

Зултеев С. Н., Зултеев Н. Н.
РОЛЬ ГИПЕРАММОНИЕМии ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В НАРУШЕНИИ ГЛУТАМАТ-ГЛУТАМИНОВОГО ЦИКЛА И РАЗВИТИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Наумов А. В.

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Работа глутамат-глутаминового цикла основана в распределении Glu и Gln между нейронами и глией. Во время глутаматергической нейротрансмиссии нейроны выделяют Glu во внеклеточное пространство, глиальные транспортеры Glu быстро удаляют высвобождаемый Glu. Чтобы минимизировать вероятность реверсирования переносчиков Glu во время деполяризации, клеточная поверхность глутаматергических нейронов экспрессирует низкие уровни переносчиков Glu [Hertz L. 2006].

Низкие внутриглиальные концентрации Glu поддерживаются главным образом за счет детоксикации Glu и NH_3 в Gln с помощью *глутаминсинтетазы*. Альтернативно Glu окисляется *глутаматдегидрогеназой* и входит в глиальный цикл трикарбоновых кислот. Повышение внутриклеточной концентрации Glu усиливает опосредованное транспортером (SNAT3) высвобождение Gln, который поглощается нейронами с помощью транспортера, зависящего от градиента Na^+ (SNAT1) [Broer A. 2004]. Фосфат-активированная *глутаминаза* восстанавливает внутриклеточные концентрации Glu в нейронах. Глутамат-глутаминовый цикл имеет решающее значение для (1) быстрого и эффективного выведения Glu из синаптической щели и внеклеточного пространства, (2) поддержания метаболизма митохондрий нейронов, и (3) детоксикация NH_3 , образующегося при нейротрансмиссии.

Исследования глутаматергических синапсов показали, что они плотно окружены концевыми отростками глии, обладающими высокой плотностью переносчиков Glu. Обратный захват Glu из внеклеточного пространства в основном глией использует натрий-зависимые переносчики Glu - *переносчики возбуждающих ароматических аминокислот* (EAAT1 и EAAT2) [Danbolt NC.2001]. В нормальных условиях переносчики EAAT1 и EAAT2 расположены на мембранах астроцитов и тормозят нейротрансмиссию, сначала связывая Glu, а затем транспортируя Glu в цитозоль астроцитов [Cavelier P. 2005].

Однако гипераммониемия и печеночная недостаточность вызывают изменения глутаматергической нейротрансмиссии, которая может быть основной причиной печеночной энцефалопатии. Когнитивные и моторные изменения при гипераммониемии могут быть вызваны: нарушением регуляции глутамат-глутаминового цикла, особенно в астроцитах - блокирование EAAT1, EAAT2. Избыток внеклеточного Glu запускает воспалительные процессы в глии, включая высвобождение Glu, появление эксайтотоксичности и образование активных форм кислорода. Мембранный потенциал астроцитов намного ниже чем мембраны нейронов, таким образом облегчая повторное поглощение ими Glu [Allert et al., 1998]. Высокие концентрации NH_3 способны увеличивать мембранный потенциал, таким образом деполяризуя нейроны и астроциты. Исследование, проведенное Ong et al. (2003) обнаружили, что у 60% поступивших пациентов без симптомов печеночной энцефалопатии имели высокий уровень NH_3 , в то время у пациентов с печеночной энцефалопатией 3 или 4 степени был нормальный или слегка повышенный уровень NH_3 в крови. Это предполагает, что в дополнение к токсичности NH_3 , есть и другие факторы провоцирования печеночной энцефалопатии, например, воспаление. Поэтому отчасти гипераммониемия связана с высвобождением высокого уровня провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 астроцитами.