

DOI: 10.26693/jmbs07.02.040
УДК 612.392:615.917: 547.466.64
Содомора О. О.

ГЛУТАМАТ НАТРІЮ: МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ І РОЛЬ У РОЗВИТКУ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна

Мета. Це дослідження мало на меті проаналізувати наявні літературні дані щодо ролі глутамату натрію у розвитку структурних змін і порушенні функцій органів та систем живого організму, а також його вплив на розвиток окремих патологічних станів.

Матеріали та методи. Пошук виконувався в базах даних Google Scholar, NCBI, PUBMED і Web of Science з використанням рекомендацій PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), часові межі 10 років, враховувались також окремі публікації поза межами цього часового інтервалу, що мали істотне значення для розуміння проблемної тематики в історичному аспекті.

Результати. Глутамат натрію – одна з найпоширеніших харчових добавок, підсилювач смаку, що широко вживається в їжу дорослими і дітьми. Попри те, що глутамат натрію дозволений до використання в багатьох країнах і вважається відносно безпечним до застосування, існує чимало наукових досліджень, які виявляли його різноманітні токсичні ефекти на органи і тканини, що призводили до порушення їх структури і функцій. Саме тому вивчення впливу глутамату натрію на структуру окремих органів і систем живого організму досі не втрачає своєї актуальності, а надто з огляду на різноманітність і подекуди суперечливість вже наявних наукових даних.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що тривале вживання глутамату натрію може бути пов'язане із несприятливими наслідками для здоров'я, зокрема кардіотоксичністю, гепатотоксичністю, нейротоксичністю, метаболічними розладами, розвитком ожиріння, цукрового діабету, хронічним запаленням, поведінковими розладами і навіть генотоксичністю. Однак, з огляду на різноманітний дизайн та методологію досліджень, а також на факт вивчення в них дії різних доз глутамату натрію, деякі труднощі, пов'язані із екстраполяцією результатів окремих досліджень на широку популяцію, а також їх подекуди обмежене клінічне значення, ефекти коротко- і довготривалого застосування різних доз глутамату натрію, його вплив на молекулярному, біохімічному і структурному

рівнях потребують подальшого вивчення і узагальнення.

Ключові слова: глутамат натрію, ожиріння, метаболічний синдром, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нейротоксичність, генотоксичність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні», № державної реєстрації 0120U002129.

Вступ. Глутамат натрію (лат. Monosodium glutamate) або мононатрієва сіль глутамінової кислоти (E621) – одна з найпоширеніших харчових добавок, що використовується для посилення смакових відчуттів і поліпшення органолептичних властивостей їжі. Відколи у 1907 році професор Токійського імператорського університету Кікунае Ікеда вперше виділив глутамат натрію за допомогою гідролізу пшеничного білка і виявив його здатність підсилювати природні смакові якості їжі, які втрачаються при обробці і зберіганні, глутамат натрію, відомий також як харчова добавка E621, почав використовуватися в більшості сучасних харчових технологій з метою підсилення смаку та аромату. Сумніви щодо безпеки застосування глутамату натрію в якості харчової добавки вперше виникли в 1968 році, після публікації в британському медичному журналі даних про те, що натрієва сіль глутамінової кислоти може бути причиною багатьох хвороб [1, 2]. Ці патологічні прояви були об'єднані терміном “синдром китайського ресторану”, симптомами якого є різкий біль у шлунку, грудях, голові, почервоніння обличчя, підвищення температури тіла, посилене потовиділення [2, 3]. Було проведено велику кількість досліджень у багатьох країнах, однак єдиної думки щодо безпечної дози глутамату натрію немає [4, 5].

В Україні глутамат натрію внесли до переліку дозволених харчових добавок лише у 2000 році після прийняття постанови Кабміну № 342 від 17 лютого 2000 року.

Глутамат натрію використовується в більшості харчових технологій, і кількість його вживання має практично неконтрольований характер. На сьогодні немає достовірних даних щодо доз та умов, за яких глутамат натрію, що вживається в їжу постійно у вигляді добавки E621, може спричиняти шкідливий вплив на здоров'я. Дослідження, проведені до 2000 року, показали, що надлишок глутамату може провокувати розвиток гіпертонії та інсультів, хвороби Альцгеймера і аномалій розвитку нервової системи, ерозійних уражень слизової оболонки шлунку та збільшення маси тіла [6, 7, 8]. При цьому відсутні дані щодо рівня ендогенної інтоксикації організму при тривалому вживанні глутамату натрію в значних кількостях [9].

На сьогодні з'ясовано, що глутамат натрію чинить токсичний вплив на тканини зубів [10], слинних залоз [11, 12, 13], підшлункової залози [14, 15], товстої кишки [16, 23], печінки [17, 18], спричиняє пошкодження статевої системи [19, 20]. Викликає інтерес науковців і механізм токсичної дії харчової добавки E621 на організм людини і тварин [21, 22, 24]. Протягом часу, що глутамат натрію був дозволений і активно використовувався в харчовій промисловості, в наукових дослідженнях було доведено, що тривале його застосування пов'язане із розвитком низки патологічних станів, зокрема метаболічного синдрому, цукрового діабету, дисліпідемії та ожиріння, гіпертензії та інших захворювань серцево-судинної системи [28], нейроендокринних порушень, депресії, тривожності [29, 30], порушень з боку сечової та репродуктивної систем [25], захворювань печінки [22, 26] та алергічних реакцій [24]. Окрім того, повідомлялося про здатність глутамату натрію призводити до пошкоджень ядер клітин, проявляючи таким чином генотоксичність [26]. Мутації генів потенційно спричиняються до розвитку патологічних станів, неврологічних дефектів, метаболічних порушень і неоплазій [31], які можуть проявлятися і в наступних поколіннях [32].

Мета дослідження. Це дослідження мало на меті проаналізувати наявні літературні дані щодо ролі глутамату натрію у розвитку структурних змін і порушенні функцій органів та систем живого організму, а також його вплив на розвиток окремих патологічних станів. Особлива увага зверталась на дані щодо морфологічних проявів несприятливого впливу глутамату натрію на серцево-судинну систему, метаболічні процеси, травну і репродуктивну системи, а також його генотоксичну дію, адже саме патологічні зміни структури органів і систем лежать в основі порушення їх функцій з подальшим розвитком низки патологічних станів.

Матеріал та методи дослідження. При пошуку інформації використовувалися рекомендації PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analysis) [33]. Критеріями включення були статті українською та англійською мовами, матеріал із зразками лабораторних тварин і людини, часові межі 10 років, враховувались також окремі публікації поза межами цього часового інтервалу, що мали істотне значення для розуміння проблемної тематики в історичному аспекті. Критерії виключення – тези, матеріали конференцій. Пошук виконувався в базах даних Google Scholar, NCBI, PUBMED і Web of Science. Пошукові слова включали: глутамат натрію, харчові добавки, підсилювач смаку, токсичність, ожиріння, метаболічний синдром, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нейротоксичність, генотоксичність.

Результатами пошуку стали 16 україномовних і 57 англійськомовних джерел, з яких 61 відповідали критеріям включення (12 кирилицею і 49 латиницею).

Результати дослідження та їх обговорення.

Глутамат натрію в розвитку системних порушень. Використання глутамату натрію в якості підсилювача смаку може мати токсичний вплив на здоров'я [34]. Метаболізм глутамату, що зустрічається в природі, відбувається в травному каналі під впливом екзопептидази в ході гідролізу білка у людей [35]. Глутамат натрію підсилює смакові відчуття при споживанні їжі шляхом впливу на смакові рецептори ротової порожнини. Надмірне споживання глутамату натрію індукує ожиріння, впливаючи на центр голоду. Попередні дослідження вказували на те, що навіть мінімальні дози глутамату натрію (0,6 і 1,6 мг/г ваги тіла протягом двох тижнів або 100-500 мг/кг ваги тіла протягом трьох тижнів) можуть спричиняти шкідливий вплив на організм людей і лабораторних тварин, зокрема гризунів [36, 37]. Однак оцінити хронічний токсичний вплив глутамату натрію в експериментальних дослідженнях на людях не є можливим з огляду на очевидні труднощі, пов'язані із етичними аспектами, обмеженнями використання харчових добавок, а також ризиками для здоров'я, саме тому в дослідженнях найчастіше використовують лабораторних тварин, зокрема і гризунів, для вивчення механізмів впливу і різноманітних ефектів споживання глутамату натрію [8, 27, 38, 39].

Роль глутамату натрію в розвитку метаболічного синдрому, ожиріння, гіперфагії, гіперлептинемії, гіперліпідемії та цукрового діабету 2 типу. Широке використання глутамату натрію для підсилення і поліпшення смаку їжі призводить до метаболічних порушень кількома різними шляхами. Глутамат натрію зв'язується з рецептором глутамату і порушує сигнальний каскад в гіпоталамусі. Він також впливає на ефекти лептину, змінюючи відчуття задоволеності їжею, підвищує рівні запальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну 6 та фактору

некрозу пухлин альфа, порушує толерантність до глюкози, підвищує рівні інсуліну та лептину. Всі вище перелічені фактори призводять до розвитку надлишкової маси тіла і ожиріння [40]. Інсулінорезистентність та цукровий діабет також пов'язані із активацією медіаторів запалення в крові та жировій тканині, таких, зокрема, як С реактивний білок (СРБ), інтерлейкіни 6 (IL-6) та 1 бета (IL-1 β), фактор некрозу тканин альфа (TNF- α). Жирова тканина відіграє значну роль в розвитку запалення, індукованого глутаматом натрію, та інсулінорезистентності за умов ожиріння шляхом секреції цитокінів, хемокінів і адипокінів, які в свою чергу регулюють чутливість тканин до інсуліну [34, 41]. В літературних джерелах описані численні моделі індукції цукрового діабету 2 типу за допомогою неонатального введення глутамату натрію в різних дозах і з різною тривалістю, наслідком чого ставав розвиток цукрового діабету, зокрема глюкозурії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, зниження толерантності до глюкози та інсулінорезистентності. В дослідженнях виявлено, що при введенні глутамату натрію в неонатальному періоді виникає некроз нейронів вентромедіального і дугоподібного ядер гіпоталамуса, причому нормоглікемія і нормоінсулінемія в ранньому віці змінюються розвитком ожиріння і гіперінсулінемією по мірі дорослішання, також спостерігається виражена гіпертрофія панкреатичних острівців за рахунок проліферації бета клітин у мишей, що отримували глутамат натрію в дозі від 0,6 до 4 мг/кг і перебували під спостереженням протягом 6 місяців [42]. Серед механізмів розвитку цукрового діабету другого типу під впливом глутамату натрію в джерелах описано активацію N-метил-D-аспартат рецепторів і відповідного сигнального шляху, а також асоційовану активацію NF-KB і NOD рецепторів і активацію мітохондрій-асоційованого апоптозного каскаду [43, 44], розвиток інсулінорезистентності і гіперінсулінемії [45], а також посилення гліколітичного потоку через Ras-залежні сигнальні системи [46].

Нейротоксичний вплив глутамату натрію. В науковій літературі описано екзотоксичний вплив глутамату натрію на нервову систему за умови проникнення його крізь гемато-енцефалічний бар'єр, що можливо в неонатальному періоді [47]. Введення глутамату натрію протягом перших двох постнатальних тижнів призводило до ушкодження кохлеарних волоскових клітин та зменшення кількості нейронів спірального ганглія, а також слухового ядра і верхнього оливального комплексу, відмічалася також порушена експресія кальцій-зв'язуючих білків кальбіндіну та кальретиніну. Окрім втрати щільності нейронів спірального ганглія, було виявлено також зменшення кількості нейронів в ядрах бокової петлі та центрального ядра

нижньої ніжки, причому найбільше втрата нейронів була виражена в нижній ніжці [48, 49]. В іншому дослідженні вивчався вплив глутамату натрію на нижні мотонейрони в перші 10 постнатальних днів і було виявлено значне зменшення розмірів нейронів моторних ядер трійчастого і лицевого нервів, що свідчить про здатність глутамату натрію впливати на розвиток нижніх мотонейронів стовбура мозку [50].

В дослідженнях було показано також, що глутамат натрію чинить виражену токсичну дію на короткотривалу просторову пам'ять у щурів шляхом спричинення дегенеративних змін і апоптозу в тканинах мозку, що індукуються оксидативним стресом [51]. Також, ссавці мають здатність до метаболізму великих доз глутамату натрію, однак його рівні в плазмі значно коливаються протягом доби. Тому існує думка, що навіть невеликі оральні дози можуть спричиняти порушення гістоморфологічної архітекτονіки мозку. До того ж, структури, позбавлені гематоенцефалічного бар'єру, такі, як, наприклад, вузли задніх корінців, перивентрикулярні структури та автономні ганглії, можуть зазнавати значного токсичного впливу [52]. Накопичені дані свідчать про те, що дієта, багата на глутамат натрію, порушує баланс нейротрансмітерів та викликає структурні пошкодження гапокампу та мозочка.

Вплив глутамату натрію на серцево-судинну систему. Попередні дані свідчать про здатність глутамату натрію викликати оксидативний стрес в клітинах міокарду із підвищенням рівнів ферментів-маркерів, зокрема лактат дегідрогенази, аспартат трансамінази, та аналін амінотрансферази [17]. У щурів з інфарктом міокарда глутамат натрію викликав порушення серцевого ритму, зокрема тахіаритмію, які були дозозалежними [53]. Конрад і співавтори запропонували наявність зв'язку між глутамат-індукованим ожирінням і гіпертензією, брадикардією та ваго-симпатичними ефектами [28]. Окрім того, в разі глутамат-індукованого ожиріння в жировій тканині накопичується надлишок жирів внаслідок підвищення рівнів холестерину, що призводить до серцево-судинної патології [54].

В нещодавніх дослідженнях було показано, що малі і великі дози глутамату натрію збільшували сироваткові рівні загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності, а також підвищували індекс атерогенності вже через місяць від початку застосування. На фоні введення глутамату натрію виражено знижувався рівень ліпопротеїдів високої щільності, а також відмічалось значне підвищення активності СК-МВ і сироваткового рівня тропоніну Т [55]. Повідомлялося також про збільшення синтезу простаноїду та гіперчутливість до тромбоксану А2 із одночасним пригніченням калієвих каналів та зниженням рівнів оксиду азоту, що могли призводити до артеріальної

гіпертензії з умов глутамат-індукованого ожиріння [56]. Інше дослідження також продемонструвало, що введення глутамату натрію в поєднанні з високожирвою дієтою призводило до підвищення рівнів оксиду азоту і, як наслідок, оксидативного стресу, що, в свою чергу, збільшувало площу ураження при інфаркті міокарду в експерименті [57].

Таким чином, був описаний несприятливий вплив глутамату натрію на серцевосудинну систему шляхом порушення рівнів кардіоспецифічних ензимів, дисліпідемії, розвитку дисбалансу між вільними радикалами та антиоксидантами, оксидативного стресу, некрозу кардіоміоцитів, серцевих аритмій. Проте, для кращого розуміння механізмів впливу вживання глутамату натрію на морфологію і функції серцево-судинної системи необхідні подальші дослідження, зокрема для визначення його ролі в розвитку і прогресуванні атеросклерозу і безпосереднього впливу на стінку судин.

Глутамат натрію та печінка. Дані нещодавніх досліджень свідчать про наявність гепатотоксичних ефектів при хронічному споживанні глутамату натрію, навіть у невеликих дозах. Було виявлено, що при споживанні глутамату натрію в дозі 120 мг/кг, що відповідала дозі, дозволеній до використання у людей, протягом року із виведенням тварин з експерименту що 3 місяці із подальшим проведенням лабораторних та морфологічних досліджень рівні лужної фосфатази постійно зростали, а рівні сироваткових трансаміназ збільшувалися на третьому і дванадцятому місяцях. Гістологічно відмічалось помірне портальне запалення на дев'ятому і дванадцятому місяцях. І, хоча рівні глюкози крові практично не змінювалися, сироваткові рівні холестерину і тригліцеридів були вищими на всіх етапах у порівнянні з контрольною групою [5]. Регулярне споживання глутамату натрію було пов'язане із порушенням проникнення мембран та печінковим фіброзом, порушенням форми гепатоцитів, розширенням центральної вени, лізисом еритроцитів, дегенеративними змінами з вакуолізацією та інфільтрацією клітин на тваринних моделях [23].

Такаї А. та співавтори повідомляли про такі ефекти глутамату натрію, як гіперінсулінемія, гіперхолестеринемія, клітинна еозинофільна інфільтрація гепатоцитів, а також накопичення лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів, скупчення ліпосом в гепатоцитах, що врешті-решт призводило до розвитку неалкогольного стеатогепатиту у тваринних моделей [18]. Поза тим, патологічна активація клітин Купфера та рання моноцитарна інфільтрація сприяли пошкодженню тканини печінки внаслідок підвищеної експресії запальних M1 макрофагів [58]. Накопичені дані свідчать про те, що глутамат натрію здатен спричиняти оксидативний стрес по-

силуючи переокисне окиснення ліпідів і знижуючи рівні ендogenous антиоксидантів, спричиняючи таким чином дегенерацію колагенових волокон в печінці [59].

Глутамат натрію і травна система. Високожирові дієти є важливим фактором розвитку запальної відповіді з боку травної системи, а також порушень структури і функції навколишніх тканин. Споживання багатої на жири їжі може посилювати хімічно індукований коліт шляхом збільшення продукції запальних цитокінів, що призводить до ураження слизової оболонки кишки [60]. Надзвичайно поширене вживання глутамату натрію в складі багатих на жири продуктів викликає порушення мікробіому кишківника, що в свою чергу сприяє розвитку запальних захворювань кишківника, таких, як хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт [16].

Описаний також несприятливий вплив високожирової дієти із вмістом глутамату натрію на моторику кишки шляхом ушкодження морфологічної структури його нервових клітин [16]. Вивчався також вплив глутамату натрію на підшлункову залозу – в ході досліджень було виявлено, що щоденне введення його щурам в дозі 15 і 30 мг/кг ваги, що відповідало 1 або 2 грамам для людини, впродовж 30 днів викликало збільшення маси тіла майже в два рази від початкової, розвинуло ожиріння і гострого панкреатиту.

На гістологічному рівні були виявлені дистрофічні і некротичні зміни екзо- та ендокриноцитів, що наростали в динаміці, відзначався периваскулярний та інтерстиційний набряк сполучної тканини, що мала ознаки фіброзу, збільшувалось ядерно-цитоплазматичне співвідношення клітин, відмічались також стаз та лейкоцитарна інфільтрація в просвіті судин [15].

Вплив глутамату натрію на репродуктивну систему. З огляду на можливі впливи на фертильність і розвиток плода, вживання в їжу харчових добавок завжди викликало занепокоєння лікарів і науковців. Так, було показано в преклінічних дослідженнях, що глутамат натрію, зокрема, поорушує гістоморфологічну структуру яєчка та пов'язаний із різноманітними відхиленнями сперми від нормальних параметрів [61]. Досліджувався також вплив глутамату натрію на матку, маткові труби та яйники, було встановлено, що він може ушкоджувати ооцити, збільшувати розмір первинних фолікулів і порушувати сперматогенез [19]. В раніших дослідженнях було виявлено несприятливий вплив на жіночу статеву систему, що виражався в порушенні вакуолізації клітин строми яйників, потовщенні базальної мембрани фолікулярної теки [62]. Вживання глутамату натрію пов'язували із зниженням рівнів тестостерону, що легко можна

пояснити високою чутливістю яєчка до несприятливих впливів екзогенних чинників [20]. Вплив харчових добавок, зокрема і глутамату натрію, на репродуктивну систему продовжує викликати інтерес дослідників і потребує подальшого вивчення з метою з'ясування механізмів дії, а також шляхів мінімізації ушкоджень і порушень функцій статевих органів, що мають прямий вплив на фертильність.

Генотоксична дія глутамату натрію. Довгий час інтерес дослідників викликають генотоксичні ефекти глутамату натрію через їхню потенційну можливість сприяти поліферації злоякісних клітин, а також імовірний негативний вплив на потомство. Вважається, що механізм генотоксичної дії глутамату натрію полягає як в прямому, так і в непрямому впливі на ядро клітини, наслідком чого стають хромосомні аберації, злипання хромосом в анафазі, порушення експресії генів [31]. В іншому дослідженні було виявлено, що поряд із сприянням виникненню гіперінсулінемії, гіперглікемії та гіперхолесеринемії, вживання глутамату натрію призводило до вираженої тенденції до розвитку колоректального раку [63]. При вивченні впливу глутамату натрію на слизову оболонку піднебіння в експерименті було виявлено його генотоксичну дію, що проявлялася в атипових змінах клітин базального шару епітелію, а також зниженні кількості і якості ДНК у порівнянні із контрольною групою [64].

Наукові дані свідчать про здатність глутамату натрію змінювати метаболічне програмування окремих типів ракових клітин. В багатьох дослідженнях було показано, що ожиріння, зокрема і глутамат-індуковане, підвищує імовірність канцерогенезу, механізми якого, окрім згаданих вище, також включають модуляцію анти-апоптозної активності імунних клітин, а також пригнічення пухлиносу-

пресивних генів. З огляду на вище згадане, генотоксичний вплив глутамату натрію можна описати як пряме пошкодження компонентів ядра клітини, збільшення оксидативного стресу, пошкодження клітин, що призводить до апоптозу і мутацій, інгібування пухлино-супресивних генів, стимуляцію виділення медіаторів запалення та клітинної проліферації [32].

Висновки. З глутаматом натрію пов'язані численні патологічні ефекти, зумовлені його прямою і непрямую токсичною дією на різні органи і системи організму, що проявляються широким спектром явищ - від ушкодження структур головного мозку і порушень харчової поведінки до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, кардіоваскулярних розладів і неоплазій.

Дія глутамату натрію вивчалася переважно на тваринних моделях в експерименті, що слід враховувати при екстраполяції результатів у клінічному аспекті. Однозначної думки щодо безпечної дози глутамату натрію для людей досі немає, тому застосовувати його слід з обережністю. З огляду на різноманітний дизайн та методологію досліджень, а також на факт вивчення в них дії різних доз і різних шляхів введення глутамату натрію, існують деякі труднощі, пов'язані з клінічною інтерпретацією та екстраполяцією результатів окремих досліджень на широку популяцію.

Перспективи подальших досліджень. Ефекти коротко- і довготривалого застосування різних доз глутамату натрію, його вплив на молекулярному, біохімічному і структурному рівнях потребують подальшого вивчення і узагальнення з метою уникнення його несприятливого впливу і запобігання низки захворювань і патологічних станів, пов'язаних із вживанням цієї харчової добавки в їжу.

References

1. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing Obesity in Aging Patients. *Med Clin North Am.* 2018 Jan;102(1):65-85. PMID: 29156188. PMCID: PMC5724972. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.007
2. Davies NE. Chinese-restaurant syndrome. *N Engl J Med.* 1968 May;278(20):1124. PMID: 5646236. doi: 10.1056/NEJM196805162782014
3. Jin L, Lin L, Li GY, Liu S, Luo DJ, Feng Q, et al. Monosodium glutamate exposure during the neonatal period leads to cognitive deficits in adult Sprague-Dawley rats. *Neurosci Lett.* 2018 Aug;682:39-44. PMID: 29885453. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.008
4. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache?: a systematic review of human studies. *J Headache Pain.* 2016;17(1):54. PMID: 27189588. PMCID: PMC4870486. doi: 10.1186/s10194-016-0639-4
5. Nnadozie JO, Chijioke UO, Okafor OC, Olusina DB, Oli AN, Nwonu PC, et al. Chronic toxicity of low dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Res Notes.* 2019 Sep;12(1):593. PMID: 31533812. PMCID: PMC6751858. doi: 10.1186/s13104-019-4611-7
6. Bevzo VV. Vplyv tryvaloho vvedennya hlutamatu natriyu na riven deyakykh metabolitiv azotystoho obminu v syrovattsi krovi shchuriv [The effect of long-term administration of monosodium glutamate on the level of some metabolites of nitrogen metabolism in the serum of rats]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny.* 2017;135(1): 83-86. [Ukrainian]

7. Konopelnyuk IYu, Pybytko IYu, Tsyryuk OI, Falalyeyeva TM. Patofiziologichna kharakterystyka eksperymentalnoi modeli ozhyrinnya u samyts shchuriv, vyklykanoi neonatalnym vvedennyam hlutamatu natriyu [Pathophysiology characteristics of the experimental model of obesity in female rats induced neonatal administration of monosodium glutamate]. *ScienceRise: Biological Science*. 2016;3(2):14-8. [Ukrainian] doi: 10.15587/2519-8025.2016.83570
8. Sasaki-Hamada S, Hojyo Y, Mizumoto R, Koyama H, Yanagisawa S, Oka JI. Cognitive and hippocampal synaptic profiles in monosodium glutamate-induced obese mice. *Neurosci Res*. 2021 Sep;170:201-7. PMID: 32949668. doi: 10.1016/j.neures.2020.08.005
9. Bevzo VV. Doslidzhennya toksodynamiky hlutamatu natriyu na orhanizm shchuriv za umovy tryvaloho yoho vvedennya [Studies of the toxodynamics of monosodium glutamate on the body of rats under prolonged administration]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiya*. 2016;15(2(56)):13-16. [Ukrainian]
10. Simrok KT. Ultrastruktura biominerala dentynu nyzhnoho riztsya shchuriv pislya 60-dennoho zastosuvannya hlutamatu natriya i ionizuyuchoho vyprominyuvannya [Ultrastructure of the dentin biomineral of the lower incisor of rats after 60 days of application of monosodium glutamate and ionizing radiation]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2015;22(36):81-83. [Ukrainian]
11. Hordiyenko LP, Neporada KS. Metabolichni zminy u tkanyakh slynykh zaloz shchuriv za umov vysokokaloriynoi diyety [Metabolic changes in the salivary glands of rats under a high-calorie diet]. *Visnyk UMSA. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2015;15(1):163-167. [Ukrainian]
12. Hordiyenko LP, Yeroshenko HA, Neporada KS. Osoblyvosti morfolohichnykh zmin v slynykh zalozakh shchuriv za umov hlutamatu indukovanoho ozhyrinnya [Features of morphological changes in the salivary glands of rats under conditions of glutamate-induced obesity]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015; 2 (49):93-99. [Ukrainian]
13. Hordiyenko LP, Yeroshenko HA, Neporada KS. Morfolohichni zminy v slynykh zalozakh shchuriv za umov diyety-indukovanoho ozhyrinnya [Morphological changes in the salivary glands of rats under conditions of diet-induced obesity]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015;4(53):108-110. [Ukrainian]
14. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Savchenyuk OA, Falalyeyeva TM, Sukhodolya SA, Berehova TV. Ekzokrynna funktsiya pidshlunkovoi zalozy u shchuriv za umov eksperymentalnoho ozhyrinnya [Exocrine function of the pancreas in rats under experimental obesity]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2014;60(1):41-48. [Ukrainian]. PMID: 24809173. doi: 10.15407/fz60.01.041
15. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Falalyeyeva TM, Berehova TV. Vplyv tryvaloho vvedennya hlutamatu natriyu na strukturu pidshlunkovoi zalozy shchuriv [The effect of prolonged administration of monosodium glutamate on the structure of the pancreas of rats]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2012;58(2):59-65. [Ukrainian]. PMID: 22873054. doi: 10.15407/fz58.02.059
16. Agus A, Denizot J, Thévenot J, Martinez-Medina M, Massier S, Sauvanet P, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2016 Jan;6(1):19032. PMID: 26742586. PMCID: PMC4705701. doi: 10.1038/srep19032
17. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepatocardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum Exp Toxicol*. 2021 Nov;40(11):1825-51. PMID: 33887972. doi: 10.1177/09603271211010895
18. Takai A, Kikuchi K, Kajiyama Y, Sugiura A, Negishi M, Tsunashima H, et al. Serological and histological examination of a nonalcoholic steatohepatitis mouse model created via the administration of monosodium glutamate. *Int Sch Res Notices*. 2014(3):1-7. PMID: 27433515. PMCID: PMC4897218. doi: 10.1155/2014/725351
19. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol*. 2018 Feb;33(2):198-208. PMID: 29119727. doi: 10.1002/tox.22508
20. Abdollahzadeh A, Kianifard D, Saiah GV. Study of the long-term and dose dependent effects of methylphenidate and monosodium glutamate on the hormonal alterations of the pituitary-testicular axis and sperm analysis in adolescence rats. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca Vet Med*. 2017;74(1):75-81. doi: 10.15835/buasvmcn-vet:12607
21. Umbuzeiro GA, Heringa M, Zeiger E. In Vitro Genotoxicity Testing: Significance and Use in Environmental Monitoring. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2017;157:59-80. PMID: 27631084. doi: 10.1007/10_2015_5018
22. Bevzo VV. Superoksyddysmutazna, katalazna y zahalna antyoksydantna aktyvnosti krovi ta pechinky shchuriv za diyi hlutamatu natriyu [Superoxide, Catalase and General Antioxidant Activity of Blood and Liver of Rats Based on Action of MSG]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2017;1(3):12-16. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs02.01.012
23. Kolenchenko OO, Falalyeyeva TM, Berehova TV, Kuryk OH. Strukturno-funktsionalni zminy v stynsi tovstoho kyshechnyky za umov vvedennya hlutamatu natriyu [Structural-Functional Changes in the Colon's Wall under Conditions of Sodium Glutamate Usage]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2017;5(7):39-43. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs02.05.039
24. Rutska AV, Hetsko NV, Krynytska IYa. Toksychnyi vplyv hlutamatu natriyu na zhyvyi orhanizm [Toxic effects of monosodium glutamate on living organisms]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017;19(1):119-127. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685

25. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, 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;15(4):e0231237. PMID: 32267892. PMCID: PMC7141667. doi: 10.1371/journal.pone.0231237
26. Albrahim T, Binobead MA. Roles of *Moringa oleifera* Leaf Extract in Improving the Impact of High Dietary Intake of Monosodium Glutamate-Induced Liver Toxicity, Oxidative Stress, Genotoxicity, DNA Damage, and PCNA Alterations in Male Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Dec;2018:4501097. PMID: 30647808. PMCID: PMC6311796. doi: 10.1155/2018/4501097
27. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:503-16. PMID: 30597304. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
28. Konrad SP, Farah V, Rodrigues B, Wichi RB, Machado UF, Lopes HF, et al. Monosodium Glutamate Neonatal Treatment Induces Cardiovascular Autonomic Function Changes in Rodents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1209-1214. doi: 10.6061/clinics/2012(10)14
29. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, Ringold AE, Ellingrod V. Dietary Glutamic Acid, Obesity, and Depressive Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021 Jan;11:620097. PMID: 33551881. PMCID: PMC7859478. doi: 10.3389/fpsy.2020.620097
30. Kraal AZ, Arvanitis NR, Jaeger AP, Ellingrod VL. Could Dietary Glutamate Play a Role in Psychiatric Distress? *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):13-9. PMID: 30699435. PMCID: PMC6667320. doi: 10.1159/000496294
31. Albrahim T, Binobead MA. Roles of *Moringa oleifera* Leaf Extract in Improving the Impact of High Dietary Intake of Monosodium Glutamate-Induced Liver Toxicity, Oxidative Stress, Genotoxicity, DNA Damage, and PCNA Alterations in Male Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Dec;2018:4501097. PMID: 30647808. PMCID: PMC6311796. doi: 10.1155/2018/4501097
32. Syed Imam R, Imam Rabbani S. Genotoxicity of Monosodium Glutamate: A Review on its Causes, Consequences and Prevention. *Undefined*. 2019;53(4):S510-7. doi: 10.5530/ijper.53.4s.145
33. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100. PMID: 19621070. PMCID: PMC2707010. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
34. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Jul;29(6):389-96. PMID: 30273089. doi: 10.1080/15376516.2018.1528649
35. Bera TK, Kar SK, Yadav PK, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: a systematic review. *World J Pharm Res*. 2017;5:139-44.
36. Zanfircu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019 Jul;18(4):1111-34. PMID: 31920467. PMCID: PMC6952072. doi: 10.1111/1541-4337.12448
37. Solomon U, Gabriel OO, Henry EO, Adrian IO, Anthony TE. Effect of monosodium glutamate on behavioral phenotypes, biomarkers of oxidative stress in brain tissues and liver enzymes in mice. *World J Neurosci*. 2015;5(5):339-49. doi: 10.4236/wjns.2015.55033
38. Wang Z, Zhang J, Wu P, Luo S, Li J, Wang Q, et al. Effects of oral monosodium glutamate administration on serum metabolomics of suckling piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2020 Jan;104(1):269-79. PMID: 31553089. doi: 10.1111/jpn.13212
39. Fouda YB, Ngo Lemba Tom E, Atsamo AD, Bonabe C, Dimo T. Effects of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* Engl (Rutaceae) on cardiovascular risks related to monosodium glutamate-induced obesity in rat: in vivo and in vitro assessments. *J Ethnopharmacol*. 2020 Oct;260:112972. PMID: 32446928. doi: 10.1016/j.jep.2020.112972
40. Caetano LC, Bonfleur ML, Ribeiro RA, Nardelli TR, Lubaczeuski C, do Nascimento da Silva J, et al. Taurine supplementation regulates Iκ-Bα protein expression in adipose tissue and serum IL-4 and TNF-α concentrations in MSG obesity. *Eur J Nutr*. 2017 Mar;56(2):705-13. PMID: 26621632. doi: 10.1007/s00394-015-1114-8
41. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:503-16. PMID: 30597304. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
42. Farhat F, Nofal S, Raafat EM, Ali A, Ahmed E. Monosodium glutamate safety, neurotoxicity and some recent studies. *J Pharm Sci*. 2021 Sep;64:222-243. doi: 10.21608/ajps.2021.187828
43. Huang XT, Li C, Peng XP, Guo J, Yue SJ, Liu W, et al. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β-cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci Rep*. 2017 Mar;7(1):44120. PMID: 28303894. PMCID: PMC5356012. doi: 10.1038/srep44120

44. Huang XT, Yue SJ, Li C, Huang YH, Cheng QM, Li XH, et al. A sustained activation of pancreatic NMDARs is a novel factor of β -Cell apoptosis and dysfunction. *Endocrinology*. 2017 Nov;158(11):3900-13. PMID: 28938426. doi: 10.1210/en.2017-00366
45. Niaz K, Zaplatic E, Spoor J. Extensive use of monosodium glutamate: A threat to public health? *EXCLI J*. 2018 Mar;17:273-8.
46. Tanner LB, Goglia AG, Wei MH, Sehgal T, Parsons LR, Park JO, et al. Four key steps control glycolytic flux in mammalian cells. *Cell Syst*. 2018 Jul;7(1):49-62. PMID: 29960885. PMCID: PMC6062487. doi: 10.1016/j.cels.2018.06.003
47. Yulyaningsih E, Rudenko IA, Valdearcos M, Dahlén E, Vagena E, Chan A, et al. Acute lesioning and rapid repair of hypothalamic neurons outside the blood-brain barrier. *Cell Rep*. 2017 Jun;19(11):2257-71. PMID: 28614713. PMCID: PMC5651178. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.060
48. Altaher W, Alhelo H, Chosky D, Kulesza RJ Jr. Neonatal exposure to monosodium glutamate results in impaired auditory brainstem structure and function. *Hear Res*. 2021 Jun;405:108243. PMID: 33865019. doi: 10.1016/j.heares.2021.108243
49. Foran L, Blackburn K, Kulesza RJ. Auditory hindbrain atrophy and anomalous calcium binding protein expression after neonatal exposure to monosodium glutamate. *Neurosci*. 2017 Mar;344:406-17. PMID: 28087338. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.01.004
50. Foran L, Kupelian C, Laroia S, Esper J, Kulesza RJ. Neonatal exposure to monosodium glutamate results in dysmorphology of orofacial lower motor neurons. *Folia Morphol (Warsz)*. 2017;76(4):582-9. PMID: 28612917. doi: 10.5603/FM.a2017.0052
51. Hazzaa SM, Abdelaziz SA, Eldaim MA, Abdel-Daim MM, Elgarawany GE. Neuroprotective Potential of *Allium sativum* against Monosodium Glutamate-Induced Excitotoxicity: Impact on Short-Term Memory, Gliosis, and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2020 Apr;12(4):1028. PMID: 32290031. PMCID: PMC7230314. doi: 10.3390/nu12041028
52. 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;8:938-61. PMID: 34026558. PMCID: PMC8120859. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.04.009
53. Liu Y, Zhou L, Xu HF, Yan L, Ding F, Hao W, 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 (Engl)*. 2013 Apr;126(7):1323-32.
54. Airaodion AI, Ogbuagu EO, Osemwowa EU, Ogbuagu U, Esonu CE, Agunbiade AP, et al. Toxicological effect of monosodium glutamate in seasonings on human health. *Global J Nutr Food Sci*. 2019;1(5):40-9. doi: 10.33552/GJNFS.2019.01.000522
55. Hazzaa SM, El-Roghy ES, Abd Eldaim MA, Elgarawany GE. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis, and P53 proapoptotic protein expression in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Jun;27(16):20014-24. PMID: 32236804. doi: 10.1007/s11356-020-08436-6
56. Majewski M, Jurgoński A, Fotschki B, Juśkiewicz J. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) - The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Nov;359:62-9. PMID: 30244120. doi: 10.1016/j.taap.2018.09.016
57. Aghajani M, Imani A, Faghihi M, Mahdavi MRV, Mahboubi S, Moradi F, et al. Does increased nitric oxide production and oxidative stress due to high fat diet affect cardiac function after myocardial infarction? *J Cell Mol Anesth*. 2017;2:3-8.
58. Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail MJ, Antoniadis CG, Possamai LA. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure. *Front Immunol*. 2018 Dec;9:2948. PMID: 30619308. PMCID: PMC6302023. doi: 10.3389/fimmu.2018.02948
59. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepatocardiac anomalies by inhibiting NF- κ B and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum Exp Toxicol*. 2021 Nov;40(11):1825-51. PMID: 33887972. doi: 10.1177/09603271211010895
60. Duan Y, Zeng L, Zheng C, Song B, Li F, Kong X, et al. Inflammatory links between high fat diets and diseases. *Front Immunol*. 2018 Nov;9:2649. PMID: 30483273. PMCID: PMC6243058. doi: 10.3389/fimmu.2018.02649
61. Nosseir NS, Ali MH, Ebaid HM. A histological and morphometric study of monosodium glutamate toxic effect on testicular structure and potentiality of recovery in adult albino rats. *Res J Biol Sci*. 2012;2:66-78.
62. Eweka A, Om'iniabohs F. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res*. 2011 Jan;1(1):37-43. doi: 10.4314/abs.v9i1.66569
63. Scalise M, Pochini L, Galluccio M, Console L, Indiveri C. Glutamine transport and mitochondrial metabolism in cancer cell growth. *Front Oncol*. 2017 Dec;7:306-10. PMID: 29376023. PMCID: PMC5770653. doi: 10.3389/fonc.2017.00306
64. Mohammed SS. Monosodium glutamate-induced genotoxicity in rat palatal mucosa. *Tanta Dent J*. 2017;14(3):112-9. doi: 10.4103/tdj.tdj_20_17

UDC 612.392:615.917: 547.466.64

Monosodium Glutamate: Mechanisms of Action and Role in the Development of Structural Changes of Organs and Systems (Literature Review)**Sodomora O. O.**

Abstract. *The purpose of the study was to analyze the available published data on the effects of monosodium glutamate on structure and function of different organs and systems of a living organism, as well as the role of monosodium glutamate in the development of certain pathologic conditions. Special attention was dedicated to the data pertaining the reported morphological manifestations of monosodium glutamate unfavorable effects on cardiovascular, digestive and reproductive systems, as well as metabolic processes. Data about suspected genotoxicity of monosodium glutamate was also analyzed with the effects on cancerogenesis in focus. Careful attention was paid to general design of specific studies, doses of monosodium glutamate administered and the rout of administration applied to facilitate estimation of relevance and clinical significance of the data obtained in any given study.*

Materials and methods. The search was done in the databases of Google Scholar, NCBI, PUBMED and Web of Science using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Guidelines. The depth of the search was 10 years but several older papers that were significant for understanding the background of the monosodium glutamate research were also included.

Results and discussion. Monosodium glutamate is a flavor enhancer that is widely used and is consumed by adults and children on a daily basis. Despite monosodium glutamate is generally considered to be safe for consumption and is permitted for use in many countries, numerous studies have shown its various toxic effects on organs and tissues that resulted in impaired structure and function. That is why scientific research on monosodium glutamate effects on the structure and function of certain organs and systems of a living organism remains relevant, especially given the variety and somewhat ambiguity of the data available. Available evidence of monosodium glutamate induced morphological changes has special clinical significance, as it is the structural disturbances that are the main underlying cause of impaired functions that result in development of pathologic processes and diseases. So determination of relevance and estimation of quality of the data available is crucial for its interpretation and determination of its possible clinical extrapolation.

Conclusion. The data shows that monosodium glutamate consumption may be associated with adverse effects, particularly with cardiotoxicity, hepatotoxicity, neurotoxicity, metabolic disorders, obesity, diabetes mellitus, chronic inflammation, behavioral changes and even genotoxicity. However, taking into account different design and methodology of the studies and various doses of monosodium glutamate administered, certain difficulties that arise while extrapolating the studies' results to wider population and their sometimes limited clinical application point towards the need for further research and generalizations on the effects of short-term and long-term administration of various doses of monosodium glutamate and their effects on molecular, biochemical and structural levels.

Keywords: monosodium glutamate, obesity, metabolic syndrome, hepatotoxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity, genotoxicity.

ORCID and contributionship:Olha O. Sodomora : 0000-0002-3434-5109^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Olha O. Sodomora**

Danylo Halitskiy Lviv National Medical University,
Normal Anatomy Department
69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine
tel: +380952773030, e-mail: o.sodomora@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.02.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування