiple organ failure development in patients with severe trauma.

Glutamine is an integral part of various modern nutrient mixtures used for metabolic disorders correction in patients with intestinal and hepatic failure [7, 8, 10–12]. The choice of this amino acid is stipulated by a number of its positive effects, such as the impact on the body immune status and trophic function by means of stimulation of reparative processes [13, 14]. Glutamine application as one of the components for parenteral and enteral nutrition is improved the hepatic synthetic function and positively effected on cellular and humoral immune responses [14, 15].

Objective to evaluate the effect of glutamine on the functional and morphological changes in the liver and small intestine in different periods of the posttraumatic cardiac contusion.

Materials and methods

Experiments were performed on 120 mongrel albino male rats weighting 250–300g anesthetized with 25 mg/kg sodium thiopental intraperitoneally in accordance with «The Work Code Rules for Care and Use of Animals for Experimental Purposes» (Appendix to the Order № 755 dated 12.08.1977 of the Ministry for Public Health, the USSR), the Regulations recommended by the International Committee in Science on Experimental Animals and approved by WHO, and the European Convention (Strasbourg, 1986) for Housing, Feeding and Care of Experimental Animals including withdrawal of animals from the experiment with a subsequent disposal.

The animals were taken into the experiment 10–12 hours after a meal and with free access to the water. Cardiac contusion was modeled by means of exploiting the original device simulating a blow by the anterior thoracic wall on the steering wheel of a

ми ВОЗ, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации.

В эксперимент животных брали спустя 10–12 часов после еды при свободном доступе к воде. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием (Пат. 37427 Российская Федерация, МПК 7 G 09B9/00. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель) / Долгих В. Т., Корпачева О. В., Ершов А. В.; патентообладатель Омская государственная медицинская академия. — № 2003133897/20; заявл. 24.11.03; опубл. 20.04.04, Бюл. № 11. — 3 с.)

В первой серии экспериментов (ушиб сердца) животные распределились на 7 групп (1, 3, 6 часов, 1, 3, 5 и 7 суток после ушиба сердца), по 10 животных в каждой. Исследовали активность амилазы всех отделов тонкой кишки, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови, проводили морфологическое исследование тонкой кишки и печени.

Пристеночное пищеварение изучали методом ступенчатой десорбции. Методика основана на сравнении амилитической активности 5 проб, взятых из фрагмента слизистой оболочки тонкой кишки. Первая проба (С) отражает активность панкреатической α -амилазы межворсинчатых пространств и характеризует полостное пищеварение; следующие три пробы (D₁, D₂, D₃) отражают динамику десорбции γ -амилазы щеточной каймы и характеризуют прочность ее связи с клеточной мембраной; пятая проба (Г) отражает активность внутриклеточной фракции фермента.

Активность АлАТ исследовали кинетическим УФ методом без перидоксальфосфата, активность ГГТ — кинетическим методом Зейса, ХЭ — кинетическим калориметрическим методом [16].

Материалом для морфологического исследования служили образцы тканей, взятых из тонкой кишки (проксимального, среднего и дистального отделов) и печени. Биоптаты фиксировали 10% нейтральным формалином и заливали в парафин. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты изучали на световом микроскопе.

Во второй серии экспериментов (ушиб сердца + глутамин) перед моделированием тупой травмы сердца и в течение всего посттравматического периода животные получали глутамин (ЗАО «Омскреактив») энтерально в виде водного раствора в дозе 0,5 г/кг/сут [17]. По результатам исследования амилитической активности слизистой оболочки тонкой кишки крыс были выделены две наиболее «критические» исследовательские точки: 6 ч и 1 сут. посттравматического периода. При исследовании активности ферментов сыворотки крови таких исследовательских точек оказалось три: 6 ч, 5 и 7 сут. В связи с этим оценку влияния глутамина на функциональную активность тонкой кишки и печени проводили именно в эти сроки (по 10 животных в каждой группе). Морфологические исследования тканей животных, получавших глутамин, проводили во всех исследовательских точках (по 10 животных в каждой группе).

Контрольную группу составили 10 интактных животных, наркотизированных тиопенталом натрия.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), медиана (Me), минимум (минимальное значение), максимум (максимальное значение), нижний квартиль (LQ25) и верхний квартиль (HQ75). Характер распределения данных проводили по статистическим критериям Шапиро-Уилка. В связи с неравномерным распределением данных в контрольной и опытных группах использовали методы непа-

moving car in a collision with an obstacle (Patent 37427, the Russian Federation, МПК 7 G 09B9/00. Cardiac contusion simulation method in small laboratory animals (a utility model)/ Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., Ershov A.V.; the Patentee: the Omsk State Medical Academy. — № 2003133897/20; appl. 24.11.03, publ. 20.04.04, Bull. № 11. — 3.)

In the first series of experiments (a cardiac contusion) the animals were distributed into 7 groups (1, 3, 6 hrs, and 1, 3, 5 and 7 days after cardiac contusion); 10 animals in each group. The amylase activity in all parts of the small intestine, as well as activity of alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT) and cholinesterase (ChE) in blood serum was studied. The morphological investigation of the small intestine and liver was also performed.

Parietal digestion was studied by the stepwise desorption approach. The approach is based on comparison of amyolytic activity of 5 samples taken from the small intestine mucosa. The first sample (C) reflects the activity of pancreatic α -amylase intervillous spaces and characterizes the cavitary digestion; the next three samples (D₁, D₂, D₃) demonstrate the dynamics of brush border γ -amylase desorption and characterize the strength of its interrelation with the cell membrane; the fifth sample (G) shows the activity of the intracellular enzyme fraction.

ALT activity was studied by the kinetic UF approach without pyridoxalphosphate, GGT activity was investigated by the Zeise kinetic method, and ChE was measured by the kinetic colorimetric method [16].

Biopsy samples for the morphological study were taken from the small intestine (proximal, middle and distal parts) and liver. Bioplates were fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin. The sections were stained with hematoxylin and eosin. The microslides were observed exploiting the light microscope.

In the second series of experiments (cardiac contusion + glutamine) before a blunt cardiac trauma simulation and during the entire posttraumatic period the animals were enterally administered 0.5 g/kg/day glutamine in water solution (manufactured by ЗАО «Omskreaktiv») [17]. Two the most «critical» investigated points including 6 hours and 1 day of the posttraumatic period were detected according to the study results of the amyolytic activity of the small intestinal mucosa in rats. During Studies of enzyme activity of the blood serum three investigated points including 6 hours, 5 and 7 days of the posttraumatic period were determined. Evaluation of glutamine effect on functional activity of the small intestine and liver was performed in these periods (10 animals in each group). Tissue morphological studies of the animals treated with glutamine were performed in all investigated points (10 animals in each group). The control group included 10 intact animals anesthetized with sodium thiopental.

Statistics data processing was carried out using the software package Statistica 6.0. The following parameters were calculated: the mean value (M), the standard deviation (δ), the median (Me), minimum (the minimum value), maximum (the maximum value), the lower quartile (LQ25) and upper quartile (HQ75). The data distribution was performed according to the Shapiro-Wilk statistics. Due to uneven data distribution in the control and experimental groups the nonparametric statistics methods with Mann-Whitney criteria calculation were used to compare two independent groups. Critical level of significance while testing the statistical hypotheses was less than 0.05.

Results and Discussion

Statistically significant growth of α -amylase cavitary activity (Table 1) in all parts of the small intestine was registered in the investigated points of 3 hours, 6 hours and 1 day of the posttraumatic period. Increase of γ -amylase desorbed fractions activity was apparently formed by the

Таблица 1. Амилолитическая активность (у. е.) слизистой оболочки тонкой кишки крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me [LQ; HQ]
Table 1. Amylolytic activity (c.u.) of the small intestine mucosa in rats in posttraumatic cardiac contusion period, Me [LQ; HQ]

Experiment stages	IP	Amylolytic activity (c. u.) in samples				
		C	D1	D2	D3	G
Control	D	1,32 [1,15; 1,5]	1,09 [0,9; 1,18]	0,22 [0,14; 0,23]	0,08 [0,05; 0,14]	0,27 [0,2; 0,32]
	J	1,09 [1,04; 1,45]	0,86 [0,82; 1,06]	0,17 [0,1; 0,25]	0,09 [0,04; 0,13]	0,22 [0,13; 0,4]
	I	0,83 [0,59; 1,41]	0,49 [0,28; 0,95]	0,13 [0,06; 0,26]	0,08 [0,02; 0,11]	0,23 [0,2; 0,31]
Posttraumatic period						
1 h	D	1,7 [1,61; 1,81]	0,63 [0,3; 0,96]	0,28 [0,04; 0,37]	0,17 [0,05; 0,27]	0,32 [0,18; 0,43]
	J	1,57 [0,38; 1,64]	0,29 [0,17; 0,44]	0,19 [0,07; 0,26]	0,11 [0,04; 0,26]	0,31 [0,19; 0,34]
	I	1,55 [1,39; 1,72]	0,3 [0,24; 0,32]	0,08 [0,04; 0,21]	0,14 [0,04; 0,21]	0,03 [0,11; 0,34]
3 h	D	1,60 [1,52; 1,70]*	1,25 [0,68; 1,52]	0,33 [0,25; 0,37]*	0,21 [0,16; 0,26]*	0,3 [0,17; 0,36]
	J	1,56 [1,28; 1,65]*	0,77 [0,38; 1,32]	0,14 [0,11; 0,25]	0,06 [0,04; 0,08]	0,18 [0,09; 0,24]
	I	1,41 [1,27; 1,59]*	0,31 [0,20; 0,86]	0,12 [0,06; 0,15]	0,07 [0,05; 0,11]	0,23 [0,22; 0,32]
6 h	D	1,65 [1,39; 1,67]*	1,05 [0,92; 1,38]	0,58 [0,48; 0,7]*	0,19 [0,08; 0,21]	0,33 [0,22; 0,45]
	J	1,6 [1,15; 1,64]	0,46 [0,41; 1,62]	0,22 [0,12; 0,71]	0,16 [0,06; 0,27]	0,36 [0,18; 0,45]
	I	1,65 [1,37; 1,73]*	0,65 [0,3; 1,26]	0,45 [0,11; 0,53]*	0,15 [0,03; 0,16]	0,3 [0,09; 0,5]
1 day	D	1,54 [1,42; 1,74]*	1,53 [1,42; 1,69]*	0,52 [0,44; 0,53]*	0,19 [0,14; 0,32]*	0,55 [0,33; 0,83]
	J	1,46 [1,41; 1,61]*	1,45 [0,85; 1,56]	0,56 [0,32; 0,9]*	0,22 [0,18; 0,28]*	0,47 [0,32; 0,51]
	I	1,49 [1,2; 1,67]*	1,36 [0,61; 1,58]*	0,17 [0,14; 0,29]	0,1 [0,07; 0,19]	0,33 [0,23; 0,46]
3 days	D	1,54 [1,4; 1,65]	1,36 [0,82; 1,57]	0,35 [0,16; 0,63]	0,21 [0,09; 0,23]	0,38 [0,24; 0,47]
	J	1,49 [1,34; 1,58]	1,25 [0,7; 1,46]	0,45 [0,28; 0,6]	0,03 [0,22; 0,4]	0,29 [0,22; 0,4]
	I	1,32 [1,2; 1,44]	0,52 [0,15; 0,9]	0,12 [0,04; 0,21]	0,13 [0,07; 0,18]	0,24 [0,19; 0,3]
5 days	D	1,51 [1,34; 1,64]	0,62 [0,58; 0,71]	0,28 [0,2; 0,3]	0,12 [0,1; 0,16]	0,36 [0,32; 0,38]
	J	1,67 [1,53; 1,77]	0,53 [0,43; 0,59]	0,22 [0,19; 0,23]	0,12 [0,1; 0,15]	0,29 [0,2; 0,3]
	I	0,96 [0,84; 1,43]	0,40 [0,37; 0,47]	0,17 [0,09; 0,22]	0,15 [0,09; 0,19]	0,25 [0,21; 0,37]
7 days	D	1,53 [1,49; 1,55]	0,72 [0,57; 0,14]	0,24 [0,13; 0,26]	0,6 [0,04; 0,21]	0,25 [0,23; 0,37]
	J	1,44 [1,38; 1,52]	0,51 [0,12; 0,57]	0,11 [0,09; 0,25]	0,06 [0,04; 0,14]	0,21 [0,11; 0,28]
	I	0,92 [0,81; 1,11]	0,19 [0,15; 0,4]	0,08 [0,06; 0,25]	0,13 [0,02; 0,17]	0,21 [0,1; 0,33]
Posttraumatic period with glutamine administration						
6 h	D	1,72 [1,58; 1,77]*	1,16 [0,9; 1,28]	0,22 [0,14; 0,27]#	0,09 [0,05; 0,15]	0,27 [0,2; 0,4]
	J	1,51 [1,42; 1,56]*	0,88 [0,82; 1,1]	0,19 [0,1; 0,27]	0,11 [0,04; 0,18]	0,22 [0,14; 0,4]
	I	1,33 [1,05; 1,48]*,#	0,5 [0,28; 0,97]	0,17 [0,13; 0,28]#	0,09 [0,05; 0,11]	0,26 [0,2; 0,34]
1 day	D	1,63 [1,60; 1,76]*	1,27 [1,07; 1,28]#	0,22 [0,21; 0,27]#	0,14 [0,08; 0,19]	0,27 [0,2; 0,4]#
	J	1,52 [1,3; 1,6]*	0,86 [0,74; 1,1]#	0,19 [0,11; 0,3]#	0,14 [0,06; 0,18]	0,29 [0,19; 0,4]
	I	1,34 [1,15; 1,48]*	0,5 [0,35; 0,97]	0,16 [0,13; 0,28]	0,09 [0,06; 0,11]	0,30 [0,16; 0,34]

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$); # – достоверность различий по сравнению с группами травмированных животных без введения глутамина ($p < 0,05$). IP – отдел кишки; D – двенадцатиперстная кишка; J – тощая кишка; I – подвздошная кишка; experiment stages – этапы эксперимента; control – контроль; posttraumatic period – посттравматический период; posttraumatic period with glutamine administration – посттравматический период с введением глутамина; h – час; day – сутки; C – first sample (первый образец); D1, D2, D3 – next three sample (следующие три пробы); G – fifth sample (пятая проба).

Note. * – difference significance in comparison with the control group ($p < 0,05$); # – difference significance in comparison with the injured groups of animals without glutamine correction ($p < 0,05$); IP – part of the intestine; D – duodenum; J – jejunum; I – ileum.

раметрической статистики с расчетом критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Статистически значимое увеличение активности полостной фракции α -амилазы (табл. 1) всех отделов тонкой кишки зарегистрировано в исследовательских точках 3 ч, 6 ч и 1 сут посттравматического периода. Увеличение активности десорбируемых фракций γ -амилазы отчетливо формировалось к концу 1 суток: D₁ – в двенадцатиперстной и подвздошной кишке, D₂ и D₃ – в двенадцатиперстной и тощей. В более ранние сроки (3 и 6 ч) увеличение активности десорбируемых фракций амилазы носило «точечный» характер, т.е. касалось отдельных фракций в отдельные сроки посттравматического периода. Активность внутриклеточ-

end of day 1: D₁ – in the duodenum and ileum, D₂ and D₃ – in the duodenum and jejunum. In earlier periods (3h and 6h) increase of the amylase desorbed fractions activity was demonstrated a «point» character for certain fractions in different time of the posttraumatic period. Activity of the intracellular enzyme fraction did not change throughout the entire investigation period.

In rats treated with glutamine α -amylase activity remained elevated 3 and 6 hours after the trauma and did not differ from the similar one in injured rats without glutamine correction. However, the activity of γ -amylase brush border fractions in the same investigated points of the same parts of the small intestine, where it was increased in the comparison group, was not significantly different from the control values.

Dynamics of indicators reflecting the functional activity of the liver in the posttraumatic cardiac contusion was different. Significant changes in ALT, GGT and ChE

ной фракции фермента не изменялась на протяжении всего срока наблюдения.

В группах животных, получавших глутамин, активность полостной фракции α -амилазы через 3 и 6 ч после травмы оставалась повышенной и не отличалась от таковой в группах травмированных животных без коррекции. Однако активность фракций γ -амилазы щеточной каймы в тех же исследовательских точках и в тех же отделах, где она была повышена в группе сравнения, достоверно не отличалась от контрольных значений.

Иной была динамика показателей, отражающих функциональную активность печени в посттравматическом периоде ушиба сердца. Достоверные изменения активности АлАТ, ГГТ и ХЭ зарегистрированы уже через 6 ч после травмы, однако к исходу 1 суток происходила полная (для АлАТ и ХЭ) и почти полная (для ГГТ) нормализация активности ферментов. В более поздние сроки зарегистрировано повторное повышение активности АлАТ и ГГТ (через 5 и 7 сут, соответственно).

В группах животных, получавших глутамин, нормализация активности АлАТ и ГГТ происходила лишь на 5 и 7 сутки, соответственно, а активность ХЭ восстанавливалась уже через 6 ч после травмы.

Морфологические изменения тонкой кишки были обнаружены уже в первые часы после травмы. Они характеризовались полнокровием сосудов собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, наличием стаза эритроцитов, краевым стоянием нейтрофильных лейкоцитов, отеком и ишемическим повреждением интрамуральных нервных ганглиев и сохранялись в первые 5 суток посттравматического периода (рис. 1 *a, b, f*). В исследовательских точках 5 и 7 суток после ушиба сердца в некоторых препаратах тонкой кишки обнаружены лимфоидные фолликулы со светлыми центрами (рис. 1, *d*). Ни в одной из исследовательских точек посттравматического периода не выявлено признаков повреждения эпителия кишечных ворсинок (рис. 1, *a*).

В группах животных, получавших глутамин, в сроки 6 ч и 1 сут посттравматического периода морфологическая картина отличалась отсутствием признаков стаза и краевого стояния нейтрофилов, признаков повреждения интрамуральных нервных ганглиев также не обнаружено (рис. 1 *b, d, e*).

Признаки циркуляторных повреждений печени были выявлены у травмированных животных без введения препарата во всех исследовательских точках посттравматического периода ушиба сердца. Отмечалось полнокровие кровеносных сосудов, интенсивнее выраженное через 1 и 3 ч после травмы (рис. 2 *a, c, e*). На сроках 6 ч, 1 сут, 3 сут, 5 сут после травмы обнаружены очаговые некрозы гепатоцитов, в полнокровных сосудах — преципитаты белка (рис. 2 *a, c, e*). Через 5 и 7 суток после ушиба сердца отмечались фокальные некрозы гепатоцитов преимущественно в периферических зонах печеночных долек, признаки пролиферации купферовских клеток, обнаружены двуядерные гепатоциты (рис. 2 *e*).

На всех сроках посттравматического периода отмечалась умеренная лимфогистиоцитарная инфильт-

activity were registered 6 hours after injury; but by the end of the day there was a complete (for ALT and ChE) and almost complete (for GGT) normalization of enzyme activity. Repeated increase of ALT and GGT was recorded in later periods (after 5 and 7 days respectively).

In rats treated with glutamine the normalization of ALT and GGT activity was occurred on days 5 and 7, respectively, and ChE activity was restored within 6 h after injury.

Morphological changes of the small intestine were detected during the first hours after injury. They were distinguished by the vascular plethora of mucosa and submucosa lamina propria, the presence of erythrocytes stasis, the marginal position of neutrophils, intramural nerve ganglia edema and ischemic damage, and maintained during the first 5 days of the posttraumatic period (Fig. 1*a, 1b, 1f*). The lymphoid follicles with pale centers were determined in investigated points of the small intestine biopsies on days 5 and 7 after myocardial contusion (Fig. 1*d*). No damage signs of the intestinal villi epithelium were revealed during the posttraumatic period (Fig. 1*a*).

Morphological pattern was distinguished by a lack of signs of stasis and marginal position of neutrophils, as well as an absence of signs of damaged intramural neural ganglia in rats treated with glutamine in 6 hours and 1 day of the posttraumatic period (Fig. 1*b, 1d, 1e*).

Signs of liver circulatory damages were detected in injured rats without glutamine supplementation in all investigated points of the posttraumatic cardiac contusion. Blood vessels plethora with more intensive expression was observed 1 and 3 hours after injury (Fig. 2*a, 2c, 2e*). Focal necrosis of hepatocytes and protein precipitates in the plethoric vessels were found in 6 h, 1 day, 3 days, and 5 days after the injury (Fig. 2*a, 2c, 2e*). The focal necrosis of hepatocytes mainly in the pericentral zones of the liver lobules, the signs of Kupffer cells proliferation and binuclear hepatocytes were observed in 5 and 7 days after injury (Fig. 2*e*).

Moderate lymphohistiocytic infiltration of the portal tracts and signs of hepatocytes degeneration were detected at all stages of the posttraumatic period. Hepatocytes with protein dystrophy were determined in 1, 3 and 6 h, 1 day and 3 days of the posttraumatic period. Micro-and-macrovesicular lipophanerosis was evidently expressed at the investigated points in 1 and 3 days (Fig. 2*a, 2c, 2e*).

Decrease of necrosis zones, lack of protein precipitates in the vessels and no signs of the fatty degeneration were noted in the liver biopsies of animals treated with glutamine unlike of injured animals without glutamine correction in the posttraumatic period (Fig. 2*b, 2d, 2f*).

Morphological changes of the small intestine confirm the presence of circulatory disorders in this organ, such as plethora of vessels and stasis, which reach their peak during the first day after injury. Despite the lack of evidence for structural abnormalities of the small intestine mucosa the amylase parietal fractions activity is in progress indicating a decrease in interrelations between the enzyme and enterocytes membranes, and the inappro-

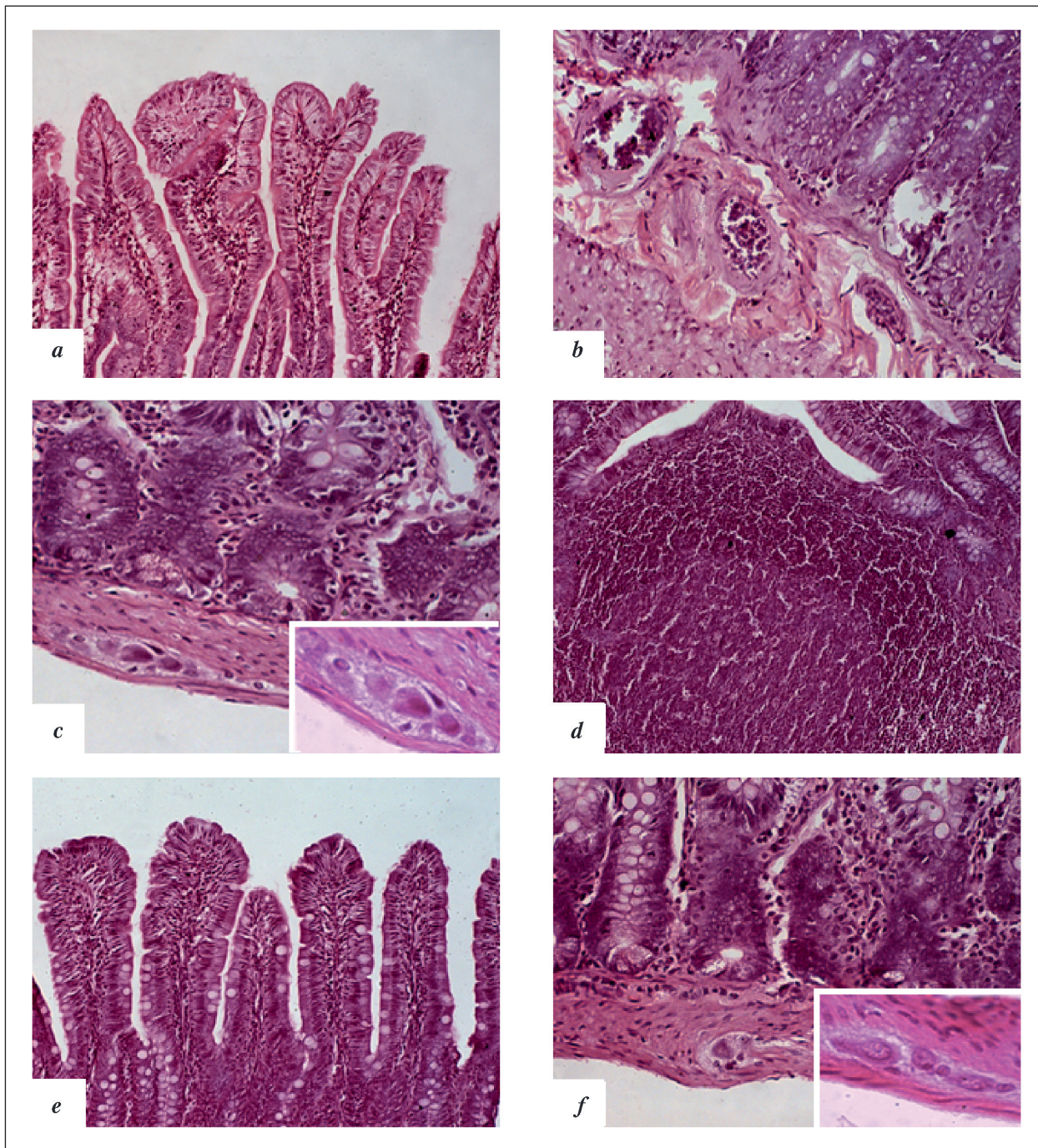


Рис. 1. Морфологическая характеристика циркуляторных повреждений тонкой кишки крысы в посттравматическом периоде ушиба сердца без коррекции и с коррекцией глутамином.

a – сохранный эпителий верхушек ворсинок, посттравматический период 6 часов, окраска гематоксилином и эозином, (HE), $\times 400$; *b* – полнокровные сосуды собственной пластинки слизистой оболочки, краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов, посттравматический период 6 часов, коррекция глутамином, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *c* – отек и ишемическое повреждение нервных ганглиев, посттравматический период 6 часов, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *d* – лимфоидный фолликул со светлым центром в собственной пластинке слизистой оболочки, посттравматический период 7 суток, коррекция глутамином, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; *e* – сохранный эпителий верхушек ворсинок, посттравматический период 6 часов, коррекция глутамином, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *f* – ишемическое повреждение нервных ганглиев, посттравматический период 1 сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 1. Morphological characteristics of the small intestine circulatory damages in rats in posttraumatic cardiac contusion without and with glutamine correction.

a – undamaged top villi epithelium, posttraumatic period within 6 hours, hematoxylin (HE) stain, $\times 400$; *b* – vascular congestion of the mucosa lamina propria, the marginal position of neutrophils, posttraumatic period within 6 hours, glutamine correction, HE stain, $\times 400$; *c* – oedema and ischemic damage of the neural ganglia, posttraumatic period within 6 hours, HE stain, $\times 400$; *d* – a lymphoid follicle with a bright center in its own lamina propria, 7 days posttraumatic period, glutamine correction, HE stain, $\times 200$; *e* – undamaged top villi epithelium, posttraumatic period within 6 hours, glutamine correction, HE stain, $\times 400$; *f* – ischemic damage of the neural ganglia, 1 day posttraumatic period, HE stain, $\times 400$.

Таблица 2. Активность аланинаминотрансферазы (ALT), γ -глутамилтрансферазы (GGT) и холинэстеразы (ChE) (Ед/л) сыворотки крови крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца, Ме [LQ;HQ]
Table 2. Activity of alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT) and cholinesterase (ChE) (U/l) in the blood serum of rats in posttraumatic cardiac contusion period, Me [LQ; HQ]

Experiment stages	ALT	GGT	ChE
Control	13,5 [11,9; 16,3]	2,2 [1,8; 2,6]	8303 [7619; 9209]
Posttraumatic period			
3 h	12,8 [10,4; 13,6]	2,8 [2,5; 3,5]*	7809 [7452; 9561]
6 h	26,9 [23,3; 31,4]*	4,0 [3,6; 4,2]*	6578 [5202; 7602]*
1 day	13,7 [11,6; 30,5]	3,2 [2,7; 3,9]*	7862 [7204; 8553]
3 days	14,1 [10,7; 15,0]	2,1 [1,5; 2,9]	8831 [7402; 10011]
5 days	21,4 [19,4; 26,3]*	2,8 [2,4; 3,9]	8434 [6839; 9939]
7 days	14,2 [12,4; 15,7]	4,4 [3,6; 5,7]*	8013 [7432; 9525]
Posttraumatic period with glutamine administration			
6 h	40,4 [36,7; 46,7]*, #	2,85 [2,7; 3,5]	9526 [8542; 9872]#
5 days	15,1 [12,2; 16,3]#	2,3 [2,1; 2,5]	7921 [6854; 8320]
7 days	14,3 [12,2; 15,9]	2,25 [2,0; 2,6]#	8181 [7531; 8830]

Примечание. Posttraumatic period – посттравматический период; Posttraumatic period with glutamine administration – посттравматический период с добавлением глутамина; Control – контроль; h – hours (часы).

рация порталных трактов, а также признаки дистрофии гепатоцитов. На сроке 1, 3 и 6 ч, 1 сут и 3 сут посттравматического периода обнаружены гепатоциты с белковой дистрофией. Мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия более выражена в исследовательских точках 1 и 3 сут (рис. 2 *a, c, e*).

В посттравматическом периоде у групп животных, получавших глутамин, в отличие от групп травмированных животных без использования глутамина, обнаружено уменьшение в размерах зон некроза, отсутствие белковых преципитатов в сосудах, отсутствие жировой дистрофии в препаратах печени (рис. 2 *b, d, f*).

Морфологические изменения тонкой кишки подтверждают наличие циркуляторных нарушений в данном органе (полнокровие сосудов, стаз), которые достигают своего пика в первые сутки после травмы. Несмотря на отсутствие признаков структурных нарушений слизистой оболочки тонкой кишки, происходит повышение активности пристеночных фракций амилазы, что свидетельствует о снижении прочности связи фермента с мембранами энтероцитов и нарушении пристеночного пищеварения [5, 6]. Нарушение адсорбции ферментов щеточной каймой обусловлено, вероятно, гипоксическим повреждением преимущественно циркуляторного генеза [5, 6]. Обнаруженные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, вероятно, свидетельствуют об активации мукозального иммунитета вследствие транслокации микрофлоры и токсинов в систему воротной вены [7].

В условиях малого сердечного выброса, нарастающей гипоксии и ацидоза, активации парасимпатической нервной системы закономерно возникают и циркуляторные нарушения печени в виде острого венозного полнокровия [1, 2, 6]. Дистрофические изменения, некроз гепатоцитов могут происходить вследствие повреждающего действия гипоксии, свободных радикалов, энтероэндотоксемии [6, 11]. В функциональном отношении это выражается в угнетении детоксицирующих систем печени, снижении ее синтетической функции, повышении активности маркеров повреждения печеночной паренхимы. Однако в более поздние сроки

при адекватной парентеральной диете происходит улучшение парентеральной диетой [5, 6]. The enzyme malabsorption by the brush border is probably due to the hypoxic damage of the circulatory genesis [5, 6]. Detected lymphoid follicles with pale centers are likely indicated on mucosal immunity activation due to microflora and toxins translocation into the portal vein system [7].

Acute venous plethora as a liver circulatory disorder is occurred due to the cardiac output, increasing hypoxia, acidosis and activation of the parasympathetic nervous system [1, 2, 6]. Dystrophic changes and hepatocyte necrosis will be detected as a result of the hypoxia damaging effect, free radicals, and enteroendotoxemia [6, 11]. Functionally, it resulted in hepatic detoxifying systems inhibition, hepatic synthetic function reducing, and increasing of the activity of the liver parenchyma damaging markers. However, the number of damaged hepatocytes is decreased and the signs of proliferative processes are revealed in the later posttraumatic period. This is supposed to indicate the compensatory and repair mechanisms inclusion.

Protective properties of glutamine are manifested in improvement of the morphological pattern of the small intestine and liver. There are no signs of stasis and protein precipitates in the vessels of the small intestine at the background of persistent venous plethora; the marginal position of neutrophils is less expressed, that is a sign for the organ microcirculation improvement. Remarkably, necrosis of intramural neural ganglia is not found in biopsies of the small intestine.

Absence of diapedetic hemorrhages in pericentral lobules zones, stasis, marginal position of neutrophils and fatty degeneration in the liver of injured rats treated with glutamine is a manifestation for the glutamine protective role.

A comparison of the dynamics of structural and functional abnormalities within each organ of the injured animals has not revealed an evident concurrency. Comparison of functional disturbances dynamics in both organs did not detect any temporary compliance. Thus, it could distinguish two critical periods in the dynamics of liver functional disorders (6h and 5–7 days of the posttraumatic period), the functional disorders of the small intestine are

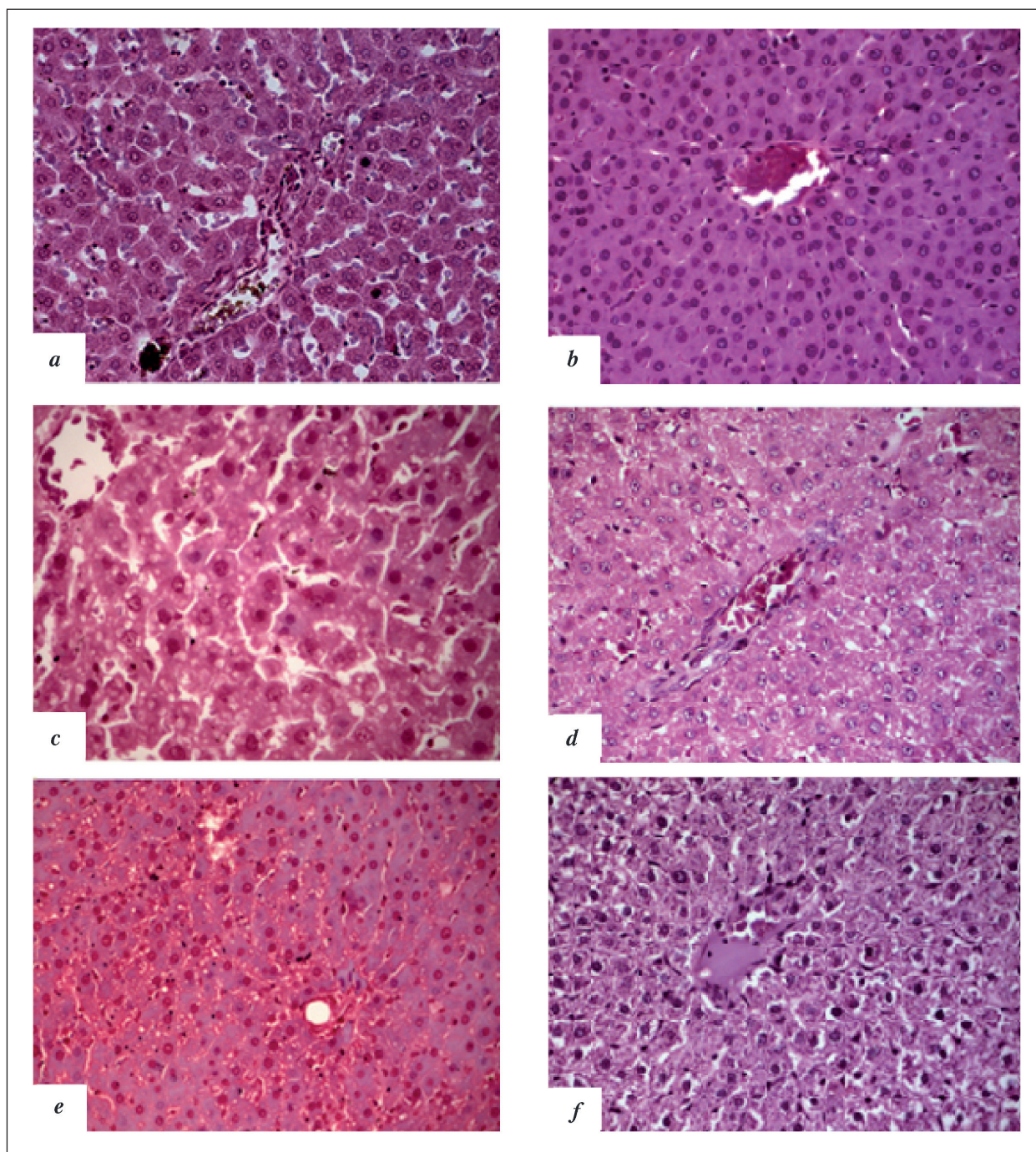


Рис. 2. Сравнительная морфологическая характеристика циркуляторных повреждений гепатоцитов крысы в посттравматическом периоде ушиба сердца без коррекции и с коррекцией глутамином.

a — полнокровие кровеносных сосудов и диапедез эритроцитов, белковая дистрофия и некроз отдельных гепатоцитов, посттравматический период 6 ч., окраска гематоксилином и эозином, (HE), $\times 400$; *b* — полнокровие кровеносных сосудов, посттравматический период 6 ч., коррекция глутамином, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *c* — полнокровие кровеносных сосудов, мелкокапельная жировая дистрофия и некроз отдельных гепатоцитов, посттравматический период 1 сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$; *d* — полнокровие сосудов, белковая дистрофия, некроз отдельных гепатоцитов, посттравматический период 1 сутки, коррекция глутамином, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *e* — мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, пролиферация купферовских клеток, посттравматический период 7 суток, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *f* — белковая дистрофия отдельных гепатоцитов, пролиферация купферовских клеток, посттравматический период 7 суток, коррекция глутамином, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 2. Comparative morphological characteristics of circulatory damages of hepatocytes in rats in posttraumatic cardiac contusion without and with glutamine correction.

a — congestion of the blood vessels and diapedesis of erythrocytes, proteinosis and individual hepatocytes necrosis, 6 hours post-traumatic period, HE stain, $\times 400$; *b* — congestion of the blood vessels, 6 hours post-traumatic period, glutamine correction, HE stain, $\times 400$; *c* — vascular congestion, atomizing fatty dystrophy and individual hepatocytes necrosis, 1 day posttraumatic period, HE stain, $\times 600$; *d* — vascular congestion, proteinosis, individual hepatocytes necrosis, 1 day posttraumatic period, glutamine correction, HE stain, $\times 400$; *e* — atomizing lipophanerosis of hepatocytes, Kupffer cells proliferation, 7 days post-traumatic period, HE stain, $\times 400$; *f* — individual hepatocytes proteinosis, Kupffer cells proliferation, 7 days posttraumatic period, glutamine correction, HE stain, $\times 400$.

посттравматического периода отмечается уменьшение количества поврежденных гепатоцитов, обнаруживаются признаки пролиферативных процессов, что может свидетельствовать о включении компенсаторных и репаративных механизмов.

Протективные свойства глутамина проявляются в улучшении морфологической картины тонкой кишки и печени. На фоне сохраняющегося венозного полнокровия отсутствуют признаки стаза и белковых преципитатов в сосудах тонкой кишки, менее выражено краевое стояние нейтрофилов, что является признаком улучшения микроциркуляции в данном органе. Примечательно, что в препаратах тонкой кишки не обнаружен некроз интрамуральных нервных ганглиев.

Отсутствие в печени травмированных животных, получавших глутамин, диапедезных кровоизлияний в периферических зонах долек, стаза, краевого стояния нейтрофилов и жировой дистрофии также является проявлением защитной роли глутамина.

Сопоставление динамики структурных и функциональных нарушений в пределах каждого органа травмированных животных не выявило четкого параллелизма. Сопоставление динамики только функциональных нарушений в двух органах также не выявило временного соответствия. Так, в динамике функциональных нарушений печени можно выделить два критических срока (6 ч и 5–7 суток посттравматического периода), а функциональные нарушения тонкой кишки постепенно нарастают, начиная с 3 ч, и достигают максимума к концу 1 суток. В более поздние сроки происходит полное восстановление процессов полостного и пристеночного пищеварения.

Протективная роль глутамина реализуется, по данным литературы, путем использования эритроцитов и гепатоцитами данной аминокислоты в качестве энергетического субстрата, анаболического пролиферативного сигнала, замедления потерь глутатиона, увеличения скорости экспрессии белков теплового шока, снижения выброса провоспалительных цитокинов, синтеза белков и нуклеотидов [8, 12]. Восстановление кишечного барьера и пристеночного пищеварения, а также детоксицирующей и синтетической функций печени при введении глутамина способствует снижению уровня эндотоксемии и улучшению течения посттравматического периода в целом [3].

Заключение

Полученные результаты дают основание полагать, что в посттравматическом периоде изолированного экспериментального ушиба сердца наряду с дисфункцией миокарда формируется дисфункция экстрагаторакальных органов — тонкой кишки и печени, о чем свидетельствуют: повышение активности кишечной амилазы, маркеров цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности. Функциональные нарушения тонкой кишки и печени сопровождаются морфологическими изменениями в виде венозного полнокровия, различных видов дис-

gradually increasing starting from 3h and reaching their peak at the end of day 1. The complete recovery of the cavity and parietal digestion appears in later periods.

Protective role of glutamine is realized by means of using this amino acid by hepatocytes and enterocytes as an energy substrate, anabolic proliferative signal, slowing of glutathione loss, speed acceleration of heat shock protein (HSP), reduction of proinflammatory cytokine release, protein and nucleotides synthesis [8, 12]. Restoration of intestinal barrier and parietal digestion, as well as the detoxification and synthetic functions of the liver while glutamine administration is facilitated the endotoxemia level reduction and improvement of the posttraumatic period course [3].

Conclusion

The results obtained provide some grounds to assume that the dysfunction of extrathoracic organs is formed during the posttraumatic isolated experimental cardiac contusion along with myocardial dysfunction. This is proved by an increase of intestinal amylase activity, cytolysis markers, cholestasis and hepatocellular insufficiency. Functional disorders of the small intestine and liver are accompanied by morphological changes such as the venous plethora, various types of dystrophy, and focal necrosis; however, there are no signs of temporary parallelism between the severity of structural and functional disorders, as well as the dynamics of functional disorders of the small intestine and liver. Generally, disorders of the intestinal barrier and liver functions are the posttraumatic pathogenetic factors and pathogenetic factors for damages formation of the extrathoracic organs including circulatory hypoxia.

Glutamine administration to the injured animals is accompanied by improvement of the morphological and functional state of the small intestine and liver indicating the inclusion of amino acid into metabolism in these organs. These data provide a base to consider glutamine as a protector for extrathoracic organs in blunt cardiac trauma.

References

1. *Korpacheva O.V., Dolgikh V.T.* Genез sistemnykh sdvigoв gemodinamiki pri ushibe serdtsa. [Genesis of systemic changes in hemodynamics in cardiac contusion]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2008; 6: 75–78. PMID: 19227299. [In Russ.]
2. *Golubev A.M., Antoshina E.M., Marchenkov Yu.V., Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Sundukov D.V.* Morfolоgicheskie izmeneniya legkikh pri zakrytoi travme grudi (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lung morphological changes in closed chest injury (an experimental study)]. *General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 11–14. [In Russ.]
3. *Verbitskaya V.S., Korpacheva O.V., Zolotov A.N.* Vliyanie glutamina na funktsionalnoe sostoyanie tonkoi kishki i pecheni v posttraumaticheskom periode ushiba serdtsa. [Effect of glutamine on small bowel and liver function in the posttraumatic cardiac contusion period]. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 112 (5): 62–65. [In Russ.]
4. *Konyaeva T.P., Dolgikh V.T., Elomenko S.N.* Funktsionalno-morfologicheskie izmeneniya tonkoi kishki v rannem postreanimatsionnom periode. [Small bowel functional and morphological changes in the early postresuscitation period]. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny*. 2004; 3 (2): 5–13. [In Russ.]
5. *Bushurov S.E.* Morfolоgicheskie izmeneniya v kishchechni pri ostroi krovopotere. [Intestinal morphological changes in acute blood loss]. *Rossiiskiy Mediko-Biologicheskyy Vestnik Imeni Akad. I.P.Pavlova*. 2010; 1: 25–29. [In Russ.]

трофий, очаговых некрозов, однако временного параллелизма между выраженностью структурных и функциональных нарушений, а также динамикой функциональных нарушений тонкой кишки и печени нет. Наряду с циркуляторной гипоксией патогенетическими факторами формирования повреждений самих экстрагепатальных органов, а также патогенетическими факторами посттравматического периода в целом являются нарушения кишечного барьера и функций печени.

Введение глутамина травмированным животным сопровождается улучшением морфофункционального состояния тонкой кишки и печени, что свидетельствует о включении аминокислоты в метаболизм данных органов и дает основания рассматривать глутамин в качестве протектора экстрагепатальных органов в условиях тупой травмы сердца.

Литература

1. Корпачева О.В., Долгих В.Т. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 75–78. PMID: 19227299
2. Голубев А.М., Антошина Е.М., Марченков Ю.В., Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В. Морфологические изменения легких при закрытой травме груди (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 11–14.
3. Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Золотов А.Н. Влияние глутамина на функциональное состояние тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца. *Сибирский мед. журнал (Иркутск)*. 2012; 112 (5): 62–65.
4. Коняева Т.П., Долгих В.Т., Еломенко С.Н. Функционально-морфологические изменения тонкой кишки в раннем постреанимационном периоде. *Бюл. сибирской медицины*. 2004; 3 (2): 5–13.
5. Бушуров С.Е. Морфологические изменения в кишечнике при острой кровопотере. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. 2010; 1: 25–29.
6. Антопольская Е.В., Швейнов И.А. Морфологические изменения в печени и органах иммуногенеза при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2006; 4: 25–28.
7. Цветков Д.С. Влияние глутамина на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (3): 74–80.
8. Зингеренко В.Б. Эффективность глутамина в коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом. *Инфекции в хирургии*. 2008; 6 (1): 45–50.
9. Герасимов Л.В., Карпун Н.А., Пирожкова О.С. Избранные вопросы патогенеза и интенсивного лечения тяжелой сочетанной травмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 111–117.
10. Рык А.А., Лященко Ю.Н. Современные представления о роли внутривенного введения глутамина как стандарта лечения пациентов в критических состояниях. *Медицина крит. состояний*. 2010; 4 (4): 43–50.
11. Косовских А.А., Чурылаев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов Л.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22.
12. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Современная концепция клинического питания: роль глутамина. *Вестн. интенс. терапии*. 2008; 4: 49–52.
13. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамина в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20–27.
14. Петров Д.В., Бобовник С.В., Каменская Е.Н., Щербакоева Е.А. Эффективность применения глутамина в составе парентерального питания у новорожденных с сепсисом. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1): 77–81.
15. Журавель С.В., Никulina В.П., Рык А.А., Киселев В.В., Чжао А.В. Применение глутамина после трансплантации печени. *Вестн. службы крови России*. 2009; 1: 31–35.
16. Покровский В.И., Творогова М.Г., Шипулина Г.А. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник. М.: БИНОМ; 2013: 648.
17. Duggan C., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional for the gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75 (5): 789–808. PMID: 11976152
6. Antopolskaya E.V., Shveinov I.A. Morfologicheskie izmeneniya v pecheni i organakh immunogeneza pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh. [Morphological changes in the liver and immunogenic organs in cardiovascular diseases]. *Kursky Nauchno-Praktichesky Vestnik «Chelovek i Ego Zdorovye»*. 2006; 4: 25–28. [In Russ.]
7. Tsvetkov D.S. Vliyaniye glutamina na funktsionalnoe sostoyaniye kishchelnika u bolnykh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of glutamine on intestinal function in critically ill patients. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (3): 74–80. [In Russ.]
8. Zingerenko V.B. Effektivnost glyutamina v korrektsii metabolicheskikh narushenii u bolnykh peritonitom. [Efficacy of glutamine in correcting metabolic disturbances in patients with peritonitis]. *Infektsii v Khirurgii*. 2008; 6 (1): 45–50. [In Russ.]
9. Gerasimov L.V., Karpun N.A., Pirozhkova O.S. Izbrannyye voprosy patogeneza i intensivnogo lecheniya tyazheloi sochetannoi travmy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Selected issues of the pathogenesis and intensive treatment of severe contaminant injury. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 111–117. [In Russ.]
10. Ryk A.A., Lyashchenko Yu.N. Sovremennyye predstavleniya o roli vnutrivennogo vvedeniya glutamina kak standarta lecheniya patsientov v kriticheskikh sostoyaniyakh. [The current view of the role of intravenous glutamine as a treatment standard in critically ill patients]. *Meditcina Kriticheskikh Sostoyanii*. 2010; 4 (4): 43–50. [In Russ.]
11. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov L.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. [In Russ.]
12. Obukhova O.A., Kurmuikov I.A., Kashiya Sh.R. Sovremennaya kontseptsiya klinicheskogo pitaniya: rol glutamina. [The current view of the role of intravenous glutamine as a treatment standard in critically ill patients]. *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2008; 4: 49–52. [In Russ.]
13. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Vliyaniye giperbaricheskoi oksigenatsii na kinetiku glutamina v organizme pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on body glutamine kinetics in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 20–27. [In Russ.]
14. Petrov D.V., Bobovnik S.V., Kamenskaya E.N., Shcherbakova E.A. Effektivnost primeneniya glutamina v sostave parenteralnogo pitaniya u novorozhdennykh s sepsisom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efficiency of using glutamine as a component of parenteral nutrition in neonates with sepsis. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (1): 77–81. [In Russ.]
15. Zhuravel S.V., Nikulina V.P., Ryk A.A., Kiselev V.V., Chzhao A.V. Primeneniye glutamina posle transplantatsii pecheni. [Use of glutamine after liver transplantation]. *Vestnik Sluzhby Krovi Rossii*. 2009; 1: 31–35. [In Russ.]
16. Pokrovskiy V.I., Tvorogova M.G., Shipulina G.A. Laboratornaya diagnostika infektsionnykh bolezney. Spravochnik. [Laboratory diagnosis of infectious diseases. Handbook]. Moscow: BINOM; 2013: 648. [In Russ.]
17. Duggan C., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional for the gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75 (5): 789–808. PMID: 11976152

Submitted 21.11.2013

Поступила 21.11.2013