DOI 10.31718/2077-1096.21.4.178

УДК 613.295:(604.4:663.051):613.9+614.9)

Кінаш О.В., Чуприна О.Б., Донець І.М., Григоренко А.С., Жага О.М.

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ НА ОРГАНИ ТА СИСТЕМИ

Полтавський державний медичний університет

Сучасна людина призвичаїлася до вживання «фастфуду». Специфіка такої їжі вимагає застосування харчових добавок, найпоширеніша з них — глутамат натрію. Ряд авторів описують функціональні зміни в роботі та структурі органів нервової, травної, імунної, дихальної та статевих систем. Отже, мета дослідження - з'ясувати механізм дії глутамату натрію на органи та системи. Існують припущення, що глутамат натрію опосередковує явища апоптозу нервових клітин та діє як потужний нейротоксин, оскільки при вживанні глутамату натрію щурами виникали передумови для розвитку епілепсії, порушення емоційних та адаптивних реакцій, гіпералгезії. Глутамат натрію індукував виражені гістологічні зміни в органах шлунково-кишкового тракту, аж до прояву гострого панкреатиту. Деструктивно впливав глутамат натрію на імунну систему. Спостерігалось збільшення кількості лімфоцитів, які руйнуються апоптозом, звуження судинних просвітів селезінки, розширення просвіту вен та кровонаповнення в лімфатичних вузлах. Вплив на органи дихання залишається неоднозначним. За споживання глутамату натрію у тварин відмічали ателектаз та емфізему легень, фіброз, набряк та крововиливи аж до бурої індурації. Негативний вплив глутамату натрію потенціювало тютюнопаління, що у поєднанні з вживанням глутамату натрію викликало активізацію пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків. Глутамат натрію викликав у піддослідних щурів порушення статевої функції, що вірогідно також пов'язане із ураженнями гіпоталамусу, окиснювальним стресом і гормональними механізмами впливу. Отже, глутамат натрію чинить системний вплив на організм людей та тварин. Харчова добавка має комплексний механізм дії, який умовно можна розділити на опосередкований та прямий. Перший негативно впливає на роботу органів-мішеней гормонів гіпоталамусу, відбувається ураження вегетативної нервової системи. Другий сприяє виникненню гіпоксії та фіброзу у органах, порушення функцій гістогематичних бар'єрів та крововиливи.

Ключові слова: глутамат натрію, харчові добавки, мононатрієва сіль глютамінової кислоти, E 621, natrii glutamas.

Вступ

Стиль життя та смакові уподобання сучасної людини суттєво змінилися в останні десятиліття. Через шалений ритм життя значної популярності набули ресторани типу «фастфуд» та напівфабрикати швидкого приготування [1]. Специфіка такої їжі вимагає від виробників харчової промисловості застосування специфічних компонентів – харчових добавок. На даний час однією із найбільш вживаних у продуктах харчування смакових добавок є глутамат натрію. Шкідливий вплив цієї речовини на організм людини та тварин становить потенційний інтерес для науковців. Так, значна кількість сучасних публікацій спрямована на пошук антиоксидантів, які елімінують один із механізмів впливу ГН на організм - оксидативний стрес [2, 3, 4]. В той же час, деякі автори розглядають дозоване споживання ГН як засіб корекції споживання натрію хлориду для профілактики гіпертонічної хвороби та інших серцево-судинних захворювань [5].

Ряд дослідників описують функціональні зміни в роботі серця та структурні зміни в органах лабораторних тварин при вживанні ГН. Так, Eweka A. et al. реєстрували морфологічні зміни серцевої тканини та порушення серцевого ритму при споживанні щурами ГН в дозі 0.04 мг/кг та 0.08 мг/кг [6]. Автори Liu Y. et al також повідомляють про зміни серцевого ритму у щурів при споживанні ГН в дозі 0,5-1,5 г/кг маси тіла тварини. При внутрішньовенному введенні щурам ГН в дозі 1,5 г/кг реєстрували інфаркт міокарду [7].

Короткочасне споживання щурами ГН разом з питною водою індукувало зміну реакції сечі в лужний бік та появу специфічних метаболітів у сечі піддослідних тварин [8]. Окрім того, ГН в дозі 5 г/кг чинив вплив на активність гладких м'язів детрузора сечового міхура самців щурів з подальшим впливом на функції зберігання сечі та сечовипускання. Найбільш ймовірними причинами таких проявів були запальні процеси та окислювальний стрес. Дані процеси призводили до експресії генів, що кодують фактор росту нервів (NGF) та білок Sx43, що і зумовлювало порушення чутливості сечового міхура до електричних імпульсів [9].

Окремо слід згадати про здатність харчової добавки чинити деструктивну дію на генетичний апарат клітин. Так, Malik S.S. et al. повідомляють про генотоксичні властивості глутамату натрію. Вірогідно, що даний ефект був зумовлений оксидативним стресом [10, 11].

У нейронах під впливом ГН реєструвалася активація перекисного окиснення ліпідів з одночасним зниженням рівня антиоксидантів, підвищенням рівня холінестерази в тканинах мозку та сироватці крові [12, 13]. Такі дані узгоджуються з повідомленнями про негативний вплив ГН на окисно-відновні процеси в нервовій тканині та міокарді [7]. Метаболічні порушення та інші системні наслідки можна пояснити нейротоксичним впливом ГН на центральну нейроендокринну систему [14]. Встановлено, що пероральне введення ГН не лише індукує оксидативний стрес, але і зумовлює накопичення бета-амілоїдного білку в організмі [15]. Існує припущення, що ГН

опосередковує явища апоптозу нервових клітин шляхом активізації нейродегенеративних механізмів. Цілком імовірно, що ГН діє як потужний нейротоксин, впливаючи на хімічний склад гіпокампу та активуючи таким чином складні нейродегенеративні механізми [16]. Було встановлено, що у щурів, які отримували ГН щоденно в дозі 3 г/кг в корі мозочку утворювалися вогнища дегенерації [17]. Bin-Bin Zhao et al. використовували глутамат натрію для відтворення тривожно-депресивних розладів поведінки у білих щурів. Вірогідно, механізм розвитку депресивного стану у лабораторних тварин полягав у порушеннях функції серотонінергічної системи. [18]. Додавання ГН у питну воду викликало підвищення збудливості ЦНС у молодих щурів, що є передумовою для розвитку епілепсії [19]. При споживанні комплексу харчових добавок, до якого входить ГН в дозі 20 мг/кг, у щурів було виявлено зміни поведінки, а саме – порушення емоційних та адаптивних реакцій, зниження активності [20]. При оральному застосуванні ГН білим мишам в дозах 80, 160 та 320 мг/кг протягом 21 дня у тварин відзначали зміни поведінки, ступінь вираженості яких залежала від дози ГН. В подальшому в тканинах мозку виявляли підвищення рівня глутаміну [21]. Встановлено, що споживання щурами ГН в дозі 300 мг/кг протягом 21 дня зумовлювало зниження больового порогу – гіпералгезію. Автори пов'язують таке явище із значним підвищенням рівня оксиду азоту (NO) в тканинах мозку [22]. Введення ГН щурам підшкірно в дозі 2 г/кг та 4 г/кг маси тіла протягом 3 днів поспіль викликало морфологічні зміни в астроцитах сірої речовини головного мозку. Зокрема, в міжклітинному просторі реєстрували збільшення кількості білку S100 β , вірогідно, внаслідок загибелі гліальних клітин [23].

Встановлено, що ГН індукував виражені зміни в органах травної системи. Експериментальне згодовування ГН щурам протягом 1-9 місяців у дозі 2 мг/г маси тіла викликало характерні гістологічні зміни у підшлунковій залозі, що характеризувалися зменшенням кількості β -клітин, крововиливами та ознаками фіброзу [24]. Це узгоджується із даними Лещенко І.В. зі співав., які описують патологічні зміни у підшлунковій залозі щурів при згодовуванні їм 15 та 30 мг/кг ГН протягом 10, 20 та 30 діб. Ступінь ураження органу був прямо пропорційним дозі та тривалості експерименту. У підшлунковій залозі виявляли фіброз, клітинну інфільтрацію, дистрофію, некроз ендокринних та екзокринних клітин, порушення мікроциркуляції та набряки. Отримані результати вказували на розвиток гострого панкреатиту у щурів дослідної групи [25]. Також описано гіпертрофію панкреатичних острівців підшлункової залози при експериментальному відтворенні ожиріння за допомогою ГН у мишей [26]. Boutry C. et al. проводили дослідження впливу ГН із залученням добровольців – здорових чоловіків та жінок віком від 30 до 50 років з індексом маси ті-

ла 23-28 кг/м². Ці люди перебували на збалансованій дієті та приймали ГН в дозі 2 г протягом 7 днів. У осіб, які приймали ГН, об'єм антрального відділу шлунка після прийому їжі був достовірно більшим, ніж в контрольній групі. Припускається, що даний результат пов'язано із підвищенням шлункової секреції, в той час як швидкість спорожнення шлунку лишалася без змін [27]. Подібний результат отримали Bauchart-Thevret C. et al. після експериментального згодовування ГН недоношеним порослятам. Повідомляється про уповільнення моторики шлунку поросят внаслідок підвищення концентрації циркулюючого глюкагоноподібного пептиду-2 (GLP-2) в крові. Відомо, що синтезується GLP-2 з проглюкагону в ендокринних L-клітинах епітелію тонкої кишки. Однак, підвищення рівня глюкагоноподібного пептиду-2 в даному випадку не було пов'язане із збільшенням кількості L-клітин внаслідок проліферативних процесів у епітелії [28]. Рецептори до GLP-2 наявні у стовбурі мозку, гіпокампі та гіпоталамусі [29]. Вищенаведене дозволяє зробити припущення, що збільшення кількості GLP-2 було зумовлено токсичним впливом ГН на центральну нервову та нейроендокринну систему, зокрема, на ділянки гіпоталамусу та гіпокампу. Єрошенко Г.А. зі співав. відмічають, що у щурів після отримання комплексу харчових добавок, до складу яких входив ГН, реєстрували зміни діаметру судин МЦР слизової оболонки дванадцятипалої кишки та її підслизової основи, розвиток запальних процесів та набряк. Внаслідок цього запускався ланцюг патологічних реакцій у вигляді гіпоксії та розвитку дистрофічних процесів слизової оболонки кишки [30]. Також при застосуванні комплексу харчових добавок (Понсо 4R, нітрит натрію та ГН) в динаміці було зареєстровано послідовні зміни морфометричних показників стінки дванадцятипалої кишки, що відповідали реактивним змінам внаслідок дії ушкоджуючого фактору з подальшим неповним відновленням структур кишки [31]. Nakadate K. et al. при моделюванні ожиріння у мишей за допомогою застосування ГН встановлено виражені зміни в тонкому кишечнику. Так, було зареєстровано численні розриви між епітеліальними клітинами тонкої кишки, порушення десмосомних та щільних міжклітинних контактів. В стінці тонкого кишечника виявляли клітинну інфільтрацію, характерною була велика кількість макрофагів. В крові мишей було виявлено високий рівень маркерів запалення, фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета. Автори припускають, що саме ушкодження адгезійних структур між ентероцитами викликало порушення бар'єрних функцій кишечника та призводило до підвищення проникності стінки кишки безпосередньо до кровоносних судин. Як наслідок, розвивалося системне запалення, що характеризувалося інфільтрацією макрофагами [32]. Це узгоджується із даними Pongking et al. (2020), які здійснювали додавання ГН в кіль-

кості 20 мг/мл до питної води хом'ячків в якості монодієти та у поєднанні з високим вмістом жиру та фруктози в раціоні протягом 8 місяців. Було зареєстровано родові та видові зміни в мікробіоті кишківника тварин у порівнянні з контролем. Автори припускають, що дисбіоз вплинув на порушення бар'єрної функції кишечника та всмоктування ряду уремичних токсинів, таких як ТМАО, індоксил сульфат та р-крезолсульфат [33]. При введенні ГН мишам внутрішньошкірно в дозі 2 мг/кг було встановлено достовірне збільшення довжини ворсин тонкого кишечника з одночасним їх потоншенням. В ентероцитах мишей дослідної групи реєстрували слабкий розвиток гранулярної ендоплазматичної сітки у порівнянні з контрольною групою. Так, довжина грЕПС була меншою на 60%, а щільність – на 45% у порівнянні з контролем. На противагу цьому, в ентероцитах мишей дослідної групи надзвичайно розвиненим був апарат Гольджі, який займав простір біля ядра та базальну частину клітини. Автори небезпідставно вважають, що дисфункція епітелію тонкої кишки при вживанні ГН є причиною низки патологічних процесів. Відбувалося порушення синтезу білка та послаблення захисних механізмів, які запобігають проникненню патогенних мікробів в організм. Дані механізми можуть брати участь у патогенезі процесів, пов'язаних із хронічним ожирінням, починаючи з дитинства [34]. В той же час, Amagase et al. повідомляють, що ГН мав протективну дію щодо слизової оболонки тонкого кишечника щурів при експериментальному вживанні НПВС, сприяв загоєнню уражень слизової оболонки та ангиогенезу [35].

Гарапко Т.В. доведено, що ГН в дозі 0,07 г/кг маси тіла щура протягом 6 місяців деструктивно вплинув на ультрамікроскопічну будову селезінки та лімфатичних вузлів [36, 37]. Слід відмітити, що дані авторки узгоджуються одразу із кількома вищезгаданими працями іноземних та українських дослідників. Так, в паренхімі селезінки та лімфатичних вузлів збільшувалася кількість лімфоцитів, які руйнуються апоптозом. Це співпадає із наведеними вище даними Eid R.A. et al, Dief A. et al. та El-Meghawry et al., які повідомляють про здатність ГН опосередковувати апоптоз, зокрема - нейронів та гепатоцитів [16, 38, 39]. Також повідомляється, що змінена ГЕС у плазмоцитах та дендритних клітинах селезінки мала вигляд коротких, деформованих та розширених канальців [36]. Подібні зміни ГЕС у ентероцитах тонкої кишки мишей за впливу ГН описано в роботі Nakadate et al. [34]. Окрім того, в судинах селезінки, що належать до ланки МЦР, було зареєстровано набряк ядер ендотеліоцитів та базальної мембрани, що призводило до звуження просвіту капілярів. В лімфатичних вузлах щурів також виявляли зміни судин МЦР у вигляді потовщення базальної мембрани, деформації ядер, появи інвагінацій цитолем на люменальній поверхні ендотеліоцитів, розширення просві-

ту вен та кровонаповнення [37]. Yeroshenko G. et al. аналогічно повідомляють про зміни просвіту та набряк базальної мембрани судин МЦР стінки дванадцятипалої кишки у щурів, які отримували комплекс харчових добавок [30].

Неоднозначним є вплив ГН на органи дихання. Так, триває дискусія щодо зв'язку розвитку астми у людини та вживання ГН [40, 41]. За даними Ярової Е.А., пероральний прийом ГН в дозі 30 мг/кг на терміні 1, 30 та 60 діб спричиняє виражені морфологічні зміни в легенях щурів. Автор повідомляє про дрібні крововиливи в епітеліальному шарі, проліферацію епітеліальних клітин, набряк та лімфоїдну інфільтрацію підслизового шару бронхів. В легенях описано помірну геморагічну інфільтрацію міжальвеолярних перетинок, набряк та гіперемію судин. На більш пізніх термінах експерименту було зареєстровано появу ателектазованих та емфізематозних ділянок, периваскулярний фіброз, набряк, крововиливи у міжальвеолярних перетинках та інфільтрацію геморагічним ексудатом – аж до розвитку бурої індурації легень [42].

В дослідях на щурах показано, що при поєднанні пасивного тютюнопаління і споживання ГН відбувалася ативізація пероксидного окиснення ліпідів у тканинах легень та в крові, а також достовірно підвищувалася окиснювальна модифікація білків внаслідок порушення фізіологічної рівноваги між антиоксидантною та прооксидантною системами організму [43, 44].

ГН широко використовують для моделювання токсичних уражень чоловічої та жіночої репродуктивної системи з метою пошуку нових протективних засобів [45,46,47,48]. Застосування ГН викликало у піддослідних щурів-самців зниження маси тестикул та зменшення кількості спермій. Гістологічно було встановлено апоптоз епітеліоцитів сім'яних канальців, дегенеративні процеси в епітелії сім'яних канальців та клітинах Лейдига, пригнічення сперматогенезу з одночасним ураженням тканин придатку сім'яника. В сироватці крові щурів спостерігалось зниження концентрації тестостерону та ЛТГ, що вірогідно також пов'язане із ураженнями гіпоталамусу [45, 49, 50]. Вочевидь, існує декілька механізмів ураження чоловічої статевий системи за впливу ГН, в тому числі окислювальний стрес та гормональна дисфункція [51].

Ouyebode T.O. et al. вводили ГН інтраперитонеально в кількості 200 мг/кг протягом 14 днів для моделювання гіперплазії матки у самок щурів. У сироватці крові тварин достовірно було підвищено рівень прогестерону та естрогену (естрадіолу). Автор пов'язує ріст концентрації статевих гормонів із підвищенням рівню холестеролу, оскільки холестерол є прекурсором стероїдних гормонів. В свою чергу, дисбаланс прогестерону та естрадіолу в організмі піддослідних тварин зумовив збільшення кількості фіброblastів в міометрії та утворення великої кількості дезорганізованого колагену. Останнє є прямою

ознакою розвитку фіброзу [52]. Abbasi S. et al. використовували дієту з ГН в дозі 0,08 мг/кг протягом 4 тижнів для експериментального відтворення уражень фаллопієвих труб. У дослідних тварин реєстрували достовірне зменшення діаметру маткових труб, вакуолізацію цитоплазми епітеліоцитів яйцепроводу та наявність еритроцитів у просвіті труб. Утворення вакуолей в цитоплазмі епітеліальних клітин автори обґрунтовано пояснюють розщепленням білків протеасомними комплексами під впливом оксидативного стресу. Наявність еритроцитів у просвіті труб розглядаються як наслідок збільшення проникності судин та порушення функцій ендотеліальних клітин [53].

Висновки

1. Більшість літературних джерел надають інформацію щодо системного впливу ГН на організм людини і тварин, однак, недостатньо даних щодо впливу на товстий кишечник.

2. ГН має комплексний механізм дії, який умовно можна розділити на опосередкований та прямий. Опосередкований вплив ГН на організм реалізується шляхом впливу на нейроендокринну систему та ушкодження гіпоталамусу, як наслідок - порушення роботи органів-мішеней гормонів гіпоталамусу. Внаслідок ураження вегетативної нервової системи відбувається порушення роботи підконтрольних органів та систем

3. Безпосередній вплив ГН – виникнення запальних процесів у тканинах, інфільтрація лімфоїдними клітинами, набряк та порушення мікроциркуляції. Як наслідок, в тканинах розвивається гіпоксія та фіброз. Ураження ендотелію судин зумовлює порушення функцій гістогематичних бар'єрів та крововиливи.

Література

- Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: An overview. *Toxicol Rep.* 2021 Apr 29;8:938-61.
- Acar A. Ameliorative effects of cape gooseberry (*Physalis peruviana* L.) against monosodium glutamate (MSG)-induced toxicity: genetic and biochemical approach. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Apr;28(14):18035-49.
- Hussein UK, Hassan NEY, Elhalwagy MEA, et al. Ginger and Propolis Exert Neuroprotective Effects against Monosodium Glutamate-Induced Neurotoxicity in Rats. *Molecules.* 2017 Nov 8;22(11):1928. DOI:10.3390/molecules22111928.
- Tawfik MS, Al-Badr N. Adverse effects of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E. *Food and Nutrition Sciences.* 2012;3:651-9.
- Morita R, Ohta M, Umeki Y, et al. Effect of Monosodium Glutamate on Saltiness and Palatability Ratings of Low-Salt Solutions in Japanese Adults According to Their Early Salt Exposure or Salty Taste Preference. *Nutrients.* 2021 Feb 9;13(2):577.
- Eweka A, Igbigbi P, Ucheya R. Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res.* 2011 Jan; 1(1):21-9.
- Liu Y, Zhou L, Xu HF, et al. A preliminary experimental study on the cardiac toxicity of glutamate and the role of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor in rats. *Chin Med J.* 2013 Apr; 126(7):1323-32.
- Nahok K, Li JV, Phetcharaburanin J, et al. Monosodium Glutamate (MSG) Renders Alkalinizing Properties and Its Urinary Metabolic Markers of MSG Consumption in Rats. *Biomolecules.* 2019 Sep 27;9(10):542.
- El Agamy DF, Naguib YM. CoQ10 ameliorates monosodium glutamate-induced alteration in detrusor activity and responsiveness in rats via anti-inflammatory, anti-oxidant and channel inhibiting mechanisms. *BMC Urol.* 2019 Oct 28;19(1):103.
- Malik SS, Nawaz G, Masood N. Genotypes of GSTM1 and GSTT1: Useful Determinants for Clinical Outcome of Bladder Cancer in Pakistani Population. *Egyptian Journal Medica Human Genetics.* 2016 Mar;18(1).
- Kumar P, Bhandari U. Protective effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn. on monosodium glutamate-induced dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol.* 2013 Mar-Apr;45(2):136-40.
- Onaolapo OJ, Onaolapo AY, Akanmu MA, Gbola O. Evidence of alterations in brain structure and antioxidant status following 'low-dose' monosodium glutamate ingestion. *Pathophysiology.* 2016 Sep;23(3):147-56.
- Sadek K, Abouzed T, Nasr S. Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Apr;94(4):394-401.
- Akagawa T, Ukai K, Ohyama T, et al. Effect of Chronic Administration of Sibutramine on Body Weight, Food Intake and Motor Activity in Neonatally Monosodium Glutamate-Treated Obese Female Rats: Relationship of Antiobesity Effect with Monoamines. *Experimental Animals* 2000;49(4):239-49.
- Hussein UK, Hassan NEY, Elhalwagy MEA, et al. Ginger and Propolis Exert Neuroprotective Effects against Monosodium Glutamate-Induced Neurotoxicity in Rats. *Molecules.* 2017 Nov 8;22(11):1928.
- Dief AE, Kamha ES, Baraka AM, Elshorbagy AK. Monosodium Glutamate Neurotoxicity Increases Beta Amyloid in the Rat Hippocampus: A Potential Role for Cyclic AMP Protein Kinase. *Neuro Toxicology.* 2014;42, 76-82.
- Hashem HE, Safwat MDE, Algaidi S. The Effect of Monosodium Glutamate on the Cerebellar Cortex of Male Albino Rats and the Protective Role of Vitamin C (Histological and Immunohistochemical Study). *Journal of Molecular Histology.* 2012;43(2), 179-86.
- Zhao BB, Chen LL, Long QH, et al. Preventive Effects of Escitalopram Against Anxiety-Like Depressive Behaviors in Monosodium Glutamate-Treated Rats Subjected to Partial Hepatectomy. *Front Psychol.* 2019 Nov;10:2462.
- Demirkapı MJ, Yananlı HR, Akşahin E, et al. The effect of oral administration of monosodium glutamate on epileptogenesis in infant rats. *Epileptic Disord.* 2020 Apr 1;22(2):195-201.
- Yachmin, Al, Kononov, BS, Yeroshenko GA, et al. A measure of the effect of complex food additives on rats adaptive responses. *World of medicine and biology.* 2020;1(71):232-235.
- Onaolapo OJ, Aremu OS, Onaolapo AY. Monosodium glutamate-associated alterations in open field, anxiety-related and conditioned place preference behaviours in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2017 Jul;390(7):677-89.
- Zanfirescu A, Cristea AN, Nitulescu GM, et al. Chronic Monosodium Glutamate Administration Induced Hyperalgesia in Mice. *Nutrients.* 2017 Dec 21;10(1):1.
- Krawczyk A, Jaworska-Adamu J. Reactivity of astrocytes in the periaqueductal gray matter of rats treated with monosodium glutamate. *Folia Histochem Cytobiol.* 2020;58(2):147-55.
- Boonnate P, Warasawapati S, Hipkaeo W, et al. Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic β -Cell Mass in Adult Wistar Rats. *PLoS One.* 2015 Jun 29;10(6):e0131595.
- Leschenko IV, Shevchuk VH, Falalieieva TM, Berehova TV. Vplyv tryvaloho vvedennia hlutamatu natriu na strukturu pidshlunkovoi zalozy schuriv [The effect of long-term administration of monosodium glutamate on the pancreas structure of rats]. *Fiziol. zhurnal.* 2012;58(2):59-65. (Ukrainian).
- Nakadate K, Motojima K, Kamata S, et al. Pathological changes in hepatocytes of mice with obesity-induced type 2 diabetes by monosodium glutamate. *Yakugaku Zasshi.* 2014;134(7):829-38.
- Boutry C, Matsumoto H, Airinei G, et al. Monosodium glutamate raises antral distension and plasma amino acid after a standard meal in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Jan;300(1):137-45.
- Bauchart-Thevet C, Stoll B, Benight NM, et al. Supplementing Monosodium Glutamate to Partial Enteral Nutrition Slows Gastric Emptying in Preterm Pigs. *The Journal of Nutrition.* 2013 May;143(5): 563-70.
- Baldassano S, Amato A, Rappa F, et al. Influence of endogenous glucagon-like peptide-2 on lipid disorders in mice fed a high-fat diet. *Endocr Res.* 2016 Nov;41(4):317-24.
- Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, et al. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. *World of medicine and biology.* 2021;2(76):213-6.
- Grigorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, et al. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. *Georgian Medical News.* 2021 May;5(314):145-50.
- Nakadate K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Small intestine barrier function failure induces systemic inflammation in

- monosodium glutamate-induced chronically obese mice. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019 Jun;44(6):587-94.
33. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, et al. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *Plos one*. 2020 Apr; 8:1-18.
 34. Nakadate K, Motojima K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Progressive Depletion of Rough Endoplasmic Reticulum in Epithelial Cells of the Small Intestine in Monosodium Glutamate Mice Model of Obesity. *Biomed Res Int*. 2016 Jan;1:1-9.
 35. Amagase K, Nakamura E, Kato S, Takeuchi K. Glutamate as a potential protective drug in the gastrointestinal mucosa. *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(6):779-82.
 36. Harapko TV. Submikroskopichni zminy selezinky pry dii hlutamatu natriiu ta korektsii melatoninom [Submicroscopic changes of the spleen by the action of monosodium glutamate and melatonin correction]. *Morphologia*. 2020;14(3):22-8. (Ukrainian).
 37. Harapko TV. Electron microscopic changes of lymph nodes during correction of sodium glutamate action by melatonin. *Reports of Morphology*. 2020;26(1):59-64.
 38. Eid RA, Al-Shraim M, Zaki MS, et al. Vitamin E protects against monosodium glutamate-induced acute liver injury and hepatocyte ultrastructural alterations in rats. *Ultrastruct Pathol*. 2019;43(4-5):199-208.
 39. El-Meghawry El-Kenawy A, Osman HE, Daghestani MH. The effect of vitamin C administration on monosodium glutamate induced liver injury. An experimental study. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012;65(5):513-21.
 40. Shi Z, Yuan B, Wittert GA, et al. Monosodium glutamate intake, dietary patterns and asthma in Chinese adults. *Plos one*. 2012;7(12):e51567.
 41. Yoneda J, Chin K, Torii K, Sakai R. Effects of oral monosodium glutamate in mouse models of asthma. *Food Chem Toxicol*. 2011 Jan;49(1):299-304.
 42. Yarovaya EA. Dinamika izmenenii epiteliya bronkhov i struktury legochnoi tkani krys posle khronicheskogo vozdeistviya pishchevykh dobavok [Dynamics of changes in the bronchial epithelium and the structure of the rats lung tissue after chronic exposure by food additions]. *Ukrains'kyi morfologichnyi al'manakh*. 2014;12(1):104-6. (Russian).
 43. Rutska AV, Krynytska Ila, Maruschak MI. Pokaznyky vil'noradykal'noho oksynennia v schuriv za umovy "pasynnoho tiutiuonokurinnia" na tli tryvaloho vvedennia hlutamatu natriiu u statevomu i vikovomu aspektakh [Indicators of free radical oxidation in rats under the conditions of "passive smoking" at the background of the lasting administration by monosodium glutamate in sexual and ages aspects]. *Medychna ta klinichna khimiia*. 2017;19(4):115-22. (Ukrainian).
 44. Rutska AV, Krynytska Ila. Doslidzhennia oksyniuval'noi modyfikatsii bilkiv u schuriv za umovy dii tiutiuonovoho dymu na tli zastosuvannia natriiu hlutamatu u statevomu ta vikovomu aspektakh [Researching of oxidative modification of proteins in rats under the influence of tobacco smoke on the background of the monosodium glutamate using in sexual and age aspects]. *Ukrains'kyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2018;4(57):28-34. (Ukrainian).
 45. Kianifard D, Saiah GV, Rezaee F. Study of the protective effects of quince (*Cydonia Oblonga*) leaf extract on fertility alterations and gonadal dysfunction induced by monosodium glutamate in adult male wistar rats. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2015 Dec;22(4):375-84.
 46. Saber A, Sakr, Gamal M. Badawy. Protective Effect of Curcumin on Monosodium Glutamate-Induced Reproductive Toxicity in Male Albino Rats *Global Journal of Pharmacology*. 2013;7(4):416-22.
 47. Abd-Elkareem M, Abd El-Rahman MAM, Khalil NSA, Amer AS. Antioxidant and cytoprotective effects of *Nigella sativa* L. seeds on the testis of monosodium glutamate challenged rats. *Sci Rep*. 2021 Jun 29;11(1):13519.
 48. Sekena H Abdel-Aziem, Heba A.M. Abd El-Kader, Faten M. Ibrahim, et al. Evaluation of the alleviative role of *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis* extract against ovarian dysfunctions induced by monosodium glutamate in mice. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2018;16(2):653-60.
 49. Rahimi Anbarkeh F, Baradaran R, Ghandy N, et al. Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2019 May 28;17(4):261-70.
 50. Salehi R, Enamzadeh E, Goldust M. Study of Cognitive Disorders in Stroke-free Patients with a History of Atrial Fibrillation. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2013;16:44-7.
 51. Kayode OT, Rotimi DE, Kayode AA, et al. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. *Toxics*. 2020; 8(1):7.
 52. Oyebo OT, Obiekwe ME, Olorunsogo OO. Protective effects of alpha stone on monosodium glutamate-induced uterine hyperplasia in female wistar rats. *J Ayurveda Integr Med*. 2020 Jul-Sep;11(3):217-23.
 53. Abbasi S, Khattak SM, Malik S. Protective Effect Of Vitamin C On Monosodium Glutamate Induced Changes In The Oviduct Of Rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018 Oct-Dec;30(4):592-5.

Реферат

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ НА ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ

Кинаш О.В., Чуприна О.Б., Донец И.М., Григоренко А.С., Жара О.М.

Ключевые слова: глутамат натрия, пищевые добавки, моносодиевая соль глутаминовой кислоты, E 621, natrii glutamas.

Современный человек привык к употреблению «фастфуда». Специфика такой пищи требует применения пищевых добавок, самая распространенная из них – глутамат натрия. Ряд авторов описывают функциональные изменения в работе и структуре органов нервной, пищеварительной, иммунной, дыхательной и половой систем. Итак, цель исследования – выяснить механизм действия глутамата натрия на органы и системы. Предполагается, что глутамат натрия опосредует явления апоптоза нервных клеток и действует как мощный нейротоксин, поскольку при употреблении глутамата натрия крысами возникали предпосылки для развития эпилепсии, нарушения эмоциональных и адаптивных реакций, гипералгезии. Глутамат натрия индуцировал выраженные гистологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта, вплоть до проявления острого панкреатита. Деструктивно влиял глутамат натрия и на иммунную систему. Наблюдалось увеличение количества разрушающихся апоптозом лимфоцитов, сужение сосудистых просветов селезенки, расширение просвета вен и кровенаполнение в лимфатических узлах. Воздействие на органы дыхания остается неоднозначным. При употреблении глутамата натрия у животных отмечали ателектаз и эмфизему легких, фиброз, отек и кровоизлияния, вплоть до бурой индурции. Негативное влияние глутамата натрия потенцировало курение, в сочетании с употреблением глутамата натрия оно вызвало активизацию пероксидного окисления липидов и окислительной модификации белков. Глутамат натрия вызывал у испытуемых крыс нарушение половой функции, что вероятно также связано с поражениями гипоталамуса, окислительным стрессом и гормональными механизмами воздействия. Следовательно, глутамат натрия оказывает системное влияние на организм людей и животных. Пищевая добавка имеет комплексный механизм действия, который можно разделить на опосредованный и прямой. Первый негативно влияет на работу органов-мишеней гормонов гипоталамуса, происходит поражение вегетативной нервной системы. Второй способствует возникновению гипоксии и фиброза в органах, нарушению функций гистогематических барьеров и кровоизлияния.

Summary

MECHANISMS OF MONOSODIUM GLUTAMATE IMPACT ON ORGANS AND SYSTEMS

Kinash O.V., Chupryna O.B., Donets I.M., Hryhorenko A.S., Zhaha, O.M.

Key words: monosodium glutamate, food additives, monosodium salt of glutamic acid, E 621, sodium glutamate.

"Junk food" is very popular worldwide. Its taste requires various food additives, the most common of which is monosodium glutamate. Many authors describe functional and structure changes in the nervous, digestive, immune, respiratory and sexual systems that may be caused by monosodium glutamate. Therefore, the purpose of the study is to elucidate the mechanism of its actions on organs and systems. There has been suggested that monosodium glutamate mediates the phenomena of nervous cell apoptosis and acts as a powerful neurotoxin. Studies on rats demonstrated that the diet rich in monosodium glutamate created the preconditions for the development of epilepsy, disorders of emotional and adaptive reactions, hyperalgesia. Monosodium glutamate induced pronounced histological changes in the organs of the gastrointestinal tract, up to the manifestation of acute pancreatitis. Monosodium glutamate causes a destructive effect on the immune system as well. There was an increase in lymphocytes number that were destroyed by apoptosis, narrowing of the vascular lumens in the spleen, dilation of the venous lumen and blood supply in the lymph nodes. The effect on the respiratory system is remaining ambiguous. Atelectasis and pulmonary emphysema, fibrosis, oedema, and haemorrhage up to brown indurations have been reported under the monosodium glutamate consumption in animals. The negative effects of monosodium glutamate potentiated by smoking caused the activation of lipid peroxidation and protein oxidative modification. Monosodium glutamate caused sexual dysfunction in experimental rats that was also likely associated with hypothalamic damage, oxidative stress, and hormonal mechanisms. Thus, monosodium glutamate has been proven to produce a systemic effect on humans and animals. This food supplement has a complex mechanism of action, which can be indirect and direct. The indirect effects deteriorate normal functioning of target organs of the hypothalamus hormones, impacts the autonomic nervous system. The direct effects contribute to hypoxia and fibrosis in the organs, dysfunction of histohematological barriers and haemorrhages.