

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-07

УДК: 616-092.9+616.899+616.441-008.64

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ НА КОГНІТИВНІ ПРОЦЕСИ У ЩУРІВ ІЗ ХАРЧОВОЮ ДЕПРИВАЦІЄЮ

Кушта А. О., Пермінов Д. О., Мельник А. В., Волощук Н. І., Таран І. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: dr\_anna9@ukr.net

Статтю отримано 06 березня 2023 р.; прийнято до друку 11 березня 2023 р.

**Анотація.** У 2022 році на тлі пандемії COVID-19 та загострення продовольчої кризи, унаслідок повномасштабного російського вторгнення в Україну, у світі частка населення, що голодує, зросла до 9,8% від загальної кількості світового населення. За даними літератури при голодуванні метаболічні та нейроендокринні порушення мають негативний вплив на когнітивні процеси та соціальну поведінку. Метою дослідження було експериментальне обґрунтування доцільності застосування аргініну глутамату для корекції когнітивних порушень у щурів із частковою харчовою депривацією. У роботі використані такі методи дослідження: моделювання харчової депривації згідно із запатентованою методикою, оцінка поведінкових реакцій та емоційного стану щурів за допомогою методики "Open field", вивчення функцій робочої пам'яті методом розпізнання нових об'єктів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням непараметричних методів аналізу (MANOVA-test) за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0. Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Часткова харчова депривація супроводжувалась зниженням маси тіла щурів (біля 30%,  $p < 0,05$ ), зростанням рівня тривожності, про що свідчить збільшення середніх показників ґрунтіну на 53,7% та середнього значення вертикальної активності майже втричі порівняно з групою контролю, зменшенням горизонтальної активності на 64,07%, що може бути наслідком зменшення дослідницької активності та зменшення цікавості до навколишнього середовища загалом. На протипау цьому в щурів, що отримували лікування аргініну глутаматом, показники тривожності майже не відрізнялись від контрольних значень протягом усього експерименту. При проведенні тесту розпізнання нових об'єктів в кінці лікування виявилось, що аргініну глутамат статистично значуще підвищував показник коефіцієнта дискримінації (КД), що свідчило про відновлення порушень непросторової пам'яті, яка була у щурів з експериментальною харчовою депривацією. Отримані дані є експериментальним підґрунтям для наступних клінічних досліджень можливості практичного застосування аргініну глутамату в комплексному лікуванні хворих за умов нутритивної недостатності.

**Ключові слова:** харчова депривація, щури, поведінкові реакції, аргініну глутамат, стресостійкість, когнітивні порушення, орієнтовно-дослідницька діяльність.

### Вступ

Унаслідок повномасштабного російського вторгнення в Україну у всьому світі відбувається загострення продовольчої кризи переважно через порушення експорту сільськогосподарського продовольства. До того ж, як свідчить світова статистика, починаючи з 2020 року на тлі пандемії COVID-19 кількість населення світу, що має проблеми з достатнім харчуванням, постійно збільшується. У 2022 році показник населення, яке голодує, становив 9,8% проти 8% у 2015-2019 рр. [3, 5]. У підсумку такі чинники складають екзогенні причини голодування. Ендогенні полягають в порушенні асиміляції поживних речовин, що корелює з дисфункцією печінки - головного регулятора метаболічних процесів [10].

Унаслідок збройних конфліктів в Україні починаючи з 2014 року як серед військових, так і серед мирних жителів зростає частота й тяжкість ушкоджень органів шлунково-кишкового тракту, особливо тонкої і товстої кишок та шлунка, що призводить до порушення як власне процесу харчування, так і засвоєння та асиміляції поживних речовин. Така тенденція обумовлена широким застосуванням високоенергетичної автоматичної стрілецької зброї, подальшим вдосконаленням бойових якостей снарядів, мін, гранат. Упродовж АТО/ООС частота ушкоджень окремих органів черевної порожнини при вогнепальних

пораненнях становила: шлунка - від 7,0% до 20,6%, дванадцятипалої кишки - від 0,4% до 20,6%, інших відділів тонкої кишки - від 21,1% до 42,1%, товстої кишки - від 2,7% до 8,2% [9].

До того ж, використання російськими військами фосфорних боеприпасів, зокрема у Попасній, Маріуполі та інших містах під час повномасштабного вторгнення в Україну [2], окрім масивних опіків чинить негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, потрапляючи в організм інгаляційно. Передусім фосфор викликає опікові ураження органів травлення, ротової порожнини. Адсорбуючись, фосфор спричиняє загальнотоксичний вплив на організм (слабкість, головний біль, гастралгія, блювання, діарея), до якого згодом додається токсичне ураження печінки [16].

Дані літератури свідчать, що голодування викликає підвищену потребу організму в енергетичних субстратах, що обумовлено стрес-реакцією, активацією нейроендокринної катаболічної системи і реакцією стрес-асоційованих і пов'язаних із цим відповідей імунної та інших систем організму. Відомо, що метаболічні порушення негативно впливають на когнітивну функцію та навіть можуть призвести до деменції [14].

Окрім цього, вплив голоду на індивідуальне пізнання та соціальну поведінку було розглянуто в психологічно-

му аспекті. Доведено, що голод спричиняє порушення загальної когнітивної функції, погіршує пізнання й ускладнює прийняття рішень. Інша література свідчить про те, що голод може змінити соціальне ставлення, знизити рівень морального судження та викликати агресивну поведінку [17].

Метою дослідження є експериментальне обґрунтування доцільності застосування аргініну глутамату для корекції когнітивних порушень у щурів із частковою харчовою депривацією.

### Матеріали та методи

Дослідження виконані на 45 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar з початковою масою  $220 \pm 5$  г, отриманих з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України". Умови утримання тварин відповідали загальноприйнятим стандартам (середня температура  $22^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , освітлення 12/12 день/ніч). Під час проведення досліджень були дотримані всі необхідні вимоги щодо гуманного поводження з експериментальними тваринами, які зазначено в "Європейській конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" (Страсбург, 1986). Після проходження карантину (10 днів) тварини були перенесені до наукової лабораторії кафедри фармакології для адаптації, а перед початком експерименту розділені на 3 групи по 15 тварин.

Харчова депривація у щурів відтворювалась відповідно до власної запатентованої методики [11], згідно з якою піддослідним тваринам було створено умови з частковим аліментарним голодуванням, коли вони споживали 25% їжі від встановленої норми. Експериментальні тварини отримували розраховану кількість спеціального комбікорму, збалансованого за основними нутрієнтами, вітамінами й мінералами, з доступом до води *ad libitum*. Щури знаходились по 2 тварини в клітці, яка була розділена навіпіл перетинкою, на дні була встановлена спеціальна решітка для запобігання поїдання тирси та випорожнень. Контроль маси тіла відбувався щоденно, на 7-му добу тварини втрачали від 18,5 до 23,7% маси тіла, що відповідало першому ступеню аліментарної дистрофії в людини.

Надалі всіх щурів розподілили на 3 групи: 1-ша група - контрольні тварини, які отримували харчування згідно з фізіологічними потребами; 2-га група - харчова депривація (ХД) без корекції; 3-тя група - тварини, які на тлі харчової депривації отримували аргініну глутамат ("Глутаргін", ТОВ Здоров'я, Україна, Харків), у дозі 100 мг/кг внутрішньо-оочеревно (в/оч). Доза препарату запозичена з літератури як еталонного гепатопротекторного засобу [6, 12].

Поведінкові реакції та емоційний стан щурів вивчали за допомогою методики "Open field" [7]. Щурів поміщали в спеціальну "стартову" зону квадратної коробки з прозорими стінками та поміченими квадратами на дні, у центрі яких знаходились отвори круглої форми розміром 2 см. Спостереження проводилось протягом трьох хвилин. Підраховували загальну кількість перетнутих квадратів (локомоція),

кількість стійок (піднімань на задні лапки) та заглядання в отвори (нірки), що є показниками орієнтовно-дослідницької активності тварин, оцінювали стресованість щурів та їхні емоційні реакції (кількість завмирань, вмивань (акти грумінгу), кількість дефекацій та уринацій [7].

Для вивчення функцій робочої пам'яті використовували метод розпізнання нових об'єктів [7]. У перший день щурів розміщували в зоні "відкритого поля" для адаптації. На другий день у протилежних ділянках арени на відстані 30 см розміщували 2 ідентичні предмети й реєстрували час контакту тварин з предметами (в секундах). Наступного дня тварину знову розміщували в арені, де в тих же локаціях розташовували як вже відомі, так і нові предмети: "Старий об'єкт" (СО) - предмет першого представлення, а другий предмет замінений на "Новий об'єкт" (НО). Для оцінки пам'ятного сліду визначали зміну часу контакту з предметами. Коефіцієнт дискримінації (KD) розраховували за формулою: сумарний час обстеження НО / (сумарний час обстеження НО + сумарний час обстеження СО)  $\times$  100 [13]. Статистичну обробку даних проводили непараметричними методами аналізу (MANOVA-test) з використанням програмного забезпечення Statistica 6.0. Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

У щурів контрольної групи (тварини, які знаходились на повноцінному харчовому раціоні) впродовж експерименту зареєстровано збільшення маси тіла в середньому на 16,2 % від вихідного рівня ( $p < 0,05$ ). У тварин групи модельної патології ("харчова депривація") середній показник маси тіла протягом перших 5 днів експерименту практично не змінювався, тоді як надалі почав вірогідно зменшуватись і на 21-шу добу дефіцит маси тіла складав близько 30% ( $p < 0,05$ ). Уведення аргініну глутамату протидіяло значній втраті маси тіла тварин експериментальної групи порівняно з ХД без корекції на перших термінах експерименту (1-10 доба), а починаючи з 17-ї доби ліковані тварини почали набирати масу, на 21-шу добу експерименту приріст маси тіла у тварин цієї групи лише на 3,5% відставав від показника вихідного рівня (рис. 1).

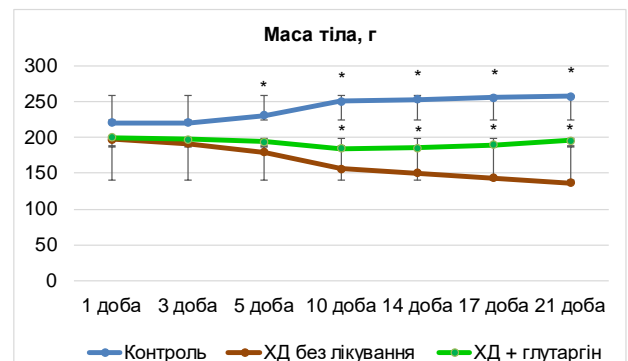


Рис. 1. Динаміка маси тіла щурів досліджуваних груп (М±m) (n=15).

Примітки: ХД - харчова депривація \* - достовірність відмінностей відносно групи "ХД без лікування" ( $p < 0,05$ ).

Оцінку стійкості до стресу та когнітивної функції проводили на моделях відкритого поля та дослідження нового об'єкту. Результати тесту відкритого поля представлені в таблиці 1.

З результатів видно, що на першу добу експерименту рівень тривожності в групі щурів з дефіцитом харчування значно збільшився, про що свідчить збільшення середніх показників грумінгу на 53,7% а середнє значення вертикальної активності майже втричі порівняно з групою контролю. Також при оцінці горизонтальної активності у щурів з депривацією цей показник зменшився на 64,07%, що може бути наслідком зменшення дослідницької активності та зменшення цікавості до навколишнього середовища загалом. Отримані дані свідчать про високий рівень тривоги піддослідних тварин [8], що може бути наслідком харчової депривації. На противагу цьому у щурів, що отримували лікування аргініну глутаматом, показники тривожності майже не відрізнялись від контрольних значень.

Під час повторного тестування у відкритому полі було виявлено, що протягом 21 доби експерименту рівень тривожності зріс, а спроможність переносити стрес знизилась ще більше. Так, показники грумінгу зросли на 95,6% відносно контролю, а стійок та дефекацій зменшились на 64,07 та 75,01% відносно контролю. У групах тварин, які отримували гепатопротектор, навіть на 21-шу добу експерименту показники стійкості до стресу не відрізнялись від контролю.

Проведення тесту розпізнання нових об'єктів в кінці лікування виявило, що аргініну глутамат статистично значуще підвищував КД, що свідчило про відновлення

порушень непросторової пам'яті, яка була у щурів з експериментальною харчовою депривацією. Порівняння середніх значень коефіцієнтів дискримінації в тесті "Розпізнання нових об'єктів" показало, що в щурів з нутритивним дефіцитом істотно порушена здатність диференціювати "новий" та "старий" об'єкти, тобто порушення непросторової пам'яті (табл. 2).

Так, КД у цій групі в 2,78 рази був нижчим за аналогічний показник в групі контролю. На 14-ту та 21-шу добу після початку лікування аргініну глутаматом спостерігалось зростання КД в усіх піддослідних щурів, в середньому в 1,6 рази, тоді як у щурів без лікування цей показник практично не змінився. На 21-шу добу після початку лікування КД у щурів з харчовою депривацією, лікованих гепатопротектором, співставлявся з аналогічним показником інтактних щурів і статистично значуще переважав КД у нелікованих щурів, де був на рівні 46%.

Висока дієвість аргініну глутамату, на наш погляд, є наслідком комплексного механізму дії цього лікарського засобу. Дані літератури свідчать, що голодування викликає підвищену потребу організму в енергетичних субстратах, що обумовлено стрес-реакцією, активацією нейроендокринної катаболічної системи й реакцією стрес-асоційованих і пов'язаних із цим відповідей імунної та інших систем організму [9]. Відомо, що метаболічні порушення і пов'язані з ними гіпоксичні та стресові стани викликають депресію, тривогу, це підвищує ризик нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, деменцію та інші захворювання, прискорює старіння та скорочує тривалість життя. Численні дослідження на тваринах і людях показали шкідливий

**Таблиця 1.** Дослідження поведінкових реакцій у тесті "відкрите поле" у щурів на тлі харчової депривації та лікування аргініну глутаматом (M±m).

Групи тварин (n=15)	Кількість перетнутих квадратів	Грумінг	Вертикальні стійки	Дефекація
3-тя доба дослідження				
Контроль	17,5 ±3,0	9,3 ±1,7	3,2±1,6	0,5±0,07
Харчова депривація	7,7±2,0*	14,3±2,1*	9,0±2,3*	0,7±0,07
Харчова депривація + Аргініну глутамат	15,2±1,5	7,2±2,6	4,8±1,2	0,3±0,04
21-ша доба дослідження				
Контроль	16,7±2,7	9,2 ±1,4	3,5±1,3	0,8±0,06
Харчова депривація	6,0±1,3*	18,0±2,7*	10,2±3,2*	0,2±0,03*
Харчова депривація + Аргініну глутамат	14,0±2,3&	7,7±1,1&	3,8±0,8&	0,7±0,07&

**Примітки:** \* - статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p < 0,05); & - статистично достовірна різниця порівняно з групою "харчова депривація" (p < 0,05).

**Таблиця 2.** Показники поведінкової активності на тлі харчової депривації та лікування аргініну глутаматом у тесті "Розпізнання нових об'єктів" (M ± m, n = 15).

	1-ша доба		КД %	14-та доба		КД %	21 доба		КД %
	"НО", с	"СО", с		"НО", с	"СО", с		"НО", с	"СО", с	
Контроль	15,2±3,13	5,42±2,41	78*	16,5±3,71	6,11±2,51	73*	17,4±3,62	6,33±2,73	73*
ХД без лікування	4,21±3,26	10,8±2,91	28	4,91±2,82	11,5±3,13	30	10,6±2,34	12,4±3,62	46
ХД +аргініну глутамат	4,57±2,12	9,54±2,91	32	7,82±2,43	9,42±3,14	45	13,5±2,41	6,13±2,33	69*

**Примітка.** \* - достовірність відмінностей відносно групи "ХД без лікування" (p < 0,05).

вплив гіпоксії і стресу на мозок, поведінку та когнітивні функції [10, 15]. Посилена утилізація субстратів білкового синтезу, яку можна спостерігати за умов харчової депривації, забезпечує розуміння ролі деяких амінокислот, наприклад, глутаміну та аргініну, роблячи їх умовно-незамінними. Такими умовно незамінними називають амінокислоти, які синтезуються в організмі, коли їх дефіцит в організмі розвивається досить легко і стає важливою ланкою патогенезу за деяких захворювань та патологічних станів.

Зокрема, аргінін - одна з 20 основних природних амінокислот, функціонально класифікується як напівнезамінна для дорослих людей і відіграє важливу роль в організмі, включаючи імунну відповідь, загоєння ран, вивільнення гормону росту і проліферації клітин. Додаткове включення аргініну в харчовий раціон пригнічує окислювальний стрес і запальні реакції. Після прийому всередину, аргінін розщеплюється аргіназою, яка перетворює аргінін на сечовину, орнітин, пролін, поліаміни, глутамат і глутамін. Важливим аспектом його дії на організм є утворення нітроген монооксиду за допомогою NO-синтази. Саме нітроген монооксид є попередником сигнальних молекул, бере участь у багатьох фізіологічних функціях, включаючи вазодилатацію кровоносних судин, синаптичну пластичність, навчання та обробку пам'ятного сліду, а також модуляцію функції нейронів під час стресу та тривоги [15].

Глутамін - незамінна амінокислота, яка може синтезуватися організмом. Він виконує численні функції, зокрема бере участь в регуляції імунного гомеостазу, кислотно-лужному балансі, транспортуванні аміаку, є донором вуглецевого скелета для глюконеогенезу, синтезі нуклеотидів, індукції генної експресії широкого спектру білків і синтезі нейромедіаторів, зокрема глутамату і гамма аміномасляної кислоти (ГАМК). Деякі тканини можуть синтезувати й використовувати глутамін, тоді як інші, наприклад, мозок і нирки, не можуть синтезувати глутамін через відсутність ферменту глутамінсинтетази. За даними літератури, порушення глутаматергічної нейротрансмісії в ЦНС є однією з основних причин емоційних і когнітивних розладів. Оскільки глутамат є найважливішим збуджувальним нейромедіатором, а глутамін є його попередником, вивільнення глутаміну та позаклітинні рівні обох сполук значною мірою забезпечують оптимальну нейротрансмісію та нормальну функцію мозку. Є дані, які демонструють, що знижена активність глутамінсинтетази під час синаптогенезу приводить до погіршення просторової пам'яті у дорослих мишей і до зниження синаптогенезу та глутаматергічної нейротрансмісії в гіпокампі [1]. Тому за умов нутритивної недостатності виснаження ендогенних резервів глутаміну, інгібування синтезу й метаболізму глутаміну та глутамату, їхнє вивільнення, кліренсу, метаболізму та/або їхніх рецепторів може спричинити порушення глутаматергічної сигналізації та когнітивну дисфункцію.

Отже, стає зрозумілим, що застосування глутаміну

та аргініну не тільки усуває вторинний імунodefіцит, знижує втрату маси скелетними м'язами, пришвидшує реабілітацію пацієнтів після операцій, травм, вимушеного голодування тощо, але й водночас сприяє нормальному функціонуванню ЦНС, усуває когнітивні розлади за умов нутритивного дисбалансу.

Як додаткове джерело умовно-незамінних амінокислот можна запропонувати гепатопротектори. Фармацевтичний ринок гепатопротекторів досить різноманітний. Особливу роль у терапії серед вітчизняних препаратів займає аргініну глутамат (глутаргін). Глутаргін - лікарський препарат, що містить 2 діючих речовини - глутамінову кислоту і L-аргінін, які мають виражені гепатопротекторні властивості. Ключова частина печінки в білковому та пуриновому обміні добре відома, а визначення впливу гепатопротекторів на білковий обмін (анаболічний ефект) є складовою загального аналізу гепатопротекторної активності препаратів [6].

У біохімічних механізмах захисної дії L-аргініну за умов голодувального стресу та вторинної гіпоксії є його виразна антиоксидантна дія. Механізм пригнічення окисного пошкодження тканин охоплює зменшення експресії кількох ранніх генів, зокрема Nr4a1, Arc і Cugb1, кількість яких зростає в гіпокампі стресованих мишей. Асоційований із реакцією на стрес надниркових залоз і надмірною ексайтотоксичністю нейронів Nr4a1 є потужним активатором апоптозу, індукує загибель нервових клітин. Крім того, Nr4a1, активований у відповідь на окислювальний стрес, переміщується з ядра клітини до мітохондрій і викликає їхнє пошкодження та загибель клітин. Arc також відіграє вирішальну роль у нейрональній ексайтотоксичності, опосередкованої передачею сигналів через глутаматний рецептор. Індукція Cugb1 асоціювалась із загибеллю нейронів, а підвищення рівня Cugb1, як виявилось, пов'язане з окислювальним стресом. Дані літератури свідчать про те, що споживання аргініну сприяє підвищенню його вмісту в мозку, пригнічує викликане стресом підвищення Nr4a1, Arc і Cugb1 у гіпокампі, а також про те, що пригнічення цих генів може бути залучено до запобігання загибелі нейронних клітин через регуляцію надмірної нейрональної ексайтотоксичності та мітохондріального пошкодження через зменшення процесів окисного пошкодження в мозку [15].

Загальноновизнано, що рівні нітроген монооксиду та супероксид-радикалу пов'язані з когнітивними порушеннями та впливом на пластичність нейронів в експериментальних умовах і клінічних випадках. Нові дані свідчать про те, що нормальна глутаматергічна активність і синаптичні зв'язки необхідні для нормальної когнітивної функції [1]. Глутамін є найбільш поширеною амінокислотою в ЦНС та попередником збуджувального нейромедіатора глутамату, де за нормальних умов він синтезується через цикл Кребса. Однак глутамін стає незамінним в органах, ослаблених стресом, хірургічним втручанням або травмою, і тому його також можна кла-

сифікувати як "умовно незамінну" амінокислоту. Дефіцит глутаміну або глутатіону підвищує рівень реакційноздатних форм кисню. Когнітивна підтримувальна функція глутаміну, як свідчать отримані нами результати та дані літератури, може бути результатом інгібування продукції активних форм кисню та нітрогену і подальшого пошкодження нейронів, а також його захисного впливу на передачу сигналів глутаматергічних нейронів.

Ще одним важливим аспектом позитивного впливу аргініну глутамату є його здатність зменшувати нейроінфламаторні процеси в головному мозку тварин за певних умов експерименту. Харчова депривація супроводжується стресом та гіпоксією головного мозку, за такої умови виникає багато метаболічних і системних змін, які спрямовані на відновлення гомеостазу, ініціюючи каскад гострих реакцій. Цитокини, зокрема IL-1 і TNF- $\alpha$ , стимулюють вироблення печінкою С-реактивного білка (СРБ), який вважають основним білком гострої фази під час запальних реакцій. Підвищений рівень СРБ пов'язаний з погіршенням нейрокогнітивних функцій і настрою. Гіпоксія може спричинити транслокацію NF- $\kappa$ B до ядра в мононуклеарних клітинах крові, ця транслокація може відбуватися через стимули, а саме: нейромедіатори (глутамат) і збільшення прозапальних цитокинів (IL-1 і TNF- $\alpha$ ). Вони ініціюють початок нейродегенеративних процесів, пов'язаних із погіршенням пам'яті та навчання. Згідно з даними літератури, які оцінювали вплив глутаміну на вивільнення цитокинів, пошкодження органів і виживання за умов експериментального септичного шоку, спричиненого ендотоксинами, разова доза глутаміну (0,75 г/кг) значно послаблювала вивільнення TNF- $\alpha$  протягом 2 годин та IL-1- $\beta$  протягом 4 годин. Це вказує на те, що глутамін може послаблювати

вивільнення прозапальних цитокинів і захищати тканини мозку від пошкодження [4].

Отримані дані доказово свідчать, що застосування гепатопротекторів зменшує накопичення продуктів азотистого обміну, певною мірою протидіє дефіциту білків та вуглеводів, позитивно відображається на когнітивних функціях, порушених за вимушеного голодування, зменшує стресованість тварин. Вибір аргініну глутамату ґрунтується на його здатності відігравати роль донатора глутаміну та аргініну, усувати інтоксикацію, покращувати азотистий обмін, який страждає під час голодування від розпаду м'язової тканини. Аргінін, як відомо, є джерелом для утворення нітроген монооксиду (NO), що покращує мікроциркуляцію та доставку поживних речовин. Глутамін може послабити порушення нейротрансмісії, оскільки відіграє у мозку роль попередника нейромедіаторних амінокислот: збудливих амінокислот глутамату і аспартату, інгібуючої амінокислоти ГАМК, має антиоксидантну та протизапальну дію.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Нутритивний дефіцит у тварин викликає пригнічену стресостійкість та когнітивних процесів в організмі щурів.

2. Застосування аргініну глутамату на тлі харчової депривації супроводжується частковою нормалізацією поведінкових та когнітивно-мнестичних реакцій щурів.

Отримані дані є експериментальним підґрунтям для наступних клінічних досліджень можливості практичного застосування аргініну глутамату в комплексному лікуванні хворих за умов нутритивної недостатності.

### Список посилань - References

- [1] Baek, J. H., Jung, S., Son, H., Kang, J. S., & Kim, H. J. (2020). Glutamine Supplementation Prevents Chronic Stress-Induced Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*, 12(4), 910. doi: 10.3390/nu12040910
- [2] Berkhead, S. (Monday, May 16, 2022). Azovstal steel plant defenders 'hit with phosphorus bombs'. *J The Times* [Internet]. URL: [www.thetimes.co.uk/article/azovstal-steel-plant-defenders-hit-with-phosphorus-bombs-pw1xl0t0k](http://www.thetimes.co.uk/article/azovstal-steel-plant-defenders-hit-with-phosphorus-bombs-pw1xl0t0k)
- [3] Braun, P. (2022). How The Russia-Ukraine War Has Compounded The Global Food Crisis. *J Forbes* [Internet]. URL: <https://www.forbes.com/sites/phillipbraun/2022/03/31/how-the-russia-ukraine-war-has-compounded-the-global-food-crisis/?sh=3efc26134ae2>
- [4] Dos Santos Quaresma, M. V. L., Souza, W. Y. G., Lemos, V. A., Caris, A. V., & Thomatieli-Santos, R. V. (2020). The Possible Importance of Glutamine Supplementation to Mood and Cognition in Hypoxia from High Altitude. *Nutrients*, 12(12), 3627. doi: 10.3390/nu12123627
- [5] FAO, IFAD, UNICEF, WFP & WHO (2022). Repurposing food and agricultural policies to make healthy diets more affordable. *J The State of Food Security and Nutrition in the World 2022* [Internet]. <https://doi.org/10.4060/cc0639en>
- [6] Gozhenko, A. I., & Trusova, M. V. (2006). Вплив аргініну глутамату на діяльність нирок білих щурів за умов тривалого введення іфосфаміду [The effect of arginine glutamate on the activity of the kidneys of white rats under the conditions of long-term administration of ifosfamide]. *Одеський медичний журнал - Odessa medical journal*, 2(94), 9-12.
- [7] Grib, V. A., & Gerasimchuk, M. R. (2017). Оцінка когнітивних функцій у щурів при експериментальному гіпотиреозі [Cognitive functions assessment in rats with experimental hypothyroidism]. *Актуальні проблеми транспортної медицини - Actual Problems of Transport Medicine*, 2(48), 110-113.
- [8] Kaluev, A. V. (1998). *Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) [Stress, anxiety and behavior (actual problems of modeling anxious behavior in animals)]*. Київ: Енигма - Kyiv: Enigma.
- [9] Kashtalyan, M. A., Gerasimenko, O. S., Tertyshnyi, S. V., & Enin, R. V. (2017). Новые направления в лечении огнестрельных ран [New trends in gunshot wounds treatment]. *Харківська хірургічна школа - Kharkiv surgery school*, 1(82), 112-115.
- [10] Khoroshinina, L. P., & Churilov, L. P. (2018). Метаболические и патофизиологические нарушения при длительном голодании человека [Metabolic and pathophysiological disorders during prolonged starvation in humans]. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. Ситуациях - Med.-biol. and social psychology. prob. safety in emergency*

- situations, 2, 109-116.
- [11] Kushta, A. O., Shuvalov, C. M., & Taran, I. V. (2021). Патент України №147539 У. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця. [Patent of Ukraine No. 147539 U. Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov, Vinnytsia].
- [12] Lazarenko, I. A., Derkach, E. A., & Melnikova, N. M. (2012). Вплив аргініну глутамату на пул вільних амінокислот крові щурів за отруєння різними дисперсними формами свинцю [Effect of glutargin on the pool of free aminoacids in the rat blood, poisoned by different lead dispersed forms]. *Український журнал з проблем медицини праці - Ukrainian journal on problems of occupational medicine*, 2(30), 61-65.
- [13] Le, W., Sayana, P., & Jankovic, J. (2014). Animal models of Parkinson's disease: a gateway to therapeutics? *J Neurotherapeutics*, 11(1), 92-110. doi: 10.1007/s13311-013-0234-1
- [14] Ostroumova, O. D., Surkova, E. V., & Shikh, E. V. (2018). Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов [Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, influence of antidiabetic drugs]. *Сахарный диабет - Diabetus mellitus*, 21(4), 307-318.
- [15] Pervin, M., Unno, K., Konishi, T., & Nakamura, Y. (2021). L-Arginine Exerts Excellent Anti-Stress Effects on Stress-Induced Shortened Lifespan, Cognitive Decline and Depression. *Int J Mol Sci.*, 22(2), 508. doi: 10.3390/ijms22020508
- [16] Pisarev, S. A., Gaidabuka, V. E., & Sakun, O. V. (2016). *Радіаційний, хімічний, біологічний захист [Radiation, chemical, biological protection]*. Харків: Факультет військової підготовки Національного технічного університету "Харківський політехнічний інститут".
- [17] Xie, J., Xie, C., & Yang, W. (2020). The effect of hunger on cognition and social behavior and its mechanism. *J Advances in Psychological Science*, 28(1), 141-149. doi: 10.3724/SP.J.1042.2020.00141
- 

#### STUDY OF THE EFFECT OF ARGININE GLUTAMATE ON COGNITIVE PROCESSES IN FOOD-DEPRIVED RATS

**Kushta A. A., Perminov D. O., Melnyk A. V., Voloshchuk N. I., Taran I. V.**

**Annotation.** In 2022, due to the COVID-19 pandemic and the aggravation of the food crisis, as a result of the full-scale Russian invasion of Ukraine, the share of the world's starving population has increased to 9.8% of the world's population. According to the literature, metabolic and neuroendocrine disorders during starvation have a negative impact on cognitive processes and social behavior. The aim of the study was to justify experimentally the feasibility of using glutargin for the correction of cognitive disorders in rats with partial food deprivation. The work includes such research methods as modeling of food deprivation according to the patented method, assessment of behavioral reactions and emotional state of rats using the "Open field" method, and study of working memory functions by the method of recognizing new objects. Statistical processing of the obtained results was carried out using non-parametric methods of analysis (MANOVA-test) using Statistica 6.0 software. Differences at  $p < 0.05$  were considered significant. Partial food deprivation led to a decrease in the body weight of rats (about 30%,  $p < 0.05$ ), and an increase in the level of anxiety, which is evidenced by an increase in the average indicators of grooming by 53.7% and the average value of vertical activity by almost three times compared to the control group, a decrease in horizontal activity by 64.07%, which may be the result of a decrease in research activity and a decrease in interest to the environment. In contrast, in rats treated with glutargin, scores of anxiety were almost constant throughout the experiment. The test of recognition of new objects conducted at the end of the treatment shows that glutargin statistically significantly increased the coefficient of discrimination (CD), which indicated the restoration of nonspatial memory disorders that occurred in rats with experimental food deprivation. The obtained results are an experimental basis for further clinical studies devoted to the possibility of the practical use of glutargin in the complex treatment of patients with nutritional deficiency.

**Keywords:** food deprivation, rats, behavioral reactions, arginine glutamate, stress resistance, cognitive disorders, tentative research activity.

---