

УДК 615.21:547.466.64.615.322:582.782.2

А. Л. Загайко, Н. А. Цубанова, Е. С. Цубанова

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ПОЛІФЕНОЛІВ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЛУТАМАТНОЇ ЕКСАЙТОТОКСИЧНОСТІ

Наведені результати впливу комплексу поліфенолів винограду культурного на перебіг експериментальної глутаматної ексайтотоксичності у щурів. Встановлено, що глутаматна ексайтотоксичність характеризується суттєвим порушенням функціональної активності ЦНС, розвитком оксидативного стресу та порушенням гормонального фону. Додавання до харчового раціону концентрату поліфенолів винограду у дозі 90 мг/кг зменшувало прояви ексайтотоксичності. Всі досліджувані показники ЦНС, локомоторно-дослідницька активність та вегетативні реакції знаходились у межах фізіологічної норми. Введення концентрату поліфенолів винограду нормалізувало прооксидантно-антиоксидантний баланс та сприяло зниженню рівня кортикостерону.

Ключові слова: ексайтотоксичність; глутамат натрію; БАР винограду

ВСТУП

Рівень захворюваності населення України продовжує підвищуватися протягом останніх десятиріч. За даними офіційної медичної статистики відзначається, що в останні 10-15 років Україна знаходиться у стані глибокої демографічної кризи, яка зумовлена депопуляцією, збільшенням питомої ваги населення старше 70 років, зменшенням середньої тривалості життя та зниженням рівня якості життя. Однією з провідних причин, що впливають на стан здоров'я населення, є проблеми аліментарного характеру. Вживання у великій кількості їжі, що містить підсилювачі смаку (наприклад, глутамат натрію (ГН)), призводить до зростання рівня захворюваності.

Негативною тенденцією у розвитку харчової промисловості є те, що з кожним роком вміст ГН у продуктах харчування продовжує зростати. Так, сьогодні рівень додавання глутамату в продукти харчування у 50 разів більший, ніж десятки років тому, і ця цифра продовжує збільшуватись (величина щорічного приросту виробництва нині складає 4 % [12].

Щорічна світова потреба в цьому продукті за даними лондонської консалтингової асоціації Л. Гепнера (L. Herper & Associates) становить близько 1,1 млн тонн. Зараз ГН як харчова приправа за обсягами виробництва поступається лише солі та перцю.

При цьому допустимі норми можуть бути значно перевищені, що призводить до таких реакцій ор-

ганізму, як головні болі, болі в грудях, тахікардія, почервоніння обличчя, холодний піт, підвищення температури, запаморочення, нудота, розлад шлунка, м'язова слабкість, висипання на шкірі, алергічні реакції, проблеми з диханням, значні психовегетативні розлади, проблеми координації тощо [8, 11, 13]. Сьогодні у медичній практиці такий симптомокомплекс має загальну назву «синдром китайського ресторану» [8]. Кількість глутамату, що викликає виникнення вищезазначеного синдрому, індивідуальна для кожного, а сама реакція може початися як миттєво, так і протягом 48 годин.

Окрім алергічних реакцій можливі набагато серйозніші наслідки регулярного вживання ГН, що може призводити до порушень мозкового кровообігу, провокувати розвиток хвороби Альцгеймера та Паркінсона [10, 13].

Враховуючи провідну роль активації вільнорадикальних процесів у патогенезі розвитку глутаматної ексайтотоксичності, можна зробити припущення про доцільність використання природних антиоксидантів у її корекції.

На жаль, більшість синтезованих речовин із антиоксидантною дією та спроможністю виявляти нейротропну активність є ксенобіотиками, тобто чужерідними хімічними структурами для організму. Так, відомими на сьогоднішній день нейтропами та антиоксидантами є емоксипін (2-етил-6-метил-3-піридинол), пірацетам (2-оксо-1-піролідинацетамід), цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін) та ін., але зазначе-

Таблиця 1

**ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ПФВ НА ПОКАЗНИКИ ТЕСТУ «ВІДКРИТОГО ПОЛЯ»
У ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЛУТАМАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ (ГІ) (n = 6)**

Група	Показники (за 5 хв.)					
	локомоторна-дослідницька активність			вегетативні реакції		
	кількість перетнутих квадратів	стійки	обстеження отворів	грумінг	болюси	уринації
Інтактний контроль	47,8 ± 3,36	12,0 ± 1,21	20,3 ± 2,37	0,90 ± 0,18 (0 ÷ 2)	1,10 ± 0,14 (0 ÷ 3)	0,40 ± 0,12 (0 ÷ 1)
Контрольна патологія (ГІ)	65,3 ± 2,93*	18,6 ± 1,35*	11,8 ± 1,84*	1,90 ± 0,23* (1 ÷ 3)	2,10 ± 0,17* (0 ÷ 4)	0,90 ± 0,11* (0 ÷ 2)
ГІ + комплекс ПФВ 90 мг/кг	52,4 ± 2,14 [#]	13,6 ± 1,18 [#]	24,6 ± 2,17 [#]	0,60 ± 0,19 [#] (0 ÷ 2)	0,40 ± 0,15 [#] (0 ÷ 1)	0,80 ± 0,10 (0 ÷ 2)

Примітки:

1) ГІ - глутаматна інтоксикація індукована надлишковим введенням ГН;

2) * - достовірні відмінності до інтактного контролю, p < 0,05; [#] - достовірні відмінності до групи контрольної патології (ГІ), p < 0,05.

ні ксенобіотики як і інші синтетичні лікарські засоби завжди мають великий спектр протипоказань та ризик виникнення негативної токсичної дії [1].

Перспективним напрямом ефективної корекції глутаматної ексайтотоксичності та виразною нейротропно дією може бути застосування комплексу поліфенолів винограду (ПФВ).

За останнє десятиліття багаточисельні та різноспрямовані дослідження фармакологічної активності комплексу ПФВ проведені вченими кафедри біохімії НФаУ. Доведена стрес-протекторна активність комплексу ПФВ у щурів на моделі емоційно-больового стресу, у механізмі якої лежить не лише встановлена раніше антиоксидантна та цитопротекторна дія, але і здатність комплексу ПФВ нормалізувати гормональний фон (за вмістом катехоламінів та кортикостерону) [2, 6]. Встановлена нейропротективна дія комплексу ПФВ за умов ураження ЦНС різного генезу [2, 9].

Метою даної роботи було дослідження впливу глутамату натрію на функціональний стан ЦНС, показники системи перикисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи (ПОЛ-АОС), вміст кортикостерону та вивчення можливості застосування комплексу поліфенолів винограду культурного з лікувально-превентивною метою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводили на безпородних щурах самцях масою 180-220 г. Тварини були розподілені на групи наступним чином: 1) група інтактних тварин (n = 6); 2) група тварин контрольної патології, яким вводили ГН у дозі 4 г/кг [7, 8] внутрішньощлунково протягом 30 діб (n = 6); 3) група тварин, яким вводили комплекс ПВК у дозі 90 мг/кг за 40 хв до щоденного введення ГН у дозі 4 г/кг.

З метою дослідження функціональної активності ЦНС на тлі експериментальної патології вивчали показники тесту відкритого поля [3], де реєструва-

ли горизонтальну рухову активність (кількість перетнутих квадратів), вертикальну рухову активність (стійки), дослідницьку активність (обстеження отворів), вегетативні реакції (фекальні болюси, уринації) та кількість актів грумінгу, який є маркером емоційності тварин.

Стан показників системи ПОЛ-АОС вивчали у сироватці крові. Визначали вміст дієвих кон'югатів (ДК) [4], активних продуктів, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [4, 5], відновленого глутатіону (ВГ) [4, 5] та α-токоферолу [4, 5]. Зміни гормонального фону верифікували за вмістом кортикостерону [4, 5].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika Analystsoft з використанням критерію Стьюдента [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Надмірне вживання ГН експериментальними тваринами впливало на зміну показників функціональної активності ЦНС (табл. 1). У тварин групи контрольної патології зареєстровано зростання збудливості, що встановлено за збільшенням в 1,4 рази кількості перетнутих квадратів, в 1,5 рази за збільшенням кількості стійок, тобто активацією локомоторного компонента з одночасним зменшенням в 1,7 рази дослідницької активності (за показником обстеження отворів).

Глутаматна інтоксикація характеризується розвитком тривожності – збільшенням у 2 рази всіх показників емоційності (табл. 1), що контролюються вегетативною нервовою системою (грумінг, болюси, уринації).

Вищезазначене підтверджується даними літератури, де доведено, що вживання надлишку ГН індукує розвиток ексайтотоксичності зі зростанням тривожності та розвитком інших психосоматичних розладів [10].

Крім того, тварини, що вживали ГН, мали підвищений в 1,4 рази рівень кортикостерону, що може провокувати ускладнення з боку ЦНС (табл. 2).

Таблиця 2

ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ПФВ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ПОЛ-АОС ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЛУТАМАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ (ГІ) (n=6)

Група	Показники системи ПОЛ-АОС у сироватці крові				Гормональний фон
	ТБК-АП	ДК	ВГ	α-токоферол	кортикостерон, нмоль/л
Інтактний контроль	0,98 ± 0,04	17,5 ± 1,28	4,28 ± 0,16	30,6 ± 1,17	52,0 ± 4,0
Контрольна патологія (ГІ)	2,05 ± 0,25*	31,8 ± 0,82*	2,91 ± 0,27*	12,9 ± 0,23*	71,0 ± 2,0*
ГІ + комплекс ПФВ 90 мг/кг	1,34 ± 0,19 [#]	23,5 ± 0,96 [#]	3,34 ± 0,11 [#]	18,5 ± 0,75 [#]	60,0 ± 2,0 [#]

Примітки:

1) ГІ – глутаматна інтоксикація індукована надлишковим введенням ГН;

2) * – достовірні відмінності до інтактного контролю, $p < 0,05$; [#] – достовірні відмінності до групи контрольної патології (ГІ), $p < 0,05$.

Тривале та надмірне споживання їжі з додаванням ГН спричиняло також розвиток оксидативного стресу, що встановлено за зростанням вмісту продуктів ПОЛ (збільшення вмісту ТБК-АП у 2,1 рази, ДК – у 1,8 рази) та зниженням активності АОС (зменшення ВГ у 1,5 рази, α- токоферолу – у 2,4 рази).

Відомо, що головним напрямом первинної нейропротекції є корекція дисбалансу збуджувальних та гальмівних нейротрансмітерних систем, зменшення ексайтотоксичності за рахунок переривання швидких механізмів глутамат-кальцієвого каскаду. Додавання до харчового раціону комплексу ПФВ зменшувало прояви ексайтотоксичності. Всі досліджувані показники ЦНС, локомоторна-дослідницька активність та вегетативні реакції знаходились у межах фізіологічної норми щодо збільшення уринацій, що можна пояснити діуретичним ефектом комплексу ПФВ (табл. 1).

Введення концентрату з насіння винограду у дозі 90 мг/кг нормалізувало всі показники прооксидантно-антиоксидантного балансу у досліджуваній групі до рівня інтактного контролю (табл. 2).

Також слід відзначити, що на тлі глутаматної інтоксикації тварини, що ортримували комплекс ПВК показували вірогідно нижчий рівень кортикостерону, що свідчить про нормалізацію гормонального фону відносно групи контрольної патології.

ВИСНОВКИ

Введення щуром у харчовий раціон надлишку глутамату натрію у дозі 4 г/кг призводить до розвитку ексайтотоксичності, яка характеризується, перш за все, суттєвим порушенням функціональної активності ЦНС за показниками тесту «відкритого поля». Надлишкове введення глутамату натрію викликає дисбаланс у системі ПОЛ-АОС та характеризується порушенням гормонального фону, що зареєстровано за збільшенням кортикостерону.

Введення комплексу ПФВ сприяло зниженню проявів глутаматної ексайтотоксичності за всіма досліджуваними показниками. За умов введення комплексу ПФВ відбувалось відновлення функціональних показників ЦНС до рівня інтактних тварин; зареєстровано нормалізацію балансу системи ПОЛ-АОС;

зниження вмісту кортикостерону до фізіологічної норми.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновки, що одним із ефективних превентивних засобів попередження розвитку глутаматної інтоксикації є введення до раціону харчування комплексів поліфенолів винограду культурного.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ахапкина В. И. Фундаментальные основы модуляторной концепции и классификации модуляторных лекарственных средств / В. И. Ахапкина, Р. В. Ахапкин // Рос. мед. журн. – 2012. – № 19. – С. 6-15.
2. Биологически активные вещества винограда и здоровье: [монографія] / Под общ. ред. проф. А. Л. Загайко. – Х.: Изд-во «Форт», 2012. – 404 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Мн: Беларусь, 2000. – 168 с.
5. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – Элиста: Джангар, 1999. – 250 с.
6. Перспективи застосування природних антиоксидантів у профілактиці атеросклерозу: [монографія] / [А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, Г. Б. Кравченко та ін.]. – Х.: НФаУ, 2010. – 272 с.
7. Chiaki S. History of glutamate production / S. Chiaki // The American J. of Clinical Nutr. – 2009. – Vol. 3. – P. 728S-732S.
8. Paul S. Ameliorative effect of α-tocopherol on monosodium glutamate-induced cardiac histological alterations and oxidative / [S. Paul, A. Mohanan, M. V. Varghese et al.] // J. Sci. Food Argic. – 2012. – Vol. 92 (15). – P. 3002-3006.
9. Rahman I. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols / I. Rahman, S. K. Biswas, P. A. Kirkham // Biochem. Pharmacol. – 2006. – Vol. 72 (11). – P. 1439-1452.

10. Scott G. S. Glutamate-stimulated peroxynitrite production in a brain-derived endothelial cell line is dependent on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation / G. S. Scott, S. R. Bowman, T. Smith // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73 (2). – P. 228-236.
11. Simon D. J. A Caspase Cascade Regulating Developmental Axon Degeneration / [D. J. Simon, R. M. Weimer, T. McLaughlin et al.] // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32 (49). – P. 7540-17553.
12. Watkins J. C. The glutamate story / J. C. Watkin, D. E. Jane // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 147. – P. 100-108.
13. Williams A.N. Monosodium glutamate “allergy”: menace or myth? / A. N. Williams, K. M. Woessner // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39 (5). – P. 640-646.
14. www.analystsoft.com/ru

УДК 615.21:547.466.64.615.322:582.782.2**А. Л. Загайко, Н. А. Цубанова, Э. С. Цубанова****ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛУТАМАТНОЙ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ**

Приведены результаты изучения активности комплекса полифенолов винограда культурного на фоне экспериментальной глутаматной эксайтотоксичности у крыс. Установлено, что глутаматная эксайтотоксичность характеризуется значительными нарушениями функциональной активности ЦНС, развитием оксидативного стресса и изменениями гормонального фона. Введение в пищевой рацион концентрата полифенолов винограда в дозе 90 мг/кг уменьшало проявления эксайтотоксичности. Все изучаемые показатели центральной нервной системы: локомоторно-исследовательская активность, вегетативные реакции находились в границах физиологической нормы. Введение концентрата полифенолов винограда нормализовало прооксидантно-антиоксидантный баланс и способствовало снижению уровня кортикостерона.

Ключевые слова: эксайтотоксичность; глутамат натрия; БАВ винограда

UDC 615.21:547.466.64.615.322:582.782.2**A. L. Zagayko, N. A. Tsubanova, E. S. Tsubanova****STUDY OF INFLUENCE OF COMPLEX POLIFENOLS FROM GRAPES CULTURAL ON BACKGROUND OF THE EXPERIMENTAL EKSAITOTOXICITY CAUSED BY MONOSODIUM GLUTAMATE**

The paper presents the results of a study of activity the complex polifenols from grapes cultural background of the experimental exsytotoxicity caused by monosodium glutamate in rats. It has been established that glutamate exsytotoxicity is characterized by significant impairments in functional activity of the central nervous system, the development of oxidative stress and pathological hormonal changes. Introduction to the diet of concentrate the complex polifenols from grapes in a dose of 90 mg/kg reduced the manifestations of exsytotoxicity. All the studied parameters of the central nervous system: research locomotor activity, autonomic reactions were in the range of physiological norm. The complex polifenols from grapes introduced on background of the experimental exsytotoxicity caused by monosodium glutamate contributed normalization prooxidant-antioxidant balance and contributed reduction corticosterone level.

Key words: exsytotoxicity; monosodium glutamate; polifenols from grapes cultural

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (факс): 8(057)7063099.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції
19.12.2014 р.