

DOI: 10.26693/jmbs02.05.039
 УДК 612.335:613.29:613.392.7

Коленченко О. О., Фаласєва Т. М., Берегова Т. В., Курик О. Г.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В СТІНЦІ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ

Київський національний університет імені Т. Г. Шевченка,
 Науково-навчальний центр «Інститут біології і медицини»

olesya.kolenchenko@gmail.com

Метою дослідження стало вивчення морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки щурів під дією глутамату натрію (ГН).

Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях масою 145-180г. В трьох групах по 7 щурів вивчали вплив 10, 20 та 30-денного введення глутамату натрію в дозі 30 мг/кг 1 раз на добу, перорально (відповідає 2 г/людину).

У щурів після 10-денного введення ГН в слизовій оболонці товстої кишки знаходили вогнищеву помірну поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки; повнокрів'я, стази еритроцитів в судинах. Після 20-денного введення ГН в епітеліальних клітинах слизової оболонки відмічались дистрофічні зміни; спостерігали зменшення кількості келихоподібних клітин; помірну поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки; фібринозно-еритроцитарні тромби в капілярах слизової оболонки. В трьох випадках були знайдені ерозії. У щурів після 30-денного вживання ГН відмічали виражену поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки; фібринозно-еритроцитарні тромби в судинах. В одному випадку знайдена виразка в стінці кишки. В двох випадках знайдені ознаки помірно вираженої дисплазії залоз слизової оболонки, а в одному випадку - виражена дисплазія з утворенням пласкої тубулярної аденоми.

В результаті досліджень встановлено, що тривале щодобове вживання ГН навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки, виникнення ерозивно-виразкових уражень, а також диспластичних змін, що може бути небезпечним в плані потенціювання канцерогенезу в слизовій оболонці товстої кишки.

Ключові слова: товста кишка, глутамат натрію, морфологічні зміни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувались в

рамках наукової теми «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. Глутамат натрію (ГН) - широковідома харчова добавка Е 621 (MSG), яка надає стравам «м'ясний» смак. В той же час аніон глутамату, який належить до його складу, відіграє важливу роль в азотистому обміні, та є попередником таких речовин як ГАМК, альфа-кетоглутарат, глутамін. Також глутамінова кислота є одним з найважливіших нейромедіаторів в нервовій системі та належить до класу збуджуючих амінокислот [5, 11].

ГН вже впродовж тривалого часу використовують в продуктах харчування як підсилювач смаку. В Сполучених Штатах він визнаний безпечним. Тим не менш, ведуться дискусії відносно того, чи викликає вживання ГН з їжею якісь небажані реакції [8].

В Україні лише у 2000 р. після постанови Кабміну №342 від 17 лютого ГН внесли до переліку дозволених в Україні харчових добавок. Разом з тим, за останні 10 років зросла захворюваність населення на хвороби шлунково-кишкового тракту. Нині в Україні 40% дорослого населення і 10% дитячого мають проблеми з травленням.

Так як ГН є збуджуючою амінокислотою, збільшення його концентрації в синапсах в результаті вживання з їжею теоретично може призвести до підвищення збудження нейронів. Схожі зміни можуть призвести до змін деяких показників життєдіяльності, в тому числі і поведінки. У великих дозах глутамат здатен нанести значної шкоди здоров'ю [13, 14].

За даними досліджень останніх років стало відомо, що вченим вдалося відкрити молекулярний сигнальний механізм, який дає старт мієлінізації нейронів. З'ясувалося, що початок процесу мієлінізації дає активне виділення аксоном глутамату. Проте, доведено, що в певних концентраціях глутамат може викликати дуже сильні збудження і некроз нервових клітин [3, 19].

ГН використовується в більшості харчових технологій як харчова добавка і кількість його вживання практично неконтрольований процес. На сьогодні немає достовірних даних, які б показували в яких дозах і при яких умовах ГН шкідливий для здоров'я. Дослідження показали, що надлишок глутамату може провокувати розвиток гіпертонії й інсультів, хвороби Альцгеймера та аномалії розвитку нервової системи, збільшення маси тіла, зниження серцевої діяльності [7, 16, 17].

Наукові дискусії щодо безпечності вживання ГН розпочалися у 1968 р. після публікацій в англійському медичному журналі даних, що натрієва сіль глютамінової кислоти може бути причиною багатьох хвороб. Ці захворювання були об'єднані терміном «синдром китайського ресторану», симптомами якого є різкий біль у шлунку і грудях або голові, почервоніння обличчя, підвищення температури тіла, посилене потовиділення [10].

За результатами деяких досліджень, вільні солі глютамінової кислоти дуже швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, що може призвести до різких стрибків рівня глутамату в плазмі крові. Деякі вчені стверджують, що схожі піки можуть негативно впливати на нейрони, призводячи до судомної активності чи депресії. При внутрішньовенному введенні ГН може викликати загибель клітин в певних районах ЦНС, особливо навколо шлуночків мозку та гіпоталамусу, де найменше розвинений гематоенцефалічний бар'єр [4]. При проведенні експерименту виявлено, що введення у великих дозах перорально чи інтраперитонеально ГН новонародженим щурам чи мишам (0–14 днів) може призвести до гострої нейрональної дегенерації гангліозних клітин сітківки та різноманітних перивентрикулярних структур мозку, таких як дугоподібне ядро гіпоталамусу. Пошкодження гіпоталамусу, а особливо його дугоподібного ядра тягне за собою зміну виділення нейротрансмітерів, що може призвести до значного зниження репродуктивної функції [2, 12]. Також введення великих доз глутамату може сприяти зниженню фертильності у щурів. Репродуктивна дисфункція була виявлена як у самок, так і у самців. Дослідження впливу глутамату на пам'ять проводились на новонароджених курчатах. В ході експерименту курчатам вводили глутамат натрію (4,0 mM). Вченими був зроблений висновок, що глутамат може пригнічувати процеси відновлення в пам'яті [9, 15].

Метою даного дослідження стало вивчення морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки щурів під дією ГН.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили на щурах з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., Євро-

пейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальним етичним принципам експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 р.), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі [6]. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандартними правилами з упорядкування, устаткування та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях масою 145–180 г. В кожній групі було по 7 тварин. У трьох досліджуваних групах вивчали вплив 10, 20 та 30-денного введення глутамату натрію в дозі 30 мг/кг 1 раз на добу, перорально (відповідає 2 г/людину, які вважають безпечною дозою для здоров'я). Глутамат натрію розчиняли у 0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води кімнатної температури. Щурам трьох контрольних груп вводили впродовж 10, 20, 30 діб 0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води. Тварин виводили з експерименту летальною дозою уретану (3г/кг, внутрішньоочеревино). Фрагменти товстої кишки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, далі проводили за загальноприйнятими методиками; парафінові зрізи товщиною 4–5 мкм зафарбовували гематоксиліном-еозином. Для дослідження гістологічних препаратів використовували мікроскоп Olympus BX-41 ("Olympus Europe GmbH", Японія).

Результати дослідження та їх обговорення.

В контрольних групах щурів, що не отримували глутамату натрію, стінка товстої кишки була нормальної гістологічної будови з добре розвиненими криптами. Призматичний епітелій слизової високій; клітини з чіткими контурами; ядра клітин добре візуалізуються, помірно гіперхромні; дистрофічні зміни практично відсутні. Спостерігалась значна кількість келихоподібних клітин зі світлою цитоплазмою. Морфофункціональний стан епітелію слизової оболонки у значній мірі визначається вмістом келихоподібних клітин, які виділяють слизистий секрет, що полегшує проведення харчових мас по кишечнику. У власній пластинці слизової оболонки знаходяться дифузно розміщені лімфоцити, лімфоїдні скупчення і лімфоїдні фолікули, що відносяться до місцевої імунної системи. У підслизовій оболонці, яка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, розташовуються нервові і судинні елементи. М'язова оболонка представлена циркулярним і поздовжнім шарами гладких м'язів.

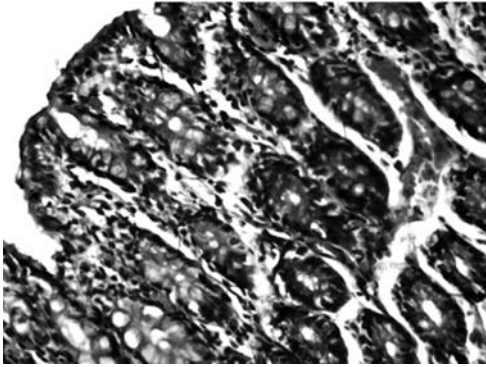


Рис. 1. Стінка товстої кишки – помірна поліморфно-клітинна інфільтрація, в слизовій оболонці. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

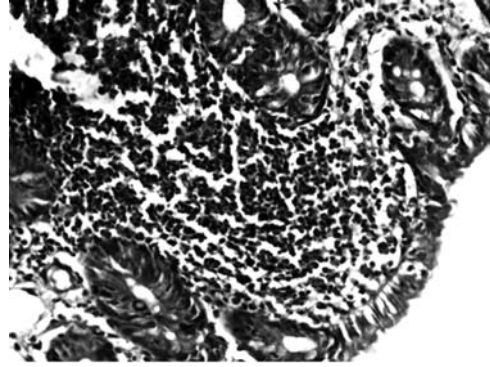


Рис. 2. Стінка товстої кишки - скупчення лімфоцитів в слизовій оболонці з утворенням лімфоїдного фолікула. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

У щурів після 10-денного введення глутамату натрію в слизовій оболонці товстої кишки виявили помірний набряк слизової оболонки, вогнищеву помірну інфільтрацію слизової оболонки лімфоцитами, гістіоцитами, плазматичними клітинами. Келихоподібні клітини з великою кількістю слизу (рис. 1). Відмічали повнокрів'я, стази еритроцитів в судинах слизової і підслизової оболонок.

Після 20-денного введення глутамату в епітеліальних клітинах слизової оболонки відмічались дистрофічні зміни у вигляді зернистої, вакуолізованої цитоплазми; у багатьох клітинах спостерігались зменшення кількості цитоплазми і збільшення розмірів ядра. Місцями визначались епітеліальні клітини з ознаками деструкції – епітеліоцити без чітких контурів, ядра з ознаками конденсації хроматину; в цитоплазмі клітин знаходились великі оптично порожні вакуолі, що є проявом порушення процесів обміну в клітинах з подальшою загибеллю клітин за механізмом апоптозу.

Спостерігали зменшення кількості келихоподібних клітин; помірну поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки, вогнищеву підслизової оболонок. Місцями знаходили ділянки скупчення лімфоїдних клітин по типу формування лімфоїдних

фолікулів (рис. 2), що свідчить про активізацію відповіді місцевої імунної системи. Відмічали також фібринозно-еритроцитарні тромби в капілярах слизової оболонки, що є початковими проявами розладів кровообігу в стінці кишки (рис. 3). В трьох випадках були знайдені ерозії - дефекти слизової оболонки із руйнуванням ворсин, поліморфно-клітинною інфільтрацією з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин, сегментоядерних нейтрофілів (рис. 4).

У щурів після 30-денного вживання глутамату відмічалась вогнищева виражена поліморфно-клітинна інфільтрація з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин, поодиноких сегментоядерних нейтрофілів слизової оболонки. Відмічались фібринозно-еритроцитарні тромби в судинах слизової і підслизової оболонок, як прояви розладів кровообігу. В одному випадку в стінці кишки була знайдена виразка - дефект до м'язового шару стінки (рис. 5). В двох випадках були знайдені ознаки помірно вираженої дисплазії залоз слизової оболонки, а в одному випадку - виражена дисплазія з утворенням пласкої тубулярної аденоми в слизовій оболонці товстої кишки (рис. 6). Дані зміни є етапами розвитку неопластичних процесів.

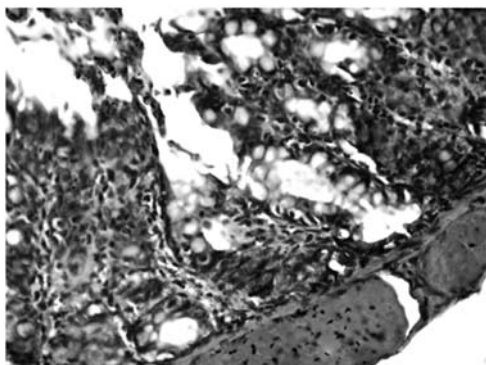


Рис. 3. Стінка товстої кишки - фібринозно-еритроцитарні тромби в просвіті судин. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

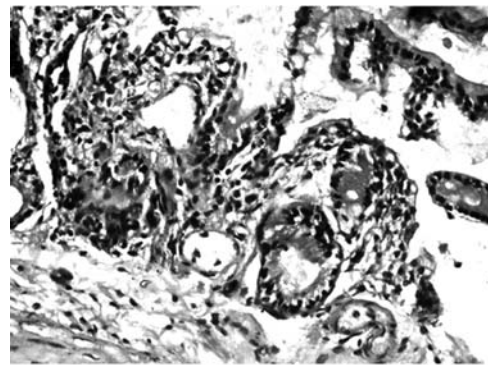


Рис. 4. Стінка товстої кишки - ерозія. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

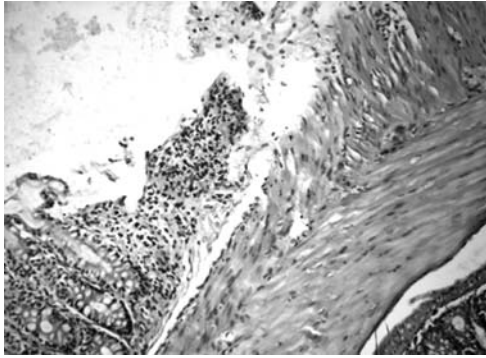


Рис. 5. Стінка товстої кишки - край виразки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х200

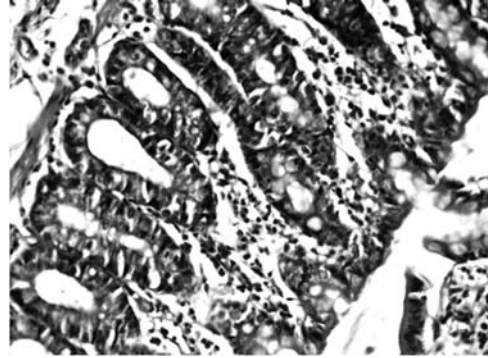


Рис. 6. Стінка товстої кишки - група залоз з дисплазією по типу формування пласкої аденоми. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

Висновки та перспективи подальших досліджень. Тривале щодобове вживання глутамату натрію навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки,

виникнення ерозивно-виразкових уражень, а також диспластичних змін, що може бути небезпечним в плані потенціювання канцерогенезу в слизовій оболонці товстої кишки, однак це потребує подальшого вивчення.

References

1. Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen*. Vinnytsya: Nova knyha, 2016. 328 s. [Ukrainian].
2. Dubovaya GA, Dubovaya YuN, Tatarenko DP. Vliyanie glutamata natriya na zhivye organizmy. *Visnik LNU imeni Tarasa Shevchenka*. 2013; 19 (278). 149-54. [Russian].
3. Karavaev EN, Popova IYu, Kichigina VF, Vliyanie glutamata na aktivnost neyronov medialnoy septalnoy oblasti in vitro. *Fundam issledovaniya*. 2005; 3: 18–22. [Russian].
4. Kuznetsov SL, Mushkambarov VL, Goryachkina VL. *Atlas po gistologii, tsitologii i embriologii*. M: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007. 600 s. [Russian].
5. Kurbat MN. L-Glutamat: sovremennyy vzglyad na izvestnyuyu aminokislotu. *Neyrokhimiya*. 2009; 26 (3): 202-7. [Russian].
6. Maltsev VI, Belousov DYU. Eticheskaya otsenka metodik provedeniya issledovaniy. *Ezhenedelnik Apteka*. 2001; 34: 35. [Russian].
7. Martsinkevich EV. Vliyanie dlitel'nogo potrebleniya glutamata natriya na serdechnuyu deyatelnost krysa. *XIX Mezgorodskaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh «Aktualnye problemy patofiziologii»*, 10–11 aprelya, Sankt-Peterburg, 2013. SPb, 2013. s. 29. [Russian].
8. Petrenko AS, Sukhanov BP. Praktika ispolzovaniya biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche v zarubezhnykh stranakh (na primere SShA). *Voprosy pitaniya*. 2011; 80 (1): 55-63. [Russian].
9. Salyha NO. Aktyvnist hlutationovoi systemy antyoksydantnoho zakhystu v shchuriv za diyi L-hlutaminovoi kysloty. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*. 2013; 85 (4): 40-7. [Ukrainian].
10. Falalyeyeva TI, Kukharskyi VM, Berehova TV. Vplyv tryvaloho vvedennya hlutamatu natriyu na strukturno-funktsionalnyi stan shlunka ta masu tila shchuriv. *Fiziol zhurn*. 2010; 56 (4): 102-10. [Ukrainian].
11. Falalyeyeva TM, Berehova TV, Shtanova LYa. Hlutamatni retseptory ta yikh rol u rehulyatsiyi sekretsiyi kysloty v shlunku (ohlyad literatury). *Ekspyrym ta klin fiziolohiya ta biokhimiya*. 2007; 2 (37): 53-9. [Ukrainian].
12. Cao Y, Song G. Purinergic modulation of respiration via medullary raphe nuclei in rats. *Respir Physiol & Neurobiol*. 2007; 155 (2): 114-20. DOI: 10.1016/j.resp.2006.04.013.
13. Collison KS, Zaidi MZ, Saleh SM, Inglis A, Mondreal R, Makhoul NJ, Bakheet R, Burrows J, Milgram NW, Al-Mohanna FA. Effect of trans-fat, fructose and monosodium glutamate feeding on feline weight gain, adiposity, insulin sensitivity, adipokine and lipid profile. *Br J Nutr*. 2011; 24: 1-10. DOI: 10.1017/S000711451000588X.
14. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, Kempfski O, Stehle P, Steinhart H, Walker R. Consensus meeting: monosodium glutamate—an update. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61: 304 - 13. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602526.
15. Sukhotina IA, Dravolina OA, Novitskaya Y, Zvartau EE, Danysz W, Bespalov AY. Effects of mGlu1 receptor blockade on working memory, time estimation, and impulsivity in rats. *Psychopharmacology*. 2008; 196: 211-20. DOI 10.1007/s00213-007-0953-2.

16. Onema OO, Farombi EO, Emerole GO, Ukoah AI, Onyeze GO. Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Indian. J Biochem Biophys.* 2006; 43 (1): 20-4.
17. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Falalieieva TM, Beregova TV. The influence of long-term monosodium glutamate feeding on the structure of rats pancreas. *Fiziol Zh.* 2012; 58 (2): 59–65.

УДК 612.335:613.29:613.392.7

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ
ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ**

Коленченко О. А., Фалалеева Т. М., Берегова Т. В., Курык Е. Г.

Резюме. Цель исследования - изучить морфологические изменения слизистой толстой кишки крыс под действием глутамата натрия (ГН).

Исследования проведены на белых нелинейных крысах-самцах массой 145-180г. В трех группах по 7 крыс изучали влияние 10, 20 и 30-дневного введения глутамата натрия в дозе 30 мг / кг 1 раз в сутки перорально (соответствует 2 г / человека).

У крыс после 10-дневного введения ГН в слизистой толстой кишки находили очаговую умеренную полиморфно-клеточную инфильтрацию слизистой; полнокровие, стазы эритроцитов в сосудах. После 20-дневного введения ГН в эпителиальных клетках слизистой отмечались дистрофические изменения; наблюдали уменьшение количества бокаловидных клеток; умеренную полиморфно-клеточную инфильтрацию слизистой; фибринозно-эритроцитарные тромбы в капиллярах слизистой оболочки. В трех случаях были найдены эрозии. У крыс после 30-дневного применения ГН отмечали выраженную полиморфно-клеточную инфильтрацию слизистой; фибринозно-эритроцитарные тромбы в сосудах. В одном случае найдена язва в стенке кишки. В двух случаях обнаружены признаки умеренно выраженной дисплазии желез слизистой, а в одном случае - выраженная дисплазия с образованием плоской тубулярной аденомы.

Длительное ежедневное употребление ГН даже в безопасных дозах приводит к возникновению морфологических изменений в стенке толстой кишки в виде очаговых воспалительных изменений слизистой оболочки, расстройств кровообращения в стенке кишки, возникновение эрозивно-язвенных поражений, а также диспластических изменений, что может быть опасным в плане потенцирование канцерогенеза в слизистой толстой кишки.

Ключевые слова: толстая кишка, глутамат натрия, морфологические изменения.

UDC 612.335:613.29:613.392.7

**Structural-Functional Changes in the Colon's Wall
under Conditions of Sodium Glutamate Usage**

Kolenchenko O., Falalyeyeva T., Beregova T., Kurik O.

Abstract. *The purpose of the study is to examine morphological changes of mucosa of rats' colon under the influence of monosodium glutamate (MSG).*

Materials and methods. Studies were conducted on white nonlinear male rats weighing 145-180 g. In three groups, 7 rats were examined towards the effect of 10, 20 and 30-day usage of sodium glutamate at a dose of 30 mg/kg once daily, orally (corresponding to 2 g/animal).

Research results. After 10 days of GH usage in rats, mucous membranes were found a moderate polymorphic-cellular infiltration; hyperfluid, stasis of erythrocytes in vessels. After 20 days of GH usage in the epithelial cells of the mucosa, dystrophic changes were observed; there was a decrease in the number of glass-shaped cells; moderate polymorphic-cell infiltration of the mucosa; fibrinous erythrocytic thrombi in the capillaries of the mucous membrane. Erosion was found in three cases. In rats after 30 days of GH use marked polymorphic-cell infiltration of the mucosa; fibrinous erythrocytic thrombi in the vessels. In one case, the ulcer was found in the gut wall. In two cases, signs of moderate dysplasia of the glands of the mucus have been found, and in one case, pronounced dysplasia with the formation of flat tubular adenoma.

Conclusions. Long-term daily MSG usage even in safe doses leads to morphological changes in the colon wall in the form of focal inflammatory changes in the mucous membrane, disorders of the circulatory system in the intestine wall, erosive and ulcerative lesions, as well as dysplastic changes, which may be dangerous in terms of potentiation of carcinogenesis in the mucous membrane of the large intestine.

Keywords: large intestine, sodium glutamate, morphological changes.

Стаття надійшла 21.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування