

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 612.327:612.367:612.171:612.172.2:612.329.9
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-331-342>

Поступило в редакцию 19.11.2018
Received 19.11.2018

Член-корреспондент В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**ИНТЕРОЦЕПТИВНЫЕ ВЛИЯНИЯ ГЛЮТАМАТА НАТРИЯ И ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК
НА АКТИВНОСТЬ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЖЕЛУДКА, КИШЕЧНИКА
И СЕРДЕЧНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КРЫС**

Аннотация. Изучено действие пищевых добавок (глутамат, бензоат, тартразин) на модуляцию частоты сердечных сокращений (ЧСС) и активности гладких мышц желудка и ободочной кишки в острых опытах на крысах (наркоз тиопентал натрия, 70 мг/кг внутривенно). Установлено, что однократное введение в желудок каждой из добавок отдельно или совместно приводит к четким эффектам повышения или понижения суммарных потенциалов гладких мышц (ПГМ) без изменений ЧСС. После введения в желудок глутамата внутривенно инъекцируемый адреналин (Adr, 10 мкг) вызывает повышение ЧСС, более значительное, если в желудок инфузировавали все добавки. ПГМ на применение Adr были чаще повышены. В последующем установлено существенное влияние на эффекты длительного использования добавок в пищевом рационе. Как оказалось, применение адреналина в завершающем остром опыте (через месяц кормления добавками) сопровождается не усилением, а, наоборот, ослаблением работы сердца: постепенно падает ЧСС, возникают аритмии, фибрилляции миокарда и затем сердечные сокращения прекращались в 12 из 16 опытов. Эти процессы сопряжены с достоверным снижением в фоновой активности на ЭКГ средней площади RST (в контроле 149 мкВ/с, через месяц опыта 80 мкВ/с, $p < 0,05$) и волны Т (соответственно 82 и 43 мкВ/с, $p < 0,01$) без значимых изменений их продолжительности. Отмечается увеличение или уменьшение площади RST и Т при действии на желудок раздражителей, особенно Adr. Предполагается, что длительное использование пищевых добавок служит предпосылкой для дисфункций в сократительной работе сердца в ситуациях, связанных с быстрым повышением в крови катехоламинов – в условиях различных стрессов, неблагоприятных влияний факторов окружающей среды.

Ключевые слова: пищевые добавки, аритмия, катехоламины, сердце

Для цитирования. Солтанов, В. В. Интероцептивные влияния глутамата натрия и пищевых добавок на активность гладких мышц желудка, кишечника и сердечную деятельность крыс / В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 3. – С. 331–342. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-331-342>

Corresponding Member Vladimir V. Soltanov, Ludmila M. Komarovskaya

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**INFLUENCE OF SODIUM GLUTAMATE AND FOOD ADDITIVES ON THE ACTIVITY OF SMOOTH
MUSCLES OF THE STOMACH, THE INTESTINES AND THE CARDIAC ACTIVITY OF RATS**

Abstract. The present work investigates the action of food additives: sodium glutamate E-621 (720 mg/kg), sodium benzoate E-211 (30 mg/kg), tartrazine E-102 (45 mg/kg) on the modulation of the heart rate (CR) and the activity of smooth muscles of the stomach and the colon in acute experiments on rats. Narcosis – thiopental sodium, 70 mg/kg is made intraperitoneally. It is established that the unitary administration of each of the additives into the stomach separately or everywhere results in precise effects of increase or decrease of total potentials of smooth muscles (PSM) without CR changes. After introducing glutamate into the stomach intravenously infusion adrenaline (Adr, 10 mkg) causes CR to increase more significantly, if all additives are introduced into the stomach, and then Adr. PSMs after the application of Adr were often more stimulating. Later, a subsequent significant influence on the effects of long use of additives in a diet is established. As it has appeared, the application of adrenaline in finishing acute experiment (after a month of feeding by additives) is accompanied not by amplification (strengthening), and, on the contrary, by the disorder of the heart work: CR gradually falls, arrhythmia arises, fibrillations of a myocardium and then cardiac contractions stopped in 12 of 16 experiments. These processes are associated with de-

ing the background activity on an electrocardiogram of the average area of RST (in the control 149 mkV/s, in a month of experience 80 mkV/s, $p < 0.05$) and waves T (82 and 43 mkV/s, respectively, $p < 0.01$) without significant changes of their duration. The increase or decrease of the RST area is seen and T is marked at the action of special ADR on the stomach additives. It is supposed that a long use of food additives serves as the precondition for dysfunctions in the heart work in the situations connected to a fast increase in the blood of catecholamines – in the conditions of various stresses, adverse influences of factors of the environment.

Keywords: food additives, arrhythmia, catecholamines, heart

For citation: Soltanov V. V., Komarovskaya L. M. Influence of sodium glutamate and food additives on the activity of smooth muscles of the stomach, the intestines and the cardiac activity of rats. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 3, pp. 331–342 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-331-342>

Введение. Мононатриевая соль глутаминовой кислоты (глутамат натрия, MS6) широко используется в пищевых продуктах. В общей циркуляции крови сохраняется небольшое количество глутамата, абсорбируемого в желудке, тонкой кишке. Его уровень в центральной нервной системе (ЦНС) выше, чем в сыворотке, за счет имеющихся в различных ядрах глутаминергических нейронов. Согласно современным представлениям глутаминовые нейромедиаторы играют важную роль в регуляции соматических и вегетативных реакций организма, в том числе и при развитии разного рода нарушений, хотя многие физиологические аспекты их участия в центральной регуляции функции изучены недостаточно [1; 2].

Систематическое потребление входящих в продукты пищевых добавок, включающих нутриент глутамат натрия как усилитель вкусовых свойств продуктов, служит дополнительным внешним фактором глутаминергических влияний на нервные сети. О важной роли глутамата свидетельствует тот факт, что интрагастральное применение MS6 активирует в экспериментах на крысах, мышах инсулярную кору мозга, лимбическую систему, гипоталамус, амигдалу, ядро солитарного тракта [1].

В условиях нормы и экстремальных ситуаций поступления MS6 в комплексе с добавками не исключена возможность нарушения функций органов и систем. Следует подчеркнуть, что особенности влияния принимаемых с пищей разного рода неэндогенных веществ на механизмы осуществления нейрогуморальных реакций организма остаются недостаточно изученными.

В задачу настоящей работы входило выявление изменений активности гладких мышц желудка, ободочной кишки и одновременно деятельности сердца по показателям ЭКГ после введения в желудок глутамата отдельно или после использования в пищевом рационе совместно с тартразином и бензоатом натрия длительное время (в течение месяца). Данное сочетание часто применяется в качестве дополнительных компонентов в продуктах.

Материалы и методы исследования. Экспериментальный материал получен в острых опытах на 85 белых крысах-самцах, наркоз – тиопентал натрия (70 мг/кг). Использованы электрофизиологические методы исследования.

Во время опыта животные располагались на термостабильном столике (+27–28 °C). О реакциях судили по изменению потенциалов гладких мышц (ПГМ). Регистрировали активность пилорической части желудка и проксимального отдела ободочной кишки с помощью хлорсеребряных биполярных накладных электродов, подключенных к усилителю биопотенциалов УБФ-4-01 (Россия) компьютеризированной электрофизиологической установки.

Одновременно записывали электрокардиограмму во втором стандартном отведении с помощью стальных игольчатых электродов, связанных с одним из каналов указанного усилителя биопотенциалов. Полоса пропускания для каждого из трех отведений составляла 10–1000 Гц. С выхода усилителя ПГМ сигналы ЭКГ поступали на 12-разрядный аналого-цифровой преобразователь (Спецприбор, Беларусь) с шагом дискретизации 200 мс и записывались на жесткий диск компьютера Pentium II с последующей обработкой в автономной режиме по программам, созданным в Институте физиологии НАН Беларуси и позволяющим, наряду с другими показателями, определять частоту, амплитуду потенциалов, длительность и площадь зубцов ЭКГ [3].

При обработке результатов на ЭВМ количественную оценку ПГМ проводили путем использования автоматического измерения амплитуды каждого потенциала в милливольтгах с учетом его отрицательной и положительной фазы. Полученные данные обрабатывались с помощью

стандартной программы Origin 41. Результаты представляются в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Парные внутригрупповые сравнения средних производятся при помощи *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Различия сравниваемых показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

Для проведения хронических экспериментов крысы содержались в виварии. В их стандартный рацион кормления ежедневно (утром, в 10.00, в течение 1 месяца) добавлялись исследуемые препараты (глутамат, тартразин, бензоат натрия) из расчета веса животных. Расчет применяемых препаратов проводился по методике Хабриева: глутамат натрия – 720 мг/кг, бензоат натрия – 30 мг/кг, тартразин – 45 мг/кг веса крысы.

Результаты и их обсуждение. В контрольных опытах инфузия в желудок глутамата не вызывает значимых изменений частоты работы сердца в течение времени наблюдения (60–90 мин). По записям ЭКГ других каких-либо преобразований в работе сердца не выявлено (рис. 1, а3, с).

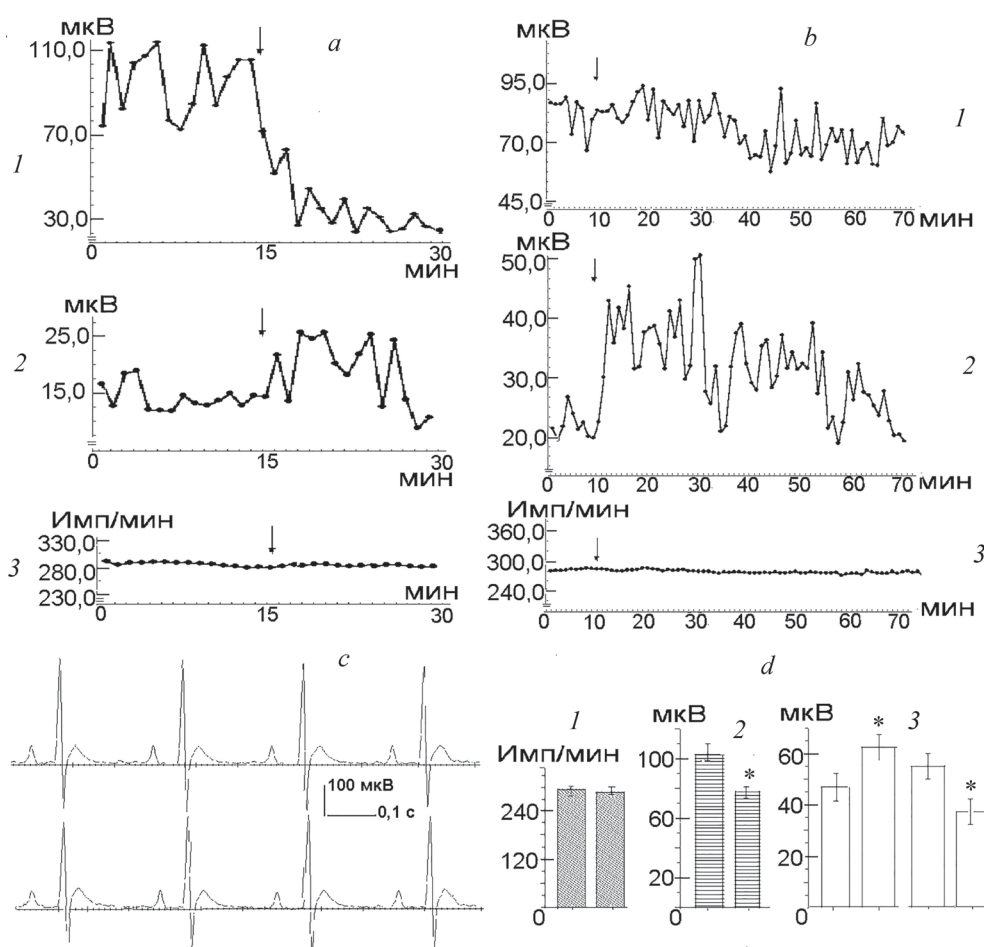


Рис. 1. Изменение после интрагастральной инфузии раствора глутамата (а), тартразина (б) амплитуды потенциалов гладких мышц пилорической части желудка (1), ободочной кишки (2), частоты сокращений сердца (3). Стрелки – момент введения раздражителя; с – ЭКГ до (вверху) и после (внизу) введения в желудок глутамата; d – данные серии опытов: 1 – частота сокращений сердца ($n = 11$), 2 – потенциалы гладких мышц желудка ($n = 11$), 3 – ободочной кишки, при пониженной фоновой активности (слева, $n = 9$) и повышенной (справа, $n = 10$). В каждой паре суммарных данных слева фоновая активность, справа – реакция на действие глутамата. $p < 0,05$

Fig. 1. Change after intragastric infusions of a solution glutamate (a), tartrazine (b) of amplitude of potentials of smooth muscles pylorus parts of a stomach (1), colon (2), frequencies of contractions of heart (3). Arrows – the moment of introduction stimulus; c – an electrocardiogram up to (above) and the after (in the bottom) introduction in a stomach glutamate; d – the given series of experiences: 1 – frequency of contractions of heart ($n = 11$), 2 – potentials of smooth muscles of a stomach ($n = 11$), 3 – colon, at the lowered background activity (at the left, $n = 9$) and increased (on the right, $n = 10$). In each pair the total data at the left background activity, on the right – reaction to action glutamate. $p < 0.05$

Судя по регистрируемому одновременно с сердечным ритмом потенциалам гладких мышц пилорической части желудка действие глутамата проявляется, в основном, в тормозных реакциях в виде снижения электрической активности (рис. 1, *a1, d2*). В ободочной кишке в одной части опытов на фоне относительно небольшой амплитуды ПГМ имеют место стимулирующие, в других, при более повышенной исходной активности, – ингибирующие ответы (рис. 1, *a2, d3*). Отмеченные эффекты наблюдались регулярно в большинстве проведенных экспериментов.

В этой серии опытов также установлено, что введение в желудок отдельно бензоата или тартразина не вызывает в большинстве опытов изменений ЧСС, но, как и в случае с глутаматом, регулярно влечет за собой повышение или понижение амплитуды ПГМ ЖКТ. Типичный пример подобных ответов представлен на рис. 1, *b*.

В аналогичных исследованиях после месячного кормления пищевыми добавками (бензоат натрия, тартразин, глутамат) получены иные результаты. На завершающем этапе, т. е. в острых, хотя и не во всех опытах, в 6 из 16 установлено снижение ЧСС, наступающее после инфузии глутамата в желудок (рис. 2, *a3, e1*). Изменения ПГМ желудка и кишки были подобны описанным выше (рис. 2, *a1, a2, e2, e3*).

В отличие от нормы под влиянием длительного применения добавок происходят изменения в ЭКГ, наблюдаемые в 40 % опытов. Как следует из записей рис. 2, *c* уже в фоновой активности зубец Т отличается большей обычной продолжительностью, процесс реполяризации ослаблен и волна Т сохраняется до начала зубца Р. На введение в желудок глутамата длительность этого сегмента ЭКГ увеличена, повышается амплитуда на пике потенциала.

Бензоат натрия, реже тартразин, также вызывал падение ЧСС в 5 из 15 опытов (рис. 2, *b, d*). Как и прежде в экспериментах на применение раздражителей выявлены ингибирующие – стимулирующие реакции гладких мышц (рис. 2, *b, l, 2*) независимо от того, возникают изменения ЧСС или нет, т. е. и в случаях, когда ритм сердца поддерживается на постоянном уровне.

Показатели эффектов бензоата, оцениваемых по значениям средней площади фрагментов ЭКГ, для волны Т в фоне (до введения в желудок) составляли 59 мкВ/с, на воздействие 75 и 61 мкВ/с, а для комплекса RST соответственно 127 мкВ/с (фон), 145 и 132 мкВ/с (реакция) (рис. 2, *d*). Кроме того, в начале понижения ЧСС, могут возникать фибрилляции, сопряженные с Т-волной, которые через несколько секунд прекращаются, после чего следует ослабление Р-волны (рис. 2, *d*).

По современным представлениям отклонения продолжительности, площади сегментов ЭКГ как в сторону повышения, так и понижения свидетельствуют о возможности серьезных расстройств в работе сердца, возникновении аритмии, фибрилляций, вплоть до остановки сердца [4; 5].

Глутамат, наряду с катехоламинами, входит в число основных медиаторов ЦНС, в том числе и ствола мозга, реализующих межнейронные связи в нервных сетях, и тем самым соответствующий контроль висцеральных и соматических функций. В естественных условиях и экстремальных ситуациях содержание медиаторов и гормонов может колебаться в широких пределах в нервных центрах и на периферии, предопределяя в значительной мере особенности протекания регуляторных реакций в организме. С учетом отмеченного обстоятельства последующие опыты преследовали цель изучить эффекты действия адреналина на анализируемые показатели в условиях раздражения применяемыми препаратами интероцепторов. Как оказалось, на фоне введенного в острых опытах в желудок крыс глутамата, инъекцируемый внутривенно адреналин (10 мкг) вызывает типичный для катехоламинов (КА), хотя и относительно слабый, кардиостимулирующий эффект, повышение ЧСС (рис. 3, *a3, a4, a5*). Такое действие адреналина зафиксировано во всех 11 опытах этой серии и сопровождалось в большинстве опытов четкими реакциями гладких мышц желудка и ободочной кишки (рис. 3, *a1, a2*). Четких изменений сегментов ЭКГ в этих ситуациях не выявлено.

Исходя из приведенных здесь фактов, в дальнейшей работе внимание обращено на особенности совместного действия изучаемых добавок на реакции адреналина непосредственно в остром опыте. Как установлено, на фоне введенных в желудок последовательно глутамата, бензоата, тартразина внутривенная инъекция адреналина имела своим следствием сравнительно интенсивное повышение ЧСС (рис. 3, *b3, b4, b5*), наряду, как и ранее, с изменениями ПГМ желудка и ободочной кишки (рис. 3, *b1, b2*). Примечательно, что в этих условиях эффекты используемых

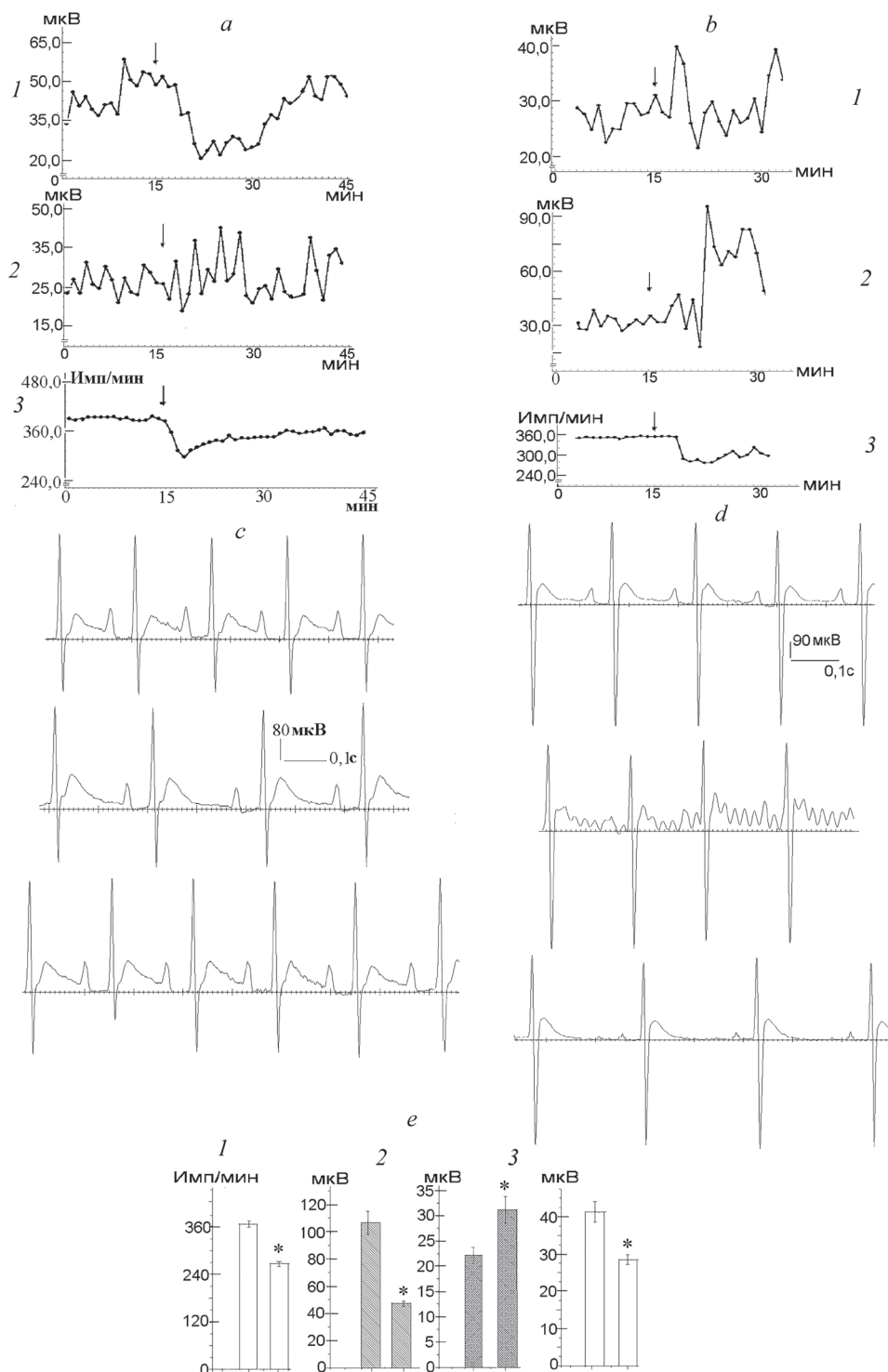


Рис. 2. Изменение амплитуды потенциалов гладких мышц желудка (1), ободочной кишки (2), частоты сердечных сокращений (3), а также ЭКГ (c, d) после интрагастрального введения в желудок глутамата (a, c), бензоата натрия (b, d) через месяц применения в качестве добавок глутамата, бензоата, тартразина. ЭКГ – фоновая активность (вверху), после (средняя часть) введения в желудок глутамата, бензоата и в последующее время действия (внизу); e – суммарные данные серий опытов: 1 – ЧСС, n = 6, 2 – ПГМ желудка (n = 10), 3 – ободочной кишки (n = 10). Остальные обозначения как на рис. 1. p < 0,05

Fig. 2. Change of amplitude of potentials of smooth muscles of a stomach (1), colon (2), frequencies of cardiac contractions (3), and also an electrocardiogram (c, d) the after intragastral introductions in a stomach glutamate (a, c), benzoate (b, d) in a month of application as additives glutamate, benzoate, tartrazine. An electrocardiogram – background activity (above), the after (an average part) introductions in a stomach glutamate, benzoate and during subsequent time of action (below); e – the total data of series of experiences: 1 – heart rate, n = 6, 2 – potentials of smooth muscles of a stomach (n = 10), 3 – colon (n = 10). Other designations as on Fig. 1. p < 0.05

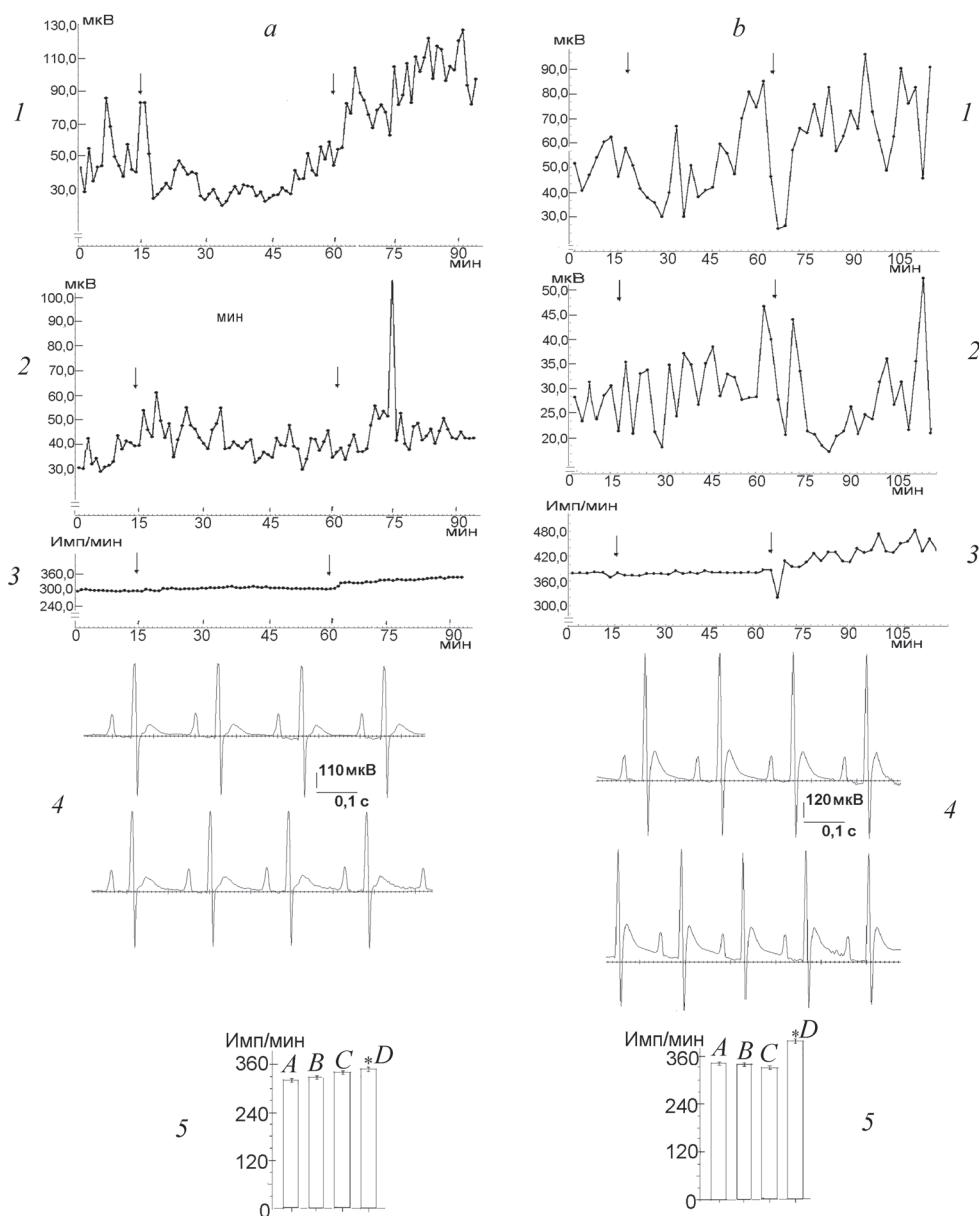


Рис. 3. Влияние внутривенного введения в остром опыте адреналина (10 мкг) после инфузии в желудок глутамата (*a*) и в комплексе глутамата, бензоата, тартразина (*b*) на ПГМ желудка (1), ободочной кишки (2), ЧСС (3), ЭКГ (4) – верхняя часть ЭКГ до, нижняя – после инъекции адреналина. Стрелками на рисунке указан момент введения вначале раздражителя, затем адреналина (справа); 5: *A* – средние значения ЧСС до воздействия, *B* – через 35 мин от начала введения раздражителей, *C* – через 1 мин после инъекции адреналина, *D* – через 35 мин, $5a - n = 11$, $5b - n = 7$. * – $p < 0,05$

Fig. 3. Influence of intravenous introduction in sharp experience of adrenaline (10 mkg) after infusion in a stomach glutamate (*a*) and in a complex glutamate, benzoate, tartrazine (*b*) on PSM a stomach (1), colon (2), heart rate (3), an electrocardiogram (4) – the top part of an electrocardiogram up to, bottom – after an injection of adrenaline. Arrows in figure specify the moment of introduction in the beginning stimulus, then adrenaline (on the right). 5: *A* – average values heart rate before influence, *B* – through 35 mines from the beginning of introduction stimulus, *C* – through 1 mines after an injection of adrenaline, *D* – in 35 minutes, $5a - n = 11$, $5b - n = 7$. * – $p < 0.05$

препаратов проявлялись в модификациях ЭКГ, в частности, уменьшением площади RS и повышением амплитуды и длительности сегмента Т (рис. 3, *b4*).

Неожиданными оказались результаты последующей серии экспериментов на животных, потреблявших в течение месяца пищевые добавки. Как оказалось, непосредственно в острых опытах, проведенных подобно предыдущим (рис. 3, *b*), внутривенная инъекция раствора адреналина, сопровождаясь чаще типичными по направленности, но интенсивными реакциями желудка

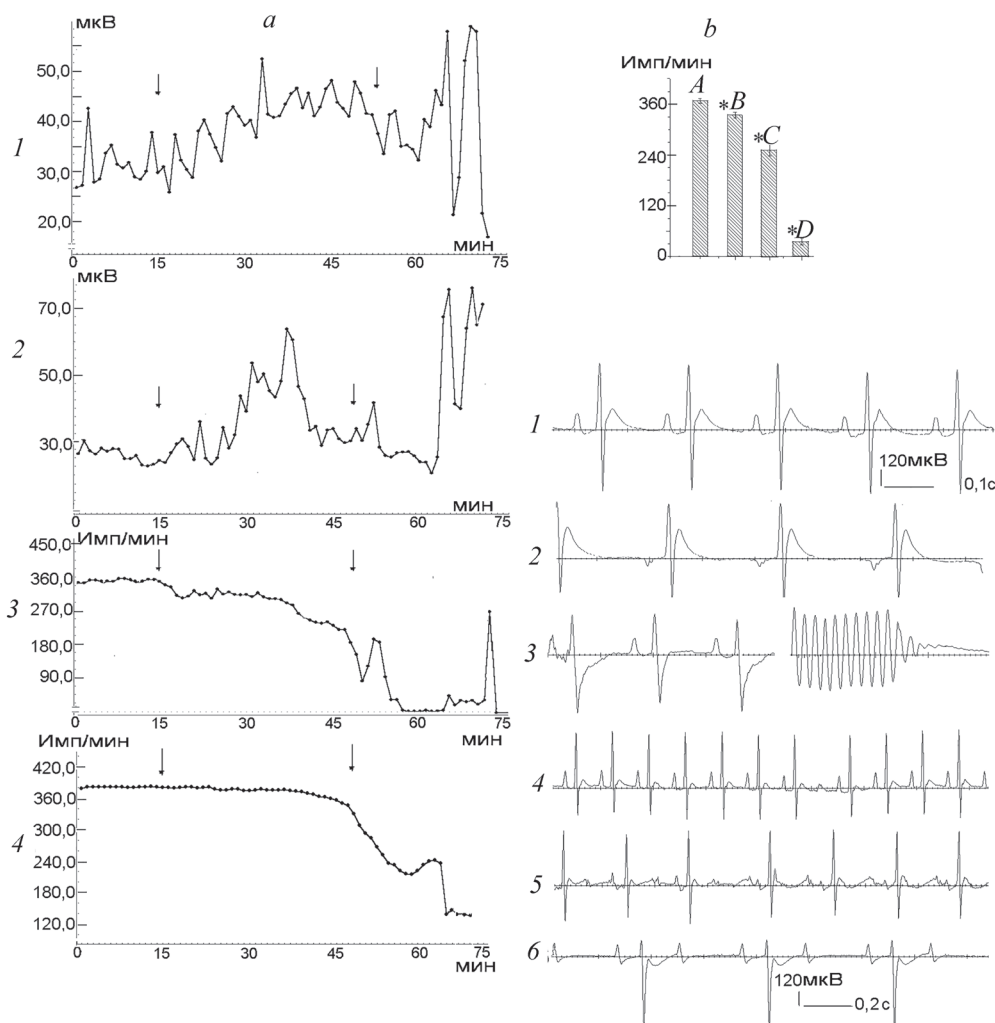


Рис. 4. Влияние предварительного кормления животных пищевыми добавками в течение месяца на изменения ПГМ желудка (*a1*), ободочной кишки (*a2*), ЧСС (*a3*, *a4*) при инфузии (стрелка) в желудок последовательно через 5 мин (*a*) глутамата, бензоата, тартразина и инъекции на этом фоне внутривенно (вторая стрелка) адреналина (10 мкг). *b* – ЧСС: *A* – фон, *B* – через 10 мин, *C* – 20 мин после отмеченных раздражителей, *D* – 10 мин после введения адреналина. Средние данные 12 опытов. *a3* и *a4* – варианты изменений ЧСС и соответствующие им фрагменты ЭКГ: *1*, *4* – до введения адреналина, *2*, *3* и *5*, *6* – последующие изменения (объяснения в тексте). * – $p < 0,05$

Fig. 4. Influence of preliminary feeding of animals by food additives within a month on changes PSM of a stomach (*a1*), colon (*a2*), heart rate (*a3*, *a4*) at infusions (arrow) in a stomach consistently through 5 minutes (*a*) glutamate, benzoate, tartrazine and injections on this background intravenously (the second arrow) adrenaline (10 mg). *b* – heart rate: *A* – background, *B* – through 10 minutes, *C* – 20 minutes after marked stimulus, *D* – 10 minutes after introduction of adrenaline. The average data of 12 experiences. *a3* and *a4* – variants of changes heart rate and fragments of an electrocardiogram corresponding to them: *1*, *4* – before introduction of adrenaline, *2*, *3* and *5*, *6* – the subsequent changes (explanations in the text). * – $p < 0.05$

и ободочной кишки (рис. 4, *a1*, *a2*), вызывала и вместе с тем хорошо выраженные относительно быстро развивающиеся кардиоингибирующие эффекты, завершаемые остановкой сердца в 12 из 16 проведенных опытах на крысах (рис. 4, *a3*, *a4*, *b*). Как правило, отмечалось постепенное падение ЧСС (с периодами тахикардии), увеличение площади зубца Т, а затем вслед за полной его редукцией, наступает инверсия зубца Р, падает амплитуда зубцов R и S, возникают фибрилляции (рис. 4, *b1–b3*). По количественной оценке фрагментов ЭКГ средняя площадь волны Т перед введением адреналина составляла 76 мкВ/с, после инъекции выросла до 88 мкВ/с, площадь RST была 114 мкВ/с, а под влиянием адреналина уменьшилась до 95 мкВ/с (рис. 4, *b1*, *b2*), несмотря на увеличение волны Т. Следовательно, общее ослабление комплекса RST связано с уменьшением площади сегмента RS. В других опытах в терминальную часть реакции значительно уменьшены

R и отсутствуют T зубцы ЭКГ, наряду с другими изменениями, отражающими электрическую активность миокарда (рис. 4, b4–b6).

Среди факторов, обуславливающих наступление событий, решающую, должно быть, роль играет длительное использование пищевых добавок: бензоата и тартразина, в меньшей степени – глутамата, что предопределяет наступление вместо стимулирующих кардиоингибиторных реакций, отражающих постепенно развивающиеся нарушения в нейро-гормональных механизмах регуляции деятельности сердца. Свидетельством тому служат полученные данные, согласно которым средняя площадь сегментов RST во всех опытах составляла в фоне (до действия раздражителей) контрольных животных 149 мкВ/с, волны T 82 мкВ/с, тогда как после месячного применения добавок – соответственно 80 мкВ/с ($p < 0,05$, $n = 17$) и 45 мкВ/с ($p < 0,05$, $n = 16$). Изменения длительности RST и T оказались незначительны и недостоверны.

Висцеральная афферентная сигнализация блуждающих нервов поступает в NTS (Nucleus Tractus Solitarius) по немиелинизированным волокнам (75–90 %), в основном, одиночного пучка, которые являются глутаминергическими, причем первый возбуждающий нейротрансмиттером представлен глутаматом, участвующим в реализации интероцептивных рефлексов [1; 6].

Ранее показано, что интрагастральная инфузия глутамата сопровождается возбуждением вагусных афферентов и рефлекторной активацией парасимпатических и симпатических волокон в блуждающих (на шее) и чревных нервах. Регистрируемые в мозге ответы на глутамат исчезают после поддиафрагмальной ваготомии [1]. Вероятно, в основном вагусные, в меньшей степени спинальные центростремительные проводники обуславливают установленные в наших исследованиях эффекты модуляции активности гладких мышц ЖКТ при действии глутамата на гастральные рецепторы. Как оказалось, потенциалы желудка в таких случаях угнетаются, а ободочной кишки – повышаются или понижаются. Тормозная реакция желудка связана, скорее всего, с рефлекторным возбуждением группы ингибирующих центробежных вагусных волокон и с медиацией нейроэффеторным звеном монооксида азота. Функционально такого рода рефлекс желудка свойственны для рецептивной релаксации – «воспринимающему торможению». Реакции гладких мышц ободочной кишки объясняются также нервными, недостаточно изученными влияниями с желудочных рецепторов, сопряженными с активацией бульбоспинальных нисходящих путей. Во всех опытах регулярно происходят изменения в текущей активности гладких мышц желудка и толстой кишки при действии на рецепторы желудка бензоата или тартразина. Поэтому можно предположить, что экзогенные пищевые добавки способны активировать прямо или опосредованно афферентные волокна ЖКТ. Примечательно, что одновременно регистрируемая с ПГМ желудка и ободочной кишки ЧСС не изменялась на действие в остром опыте добавок, используемых однократно как порознь, так и в комплексе. В большинстве случаев отсутствовали какие-либо значимые преобразования в сегментах ЭКГ.

Приведенные выше эффекты, касающиеся работы сердца по ряду показателей, оказались измененными после применения в течение месяца пищевой добавки, включающей глутамат, бензоат натрия, тартразин. Вслед за инфузией в желудок испытуемых компонентов в отдельности начинают выявляться тормозные рефлекторные реакции – понижение ЧСС, не наблюдаемые обычно в контроле изменения на записях ЭКГ зубца T и комплекса RST. Реакции гладких мышц желудка, кишки качественно не отличаются от таковых, регистрируемых ранее, до хронического эксперимента.

Исходя из известного существенного значения адренергических и глутаматэргических механизмов в регуляции функций сердца, заслуживают внимания, как нам представляется, выявленные в экспериментах эффекты преобразований традиционных кардиостимулирующих влияний адреналина на ингибирующие. Циркулирующие КА относят к важнейшим факторам, ответственным за различные функциональные расстройства, повреждения сердца, пертурбации метаболизма [7].

Литература содержит большую и разностороннюю информацию о случаях внезапной сердечной смерти (Sudden Cardiac Death, SCD), заметно увеличивающихся в последнее время. Многие из них четко коррелируют с повышением КА в крови, состояниями, когда повышена активность симпато-адреналовой системы, возникают вегетативные дисфункции в организме, нередко завершаемые остановкой работы сердца (стрессы, сердечная недостаточность, синдром Бругада,

катехоламинергическая полиморфная вентрикулярная тахикардия и пр.). Механизмы появления такого рода состояний, их отличия в зависимости от типа нарушений остаются во многом невыясненными [4; 8].

Согласно литературным данным, кардиальный «малый мозг» может независимо модулировать нервный контроль сердца и при повышении его возбудимости и подведении агонистов β -адренорецепторов вызвать атриальную фибрилляцию [9]. Так, норадреналин (НА) деполяризует у крыс мембраны нейронов в сердечных ганглиях [10].

Повышенный уровень циркулирующих КА в стрессовых ситуациях сказывается на функции непосредственно самого миокарда, служит важным условием пертурбаций метаболизма, увеличением оксидативного стресса в сердце и ослабления его сократительной активности, коронарного спазма, вентрикулярной аритмии с фатальным, нередко, исходом из-за повышения концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Адреналин, НА, их аналоги в таких ситуациях, будучи токсичными, повреждают кардиомиоциты, в том числе и левого желудочка [4; 7–9]. Объективным показателем неблагоприятных событий служат ряд преобразований в ЭКГ [8; 9].

В наших опытах введение в желудок глутамата, а затем внутривенная инъекция адреналина приводят к незначительному повышению ЧСС. Компоненты ЭКГ не претерпевают значимых изменений. В то же время реакции гладких мышц хорошо выражены в таких ситуациях и чаще проявляются в стимулирующих ответах желудка и толстой кишки. Обращает на себя внимание тот факт, что бензоат натрия, тартразин, являющиеся синтетическими веществами, как и адекватный раздражитель глутамат постоянно изменяют рефлекторно тоническую активность желудка и кишки, в том числе и при действии адреналина на фоне этих соединений, применяемых раздельно или в комплексе. В последнем варианте экспериментов, при инъекции после интрагастральной инфузии трех добавок, адреналин вызывает четкие и продолжительные изменения как ПГМ, так и ритма сердца. Приведенные факты дают основание допустить возможность активирующего влияния данных экзогенных препаратов на рецепторы слизистой оболочки ЖКТ, особенно энтероэндокринных клеток, выделения нейропептидов, гормонов и возбуждения тем самым окончаний афферентных волокон, а также действия на бульбарные центры многих пептидов, продуцируемых в ЖКТ, проникающих в мозг гуморальным путем.

Существенные модификации в отмеченных выше ответах на применение адреналина наступали после месячного потребления с пищей глутамата совместно с известными бензоатом, тартразином, т. е. были противоположными традиционным стимулирующим реакциям сердца. Введение на фоне данного комплекса на завершающем этапе в остром эксперименте адреналина приводило в большинстве опытов к остановке сердца и летальному исходу после постепенного падения ЧСС (аритмии, фибрилляции). Ответы желудка и кишки в таких ситуациях отличаются лишь количественно – более значительным повышением или понижением амплитуды ПГМ.

Вследствие длительного использования, пищевые добавки повышают проницаемость кишечного барьера как самостоятельно, так и за счет других местно образующихся метаболитов, медиаторов, в том числе, как обнаружено, и эндотоксина липополисахарид [11], проникают в общую циркуляцию крови вместе с многими энтеральными нейропептидами, другими активными веществами, продуктами микроорганизмов, изменяя постепенно активность нервных центров. Особенно подвержены этим влияниям структуры продолговатого мозга, поскольку зона дна 4-го желудочка отличается повышенной сосудистой проницаемостью, а также кардиомиоциты и сеть сердечных нейронов. ЧСС после хронического применения добавок отражает, вероятно, эффекты их действия как в области сердца, так и на бульбарном уровне.

В итоге проведенных хронических исследований выявлены четкие изменения в кардиограмме, проявляющиеся в значительном падении средней амплитуды площади RST и T зубцов без существенных изменений длительности этих сегментов. В соответствии с принятым мнением эти факты служат предиктором последующих осложнений в работе сердца [4; 5; 8; 9]. На фоне приведенных изменений, отражающих исходное ослабление активности сердца, повышение в крови КА, стимулирует посредством β -адренорецепторов известный по [7] последующий ход деструктивных процессов в кардиомиоцитах.

В механизмах описанных выше кардиальных реакций, наряду с локальными, решающее значение имеют системные механизмы регуляции, базирующиеся на тесно взаимосвязанных цент-

ральных и периферических звеньях физиологических процессов. Прежде всего, после внутривенной инъекции раствора адреналина, инициирующего увеличение системного кровяного давления, происходит интенсивная активация барорецепторов. В таких ситуациях глутаминергические чувствительные бароафферентные волокна, вступающие в NTS, стимулируют вторичные нейроны ядра и после ряда переключений возбуждения ингибируют в ростральной вентролатеральной медулле нейроны с нисходящими в спинной мозг аксонами, связанными с преганглионарными нервными клетками. В итоге наступает снижение активности симпатических преганглионарных нейронов в спинном мозге и тем самым – адренергического кардиального выхода, ритма сердца и кровяного давления [4–6; 13]. В то же время в NTS активируется глутаминергический путь к кардиальным парасимпатическим нейронам *n. ambiguus*, усиливающим посредством NMDA-рецепторов возбуждающие влияния на них и ослабляя тем самым работу сердца. Ослабление кардиального сокращения ритма зависит также от торможения на уровне NTS GABA-ергических ингибирующих нейронов [6; 13], что освобождает парасимпатические нейроны от тормозного контроля.

В наших исследованиях следствием таких реакций в мозге является постепенное снижение после применения адреналина ЧСС, ослабление работы сердца. С понижением резистивности сосудов и бароафферентной сигнализации восстанавливается тоническая активность тормозных GABA-ергических нейронов, контролирующих вагусный выход NTS, в связи с чем наступает торможение вагусных эфферентных волокон и устраняется их тормозное действие на ритм сердца. Наряду с этим восстанавливается тонический симпатический контроль, поскольку на уровне продолговатого мозга угнетается активность нейронов, ингибирующих преганглионарные нейроны в спинном мозге. Тем самым автоматически осуществляется смена реципрокной функции возбуждающего и тормозящих контуров регуляции работы сердца.

В период измененного функционального состояния центральных и периферических кардиальных звеньев регуляции повышение по тем или иным причинам в организме КА может сопровождаться интенсивной активацией парасимпатических нейронов *n. ambiguus*, приводя к глубокому торможению сердечного ритма и SCD. В других более частых случаях может наступать хаотическая смена состояний – кардиоингибирующих на кардиостимулирующие реакции, что связано с возникновением ишемии, гипоксии, возбуждением многочисленных хеморецепторов сердца, каротидного синуса, других органов по причине гипоксии [14]. Означенные хеморецепторы вызывают торможение парасимпатического и стимулирующего кардиальную деятельность нервно-рефлекторного симпатического пути, что ведет к восстановлению ритма сердца, повышению кровяного давления. Последнее обстоятельство является предпосылкой активации парасимпатического кардиального рефлекса.

Заключение. Как следует из проведенных экспериментов, отклонения в деятельности сердца возникают большей частью после относительно длительного применения пищевых добавок, в результате чего постепенно изменяются сегменты ЭКГ, амплитуда которых и длительность отличаются от контрольных значений особенно при повышении в организме раздражителей, в частности, адреналина, имитирующего стрессовые ситуации. В опытах выявлен высокий уровень летальных исходов, обусловленных применением в качестве пищевых добавок глутамата, бензоата, тартразина. Полученные данные указывают на возможность неблагоприятных последствий использования с пищей неадекватных, синтезируемых добавок, особенно в период разного рода функциональных расстройств, отдельных заболеваний, сильных физических и психологических стрессов. В последние годы акцентируется внимание на фактах увеличения среди населения SCD [15], что коррелирует с известным ухудшением экологической обстановки, увеличением по числу и объему поступающих с пищей ксенобиотиков, химических препаратов и соединений, распада в окружающей среде бытовых отходов. Все эти факторы не могут не оказывать отрицательного влияния на функции организма, на нервную и сердечно-сосудистую системы в первую очередь.

Список использованных источников

1. New therapeutic strategy for amino acid medicine: effects of dietary glutamate on gut and brain function / A. Kitamura [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2012. – Vol. 118, N 2. – P. 138–144. <https://doi.org/10.1254/jphs.11r06fm>

2. Mazzoli, R. The Neuroendocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling / R. Mazzoli, E. Pessione // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1934. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934>
3. Азев, О. А. Программный продукт «Inputwin» для регистрации и анализа электрофизиологических данных / О. А. Азев, В. Е. Бурко, В. В. Солтанов // *Новости мед.-биол. наук.* – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 152–155.
4. Cardiac innervation and sudden cardiac death / K. Fukuda [et al.] // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, N 12. – P. 2005–2019. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304679>
5. Sudden death: Neurogenic causes, prediction, and prevention / N. Japundžić-Žigon [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 25, N 1. – P. 29–39. <https://doi.org/10.1177/2047487317736827>
6. Philbin, K. E. Clonidine, an alpha2-receptor agonist, diminishes GABAergic neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus / K. E. Philbin, R. J. Bateman, D. Mendelowitz // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1347. – P. 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.001>
7. Different effects of prolonged β -adrenergic stimulation on heart and cerebral artery / E. Shin [et al.] // *Integr. Med. Res.* – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.10.002>
8. Garcia-Elias, A. Ion Channel Disorder and Sudden Cardiac Death / A. Garcia-Elias, B. Benito // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 692. <https://doi.org/10.3390/ijms19030692>
9. Synaptic Plasticity in Cardiac Innervation and Its Potential Role in Atrial Fibrillation / J. L. Ashton [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 240. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00240>
10. Alpha1-adrenoreceptor-activated cation currents in neurones acutely isolated from rat cardiac parasympathetic ganglia / H. Ishibashi [et al.] // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 548, N 1. – P. 111–120. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2003.00111.x>
11. Солтанов, В. В. Роль кишечной микрофлоры в механизмах нервной регуляции вегетативных функций / В. В. Солтанов // *Новости мед.-биол. наук.* – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 184–194.
12. Piper, P. W. Yeast superoxide dismutase mutants reveal a pro-oxidant action of weak organic acid food preservatives / P. W. Piper // *Free Radical Biol. and Med.* – 1999. – Vol. 27, N 11–12. – P. 1219–1227. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00147-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00147-1)
13. Development of attenuated baroreflexes in obese Zucker rats coincides with impaired activation of nucleus tractus solitarius / P. S. Guimaraes [et al.] // *Am. J. Physiol. Reg., Integr. and Comp. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, N 9. – P. R681–R692. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00537.2013>
14. Schultz, H. D. Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure / H. D. Schultz, N. J. Marcus, R. del Rio. // *Exp. Physiol.* – 2015. – Vol. 100, N 2. – P. 124–129. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079517>
15. Backer, A. J. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects / A. J. Backer // *Pflügers Arch.* – 2014. – Vol. 466, N 6. – P. 1139–1150. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1491-5>

References

1. Kitamura A., Tsurugizawa T., Uematsu A., Torii K., Uneyama H. New therapeutic strategy for amino acid medicine: effects of dietary glutamate on gut and brain function. *Journal Pharmacology Science*, 2012, vol. 118, no. 2, pp. 138–144. <https://doi.org/10.1254/jphs.11r06fm>
2. Mazzoli R., Pessione E. The Neuroendocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Frontiers in Microbiology*, 2016, vol. 7, pp. 1934. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934>
3. Azev O. A., Burko V. E., Soltanov V. V. Program product “Inputwin” for registration and analysis of the electrophysiological data. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*, 2010, vol. 2, no. 4, pp. 152–155 (in Russian).
4. Fukuda K., Kanazawa H., Aizawa Y., Ardell J. L., Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circulation Research*, 2015, vol. 116, no. 12, pp. 2005–2019. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304679>
5. Japundžić-Žigon N., Šarenac O., Lozić M., Vasić M., Tasić T., Bajić D., Kanjuh V., Murphy D. Sudden death: Neurogenic causes, prediction, and prevention. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2018, vol. 25, no. 1, pp. 29–39. <https://doi.org/10.1177/2047487317736827>
6. Philbin K. E., Bateman R. J., Mendelowitz D. Clonidine, an alpha2-receptor agonist, diminishes GABAergic neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Research*, 2010, vol. 1347, pp. 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.001>
7. Shin E., Ko K. S., Rhee B. D., Han J., Kim N. Different effects of prolonged β -adrenergic stimulation on heart and cerebral artery. *Integrative Medicine Research*, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.10.002>
8. Garcia-Elias A., Benito B. Ion Channel Disorder and Sudden Cardiac Death. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 692. <https://doi.org/10.3390/ijms19030692>
9. Ashton J. L., Burton R. A. B., Bub G., Smaill B. H., Montgomery J. M. Synaptic Plasticity in Cardiac Innervation and Its Potential Role in Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, pp. 240. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00240>
10. Ishibashi H., Umezumi M., Jang I. S., Ito Y., Akaike N. Alpha1-adrenoreceptor-activated cation currents in neurones acutely isolated from rat cardiac parasympathetic ganglia. *Journal of Physiology*, 2003, vol. 548, no. 1, pp. 111–120. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2003.00111.x>
11. Soltanov V. V. Role of the gut microflora in the mechanisms for nervous regulation of autonomic functions. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 184–194 (in Russian).
12. Piper P. W. Yeast superoxide dismutase mutants reveal a pro-oxidant action of weak organic acid food preservatives. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, vol. 27, no. 11–12, pp. 1219–1227. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00147-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00147-1)
13. Guimaraes P. S., Huber D. A., Compagnole-Santos M. J., Schreihöfer A. M. Development of attenuated baroreflexes in obese Zucker rats coincides with impaired activation of nucleus tractus solitarius. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2014, vol. 306, no. 9, pp. R681–R692. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00537.2013>

14. Schultz H. D., Marcus N. J., del Rio R. Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure. *Experimental Physiology*, 2015, vol. 100, no. 2, pp. 124–129. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079517>

15. Backer A. J. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 2014, vol. 466, no. 6, pp. 1139–1150. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1491-5>

Информация об авторах

Солтанов Владимир Всеволодович – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: biblio@fizio.bas-net.by.

Комаровская Людмила Михайловна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: biblio@fizio.bas-net.by.

Information about the authors

Soltanov Vladimir Vsevolodovich – Corresponding Member, D. Sc. (Biology), Professor, Chief researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: biblio@fizio.bas-net.by.

Komarovskaya Ludmila Mikhailovna – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: biblio@fizio.bas-net.by.