



УДК 612.346+612.349]:569.32:591.16
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.39-46

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ-САМЦІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ОЖИРІННЯ

Кочмарь М.Ю., Литвак Ю.В., Гецько О.І., Палапа В.Й.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Глутамат натрію широко використовується в світі як харчова добавка до продуктів харчування з метою покращення комерційної пропозиції. MSG завдяки підсиленню смаку має аромат, який не властивий жодному харчовому продукту.

Мета дослідження: вивчити в динаміці структурні зміни підшлункової залози при викликанні штучного ожиріння глутаматом натрію.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на білих щурах-самцях репродуктивного віку. Експериментальним тваринам вводили в раціон глутамат натрію (MSG) із лактозою.

Результати досліджень. У результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тваринами глутамату натрію та лактози в підшлунковій залозі, в її екзокринній та ендокринній частинах, розвиваються дегенеративні зміни, які виявляються на 4-ий тиждень експерименту.

Висновки. На підставі морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тваринами глутамату натрію та лактози в екзокринній частині підшлункової залози через 4 тижні розвиваються дегенеративні зміни.

Ключові слова: ожиріння, глутамат натрію, лактоза, підшлункова залоза.

Morphological changes of the pancreas in male rats of reproductive age after modeling obesity

Kochmar M.Yu., Lytvak Yu.V., Hetsko O.I., Palapa V.Y.

Abstract. Introduction. Monosodium glutamate is widely used in the world as a dietary supplement for the commercial supply improving. Due to the enhanced taste, MSG has an aroma which is not typical of any food product.

The aim of the study was to study the dynamics of structural changes in the pancreas in inducing artificial obesity with sodium glutamate.

Materials and methods. The experiment was performed on 12 three-month-old white male rats of reproductive age, which for 8 weeks orally with a metal catheter was injected once a day dissolved in water lactose with drinking water in a ratio of 1: 1. Sodium glutamate was added to food once a day in the amount of 0.07 mg per 1 kg of body weight of rats. Morphologically examined connective tissue and cellular elements of the endocrine and exocrine parts, as well as the acinus of the pancreas. The results of the study were compared with those of 4 control animals of the appropriate age.

Research results. As a result of morphological research it was established that under the conditions of ingestion of sodium glutamate and lactose in the pancreas in its exocrine and endocrine parts degenerative changes develop, which are detected in the 4th week of the experiment.

Conclusions. Based on the morphological study, it was found that after 1 week of daily intake of monosodium glutamate and lactose, the animals showed changes in the exocrine part of the pancreas, degenerative changes.

Key words: obesity, sodium glutamate, lactose, pancreas.

Вступ

Глутамат натрію (MSG) є однією з найпоширеніших у світі харчових добавок. Його токсичні ефекти були описані в численних дослідженнях на тваринах, однак у більшості з них метод введення і дози не були подібними до прийому MSG людьми. Глутамат натрію

широко використовується в світі як харчова добавка до продуктів харчування з метою покращення комерційної пропозиції. MSG завдяки підсиленню смаку має аромат, який не властивий жодному харчовому продукту. Цей смак переданий японською мовою як umami, тобто «смачний» [5]. У 1991 році середній при-



йом MSG людиною у Великобританії складав 580 мг на добу, а для екстремальних користувачів – 4,68 г на добу [11]. Розрахунковий середньодобовий прийом MSG людиною в промислово розвинених країнах становить 0,3–1,0 г, але це залежить від його вмісту в харчових продуктах і смакових уподобань людини [4, 6]. Урядами Австралії, Росії та Нової Зеландії в 2003 році опубліковані дані, за якими типова китайська трапеца ресторану містить від 10 до 1500 мг MSG на 100 г [7]. Пероральна летальна доза для 50% випробовуваних (LD 50) щурів становить 15000–18000 мг/кг ваги тіла [13].

Найменша доза у згаданих раніше дослідженнях при середньодобовому прийомі MSG 0,3–1,0 становила 2 г/кг маси тіла, що відповідає вживанню 140 г на 70 кг маси тіла людини [6].

Мета дослідження

Вивчити стан підшлункової залози щурів-самців репродуктивного віку після тривалого годування глутаматом натрію в умовах експериментального ожиріння.

Матеріали та методи

Експеримент проводили на 12-ти тримісячних білих щурах-самцях репродуктивного віку, яким упродовж 8 тижнів перорально за допомогою металевого катетера вводили 1 раз на день розчинену у воді лактозу з питною водою у співвідношенні 1:1. Глутамат натрію додавали в їжу 1 раз на день у кількості 0,07 мг на 1 кг маси тіла щура. Морфологічно досліджували сполучнотканинні та клітинні елементи ендокринної та екзокринної частин, а також ацинуси підшлункової залози. Результати дослідження порівнювали з показниками 4 контрольних тварин відповідного віку. Дослідження проведено на 24 щурах-самцях репродуктивного (3-місячного) віку масою 80–85 г. Тварини для проведення дослідження ретельно відбирали: кожну тварину оглядали, зважували й проводили маркування. Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експеримент проводили відповідно з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях [1]. Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин

від жорсткого поводження» [2]. Матеріали роботи розглянуто членами комісії з питань біоетики Львівського національного університету імені Данила Галицького, які дійшли спільної думки, що надані матеріали для експертизи науково обґрунтовані.

Експериментальні тварини були розділені на дві групи:

1. Контрольна, яка включає 4 білих щурів-самців.

2. Дослідна (24 щурів-самців), для отримання проявів ожиріння яким упродовж дня в раціон тварин додавали 20% розчин лактози у воді та глутамат натрію у співвідношенні 0,07 мг на 1 кг маси тіла щура.

Тварин виводили з експерименту наприкінці 1-го, 2-го, 3-го та 4-го тижня після моделювання ожиріння.

Для дослідження використовували такі методи: макро- та мікропрепарування, морфологічні та гістологічні методи дослідження

Для гістологічного дослідження відпрепаровану підшлункову залозу фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 8–10 мкм виготовляли на санному мікротомі Reichert і забарвлювали гематоксилін-еозином й азаном (для виявлення елементів сполучної тканини) [3]. Аналіз гістологічних препаратів проводили під світловим мікроскопом «Olympus BX63», фотографували за допомогою цифрової фотокамери Olympus DP7 із використанням програмного забезпечення «CellSens Dimension 1.8.1».

При гістологічному дослідженні підшлункової залози оцінювали структурні особливості її будови – параметри ацинусів, ациноцитів, сполучнотканинних перетинок і судинних елементів. Для додаткової об'єктивізації досліджень структур на гістологічних зрізах використовували систему підрахунку балів за трьома параметрами: «структура ацинусів», «розростання жирової тканини», «розростання сполучної тканини». Шкала гістологічного оцінювання в межах від 0 до 3 балів, де за 0 вважали нормальну характеристику гістологічного параметра, за 1 – незначне відхилення від норми, 2 – середнє відхилення, 3 – максимальне відхилення (табл. 1). Відповідно до цієї шкали мінімальну кількість балів (0) матиме підшлункова залоза без патологічних структурних змін, а максимальну (3) – із найбільшими відхиленнями від норми.



Таблиця 1

Шкала для гістологічного оцінювання змін у структурі підшлункової залози

Параметр	Градація структурних змін (бали)			
	0	1	2	3
Ацинуси	Нормальна структура	Поодинокі дрібні (2-4 клітини) та великі (понад 9 клітин)	30-50 % дрібних ацинусів, поодинокі великі, деструктивні зміни їх екзокриноцитів	Понад 50 % дрібних ацинусів, нечіткість їхніх меж, деструкція їх екзокриноцитів
Сполучна тканина	Нормальна структура	Розростання поблизу окремих міжчасточкових проток	Розростання поблизу близько 50 % міжчасточкових проток	Розростання в міжчасточкових і міжацинарних просторах
Жирова тканина	Відсутня	Поодинокі осередки між часточками	У складі близько 30 % міжчасточкових перегородок	Розростання в міжчасточкових і міжацинарних перегородках

Статистичний аналіз. Норму розподілу отриманих числових показників аналізували із застосуванням тесту Колмогорова-Смірнова. Дані представляли у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандарт відхилення. Визначали значущість відмінностей між групами за допомогою прикладної програми IBM SPSS Statistics 20.0.0.2 із використанням аналізу ANOVA. Рівень достовірності прийнятий $p < 0,05$.

Результати досліджень

Перший тиждень після моделювання ожиріння.

При гістологічному дослідженні підшлункової залози виявили, що ззовні вона вкрита тонкою сполучнотканинною капсулою, яка містить поодинокі видовжені фіброblastи з гіперхромним ядром.

Паренхіма підшлункової залози розділена сполучнотканинними перетинками на часточки і включає екзокринну та ендокринну частини.

Екзокринна частина, яка складає основну масу органа, представлена панкреатичними ацинусами (структурно-функціональні одиниці залози), а також вставними, внутрішньо- і міжчасточковими протоками. Чітко виражена загальна панкреатична протока. Ацинуси оточені тонким шаром сполучної тканини, у складі якої виявляють клітини фіброblastичного диферону, тонкі волокна та кровоносні капіляри. Подекуди в площину зрізу потрапляють тільця Фатер-Пачіні (пластинчасті тільця), різновид інкапсульованих рецепторних закінчень [10].

Ацинуси мають округлу або овальну форму і містять 6-12 ациноцитів трикутної, чотирикутної, округлої та овальної форми й протокові епітеліоцити. Широкою основою ациноци-

ти розташовані на базальній мембрані, а звуженою апікальною поверхнею сходяться до центру ацинуса. Цитоплазма цих клітин в апікальній частині (зимогенна зона) заповнена крупнозернистими секреторними гранулами, що містять зимоген, тобто ферменти неактивної форми. При забарвленні азаном цитоплазма цих екзокринних ациноцитів в зимогенній зоні зерниста, характеризується оксифілією. Ядро з еухроматином розміщувалося ексцентрично у гомогенній зоні (базальна частина клітини), містить від 2 до 4 ядерець. Цитоплазма в цій зоні характеризується базофілією, що свідчить про активний біосинтез білків.

Від бічної частини ацинусів відходять вставні протоки, що прилягають до ациноцитів; зливаючись, утворюють міжацинарні протоки й внутрішньочасточкові протоки. Внутрішні стінки протоків вкриті одношаровим кубічним епітелієм, до якого прилягав шар пухкої волокнистої сполучної тканини. У внутрішньочасточкових протоках виявляли вакуольні включення, які розташовуються вздовж епітеліальних клітин. Внутрішньочасточкові й часточкові судини розширені, заповнені еритроцитами.

Лімфатичні судини в просвітах містять гомогену еозинофільну рідину (рис. 1).

Ендокринна частка представлена острівцями Лангерганса, які мають овальну, округлу або зірчасту форму, складаються з різних видів невеликих за розміром ендокринних клітин, які слабше пофарбовані, ніж ацинарні. Деструктивних змін клітин не виявлено. Через острівця проходять гемокапіляри.

Загалом описана структура підшлункової залози на цей термін спостереження не відрізнялась від характерної для контрольних тварин гістологічної картини.

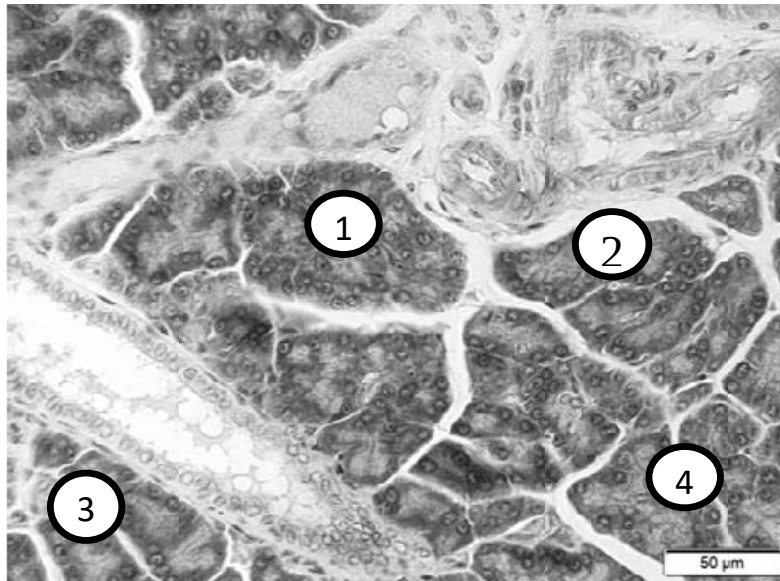


Рис. 1. Фрагмент паренхіми підшлункової залози на четвертий день появи ознак експериментального ожиріння. Забарвлення гематоксилін- еозин. Зб.: об. – 40, ок. – 10.

- 1 – ацинус округлої форми; 2 – ацинус овальної форми; 3 – екзокриноцити;
4 – крупновакуольні включення у внутрішньочасточкових протоках.

Чотири тижні після моделювання експериментального ожиріння

Ациноси підшлункової залози характеризуються різними розмірами. Екзокринні ациноцити мають кубічну та трикутну форму, цитоплазма заповнена зимогенними гранулами. У деяких клітин відсутні ядра. У більшості ациноцитів мембрана чітко визначається [12]. У деяких ациносах на зрізах присутні вставні протоки.

Слід зазначити, що майже у всій структурі підшлункової залози ациноси чітко відділяються один від одного через ознаки набряку

прошарків сполучної тканини. Окрім того, спостерігається набряк адвентиційної оболонки і гіперплазія ендотелію судин, стаз (рис. 2).

Просвіти міжчасточкових протоків заповнені гомогенною рідиною з вакуольними включеннями. Їх стінки потовщені внаслідок набряку, спостерігається розростання сполучної тканини та гіпертрофія епітелію [14]. Навколо них подекуди спостерігається утворення жирової тканини з великими адипоцитами, які перемежуються з ділянками сполучної тканини (рис. 3). Між часточками спостерігали розростання сполучної тканини.

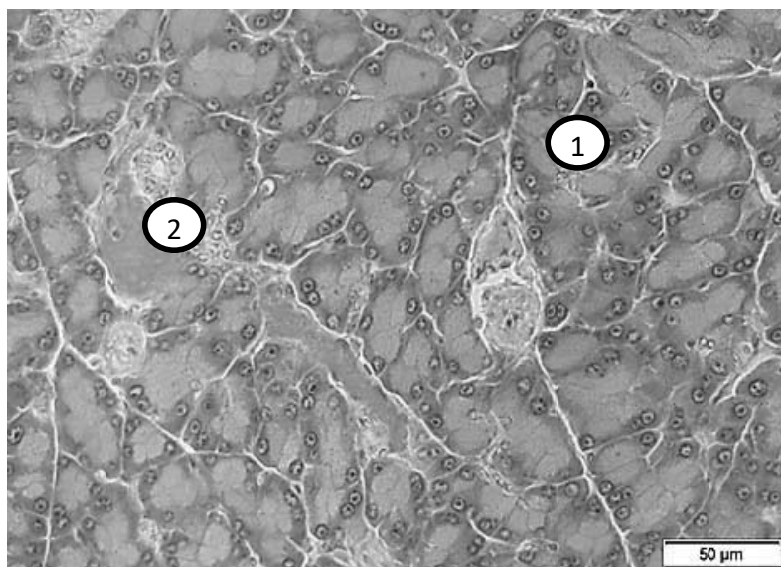


Рис. 2. Фрагмент тканини підшлункової залози на 25 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.: об. – 40, ок. – 10

- 1 – ацинуци різної форми, заповнені зимогенними гранулами;
2 – набряк сполучної тканини та адвентиційної оболонки судин, повнокрів'я.

Вісім тижнів після моделювання ожиріння
Дегенеративні порушення проявлялися зменшенням розмірів ацинусів, відмежо-

вуванням один від одного шарами пухкої сполучної тканини, площа якої підвищена (рис. 3).

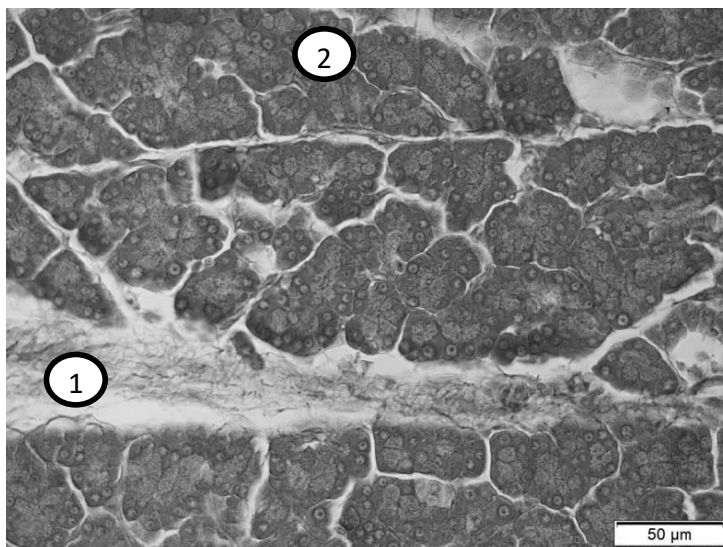


Рис. 3. Фрагмент тканини підшлункової залози щура на 4-му тижні експерименту.
Забарвлення азаном. Зб.: об. – 40, ок. – 10.

- 1 – прошарок пухкої сполучної тканини;
2 – ацинуси зменшених розмірів.

У екзокриноцитах спостерігали зморщені дрібні ядра, зменшення обсягу цитоплазми через зниження вмісту зимогенних гранул, що відображає порушення їхнього функціонування.

Деякі ацинуси і навіть часточки були заміщені жировою тканиною (рис. 4). Інші дослідники повідомляли про накопичення вільних жирних кислот як поза клітинами, так і всередині екзокриноцитів у тварин на фоні трива-

лої дієти з високим вмістом жирів [8, 9]. При цьому було показано, що основна частка накопичуваного жиру припадає саме на екзокринну частину підшлункової залози, що спричинює деструкцію екзокриноцитів і розвиток фіброзу [9].

Сполучна тканина розросталася в міжацинарних і міжчасточкових проміжках, призводячи до деформації як окремих екзокринних ациноцитів, так і ацинусів загалом.

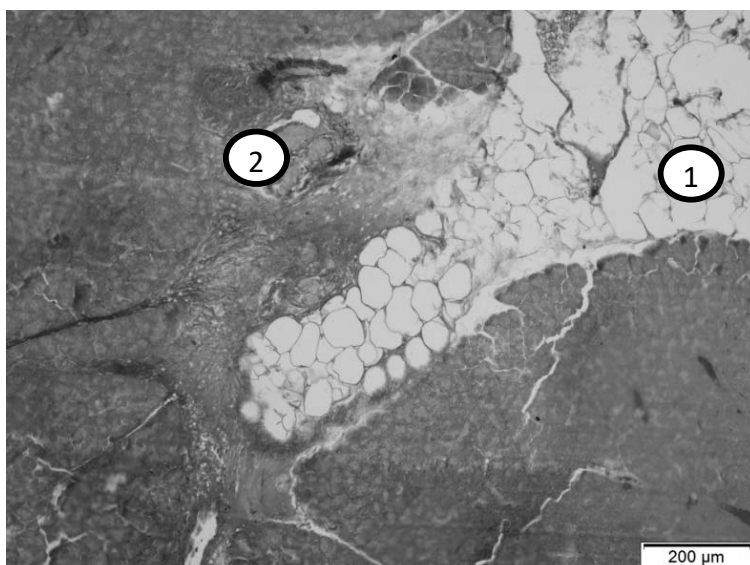


Рис. 4. Фрагмент тканини підшлункової залози щура на 8-му тижні експерименту.
Забарвлення азаном. Зб.: об. – 40, ок. – 10

- 1 – заміщення часточок жировою тканиною;
2 – розростання сполучної тканини.



Спостерігається виражений набряк на всій території органу. Судини були запалі, не містили еритроцитів. Описані зміни є характерними для хронічного панкреатиту та

свідчать про порушення функціонування органу.

Результати напівкількісної оцінки стану підшлункової залози представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати оцінювання структури підшлункової залози за бальною напівкількісною шкалою (сумарний показник, $M \pm m$)

Оцінка	Термін спостереження, тиждень		
	1	4	8
Кількість балів	0,2±0,1	3,0±0,17	7,1±0,26

Примітка. Значущі відмінності за результатами однофакторного дисперсійного аналізу ($p < 0,0001$) виявлено між показниками 1 тижня порівняно з 4 та 8 тижнями дослідження, а також між 4 та 8 тижнями дослідження.

Стосовно окремих показників у результаті проведення апостеріорного тесту Дункана виявлено, що за гістологічними параметрами «сполучна тканина» і «жирова тканина» результати були значуще гіршими ($p = 0,000$) порівняно з 1-им тижнем і з 4-им та 8-им тижня-

ми ($p = 0,000$). Найгірші показники за цими параметрами визначено на 8-му тижні. За параметром «ацинуса» показники, які не відрізнялися між собою, групувалися за термінами в порядку прогресування деструктивних змін: 1-ий і 4-ий; 4-ий і 8-ий тижні (табл. 3).

Таблиця 3

Результати оцінювання структури підшлункової залози за окремими гістологічними параметрами ($M \pm m$)

Термін, тиждень	Гістологічний параметр (кількість балів)		
	Сполучна тканина	Жирова тканина	Ацинуси
1	0	0	0,24±0,10
4	1,38±0,15	0,48±0,15	1,14±0,08
8	2,52±0,10	2,00±0,17	2,57±0,11

У ендокринної частки підшлункової залози відзначається зменшення кількості та площі островців Лангерганса в умовах моделювання ожиріння порівняно з тваринами контрольної групи [15]. Крім того, визначено зменшення щільності клітин у цих ділянках та підвищення клітин з апоптозом.

Отже, у результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тваринами глютаму натрію і лактози в підшлунковій залозі в її екзокринній та ендокринній частинах розвиваються дегенеративні зміни, які виявляються на 4-ий тиждень експерименту.

Висновки

1. На підставі морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тва-

ринами глютаму натрію та лактози в екзокринній частині підшлункової залози через 4 тижні розвиваються дегенеративні зміни (набряк, розростанням сполучної та жирової тканин, порушення гістологічної структури ацинусів і ациноцитів), які прогресують до 8-го тижня експерименту. Виявлено накопичення жиру в міжчасточкових просторах підшлункової залози та розростання сполучної тканини.

2. У ендокринній частині підшлункової залози виявлено зменшення кількості островків Лангерганса, зниження в них щільності клітин і підвищення клітин з ознаками апоптозу.



ЛІТЕРАТУРА

1. Европейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Збірник договорів Ради Європи. Страсбург, 18 березня 1986 року. Retrieved from http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137.
2. Закон України про захист тварин від жорстокого поводження (2006). Відомості Верховної Ради України (ВВР). Retrieved from <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
3. Коржевская ДЕ, Гиляров АВ. Основы гистологической техники. С-Пб. Спецлит. 2010;95 [Korzhevskij DE, Gilyarov AV. Osnovy` gistologicheskoy tekhniki. SPb.: SpeczLit. 2010;95. [In Russian].
4. Alsamarrai, A., Das, S. L., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), 1635-1644.e5. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.038
5. Birks S.. Umami -The fifth taste. *Food Manufacture* 2005;80: 28–29.
6. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Paul A, Greenberger PA, Leslie C, Grammer LC, Ditto AM, Harris KE, Shaughnessy MA, Yarnold PR, Corren J, Saxon A (2000) Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 130:1058S–1062S
7. Freeman, M. (2006). "Reconsidering the Effects of Monosodium Glutamate: A Literature Review," *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18(10), 482-6.
8. Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(3), 212-223. doi:10.3164/jcbn.09-83
9. Matsuda, A., Makino, N., Tozawa, T., Shirahata, N., Honda, T., Ikeda, Y., ... Kawata, S. (2014). Pancreatic Fat Accumulation, Fibrosis, and Acinar Cell Injury in the Zucker Diabetic Fatty Rat Fed a Chronic High-Fat Diet. *Pancreas*, 43(5), 735-743. doi:10.1097/mpa.0000000000000129
10. Rebours, V., Garteiser, P., Ribeiro-Parenti, L., Cavin, J., Doblas, S., Pagé, G., Couvelard, A. (2018). Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-34515-3
11. Rhodes, J., Titherley, A. C., Norman, J. A., Wood, R. & Lord, D. W. (1991). "A Survey of the Monosodium Glutamate Content of Foods and an Estimation of the Dietary Intake of Monosodium Glutamate," *Food Additives & Contaminants*, 8(5), 663-72.
12. Setiawan, V. W., Pandol, S. J., Porcel, J., Wei, P. C., Wilkens, L. R., Le Marchand, L., Monroe, K. R. (2017). Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 257-265.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.038
13. Walker, R. & Lupien, J. R. (2000). The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate, *Journal of Nutrition*, 130(4S Suppl), 1049S-52S.
14. Yu, T., & Wang, C. (2017). Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(6), 735-747. doi:10.1111/jdi.12665
15. Zhang, X., Cui, Y., Fang, L., & Li F. (2008). Chronic High-Fat Diets Induce Oxide Injuries and Fibrogenesis of Pancreatic Cells in Rats. (2008). *Pancreas*, 37(3), e31-e38. doi:10.1097/mpa.0b013e3181744b50

REFERENCES

1. Evropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei. Zbirnyk dohovoriv Rady Evropy. Strasburh, 18 bereznia 1986 roku. Retrieved from http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137. [European Convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes. Collection of Treaties of the Council of Europe. Strasbourg, 18 March 1986. Retrieved from http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137].
2. Zakon Ukrainy pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia. (2006). Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR). Retrieved from <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>. 1. [Law of Ukraine on protection of animals from cruel treatment. (2006). Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). Retrieved from <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>].
3. Korzhevskaiia DE, Hyliarov AV. Osnovy` hystolohycheskoi tekhniki. S-Pb. Spetslyt. 2010;95 [Korzhevskij DE, Gilyarov AV. Osnovy` gistologicheskoy tekhniki. SPb.: SpeczLit. 2010;95. [In Russian]. [Korzhevskaya DE, Gilyarov AV. Basics of histological technique. S-Pb. Spetslit. 2010;



- 95 [Korzhevskij DE, Gilyarov AV. Osnovy` gistologicheskoy tekhniki. SPb .: SpeczLit. 2010; 95. In Russian].
4. Alsamarrai, A., Das, S. L., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), 1635-1644.e5. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.038
 5. Birks S. Umami -The fifth taste. *Food Manufacture* 2005;80: 28-29.
 6. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Paul A, Greenberger PA, Leslie C, Grammer LC, Ditto AM, Harris KE, Shaughnessy MA, Yarnold PR, Corren J, Saxon A (2000) Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 130:1058S-1062S
 7. Freeman, M. (2006). "Reconsidering the Effects of Monosodium Glutamate: A Literature Review," *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18(10), 482-6.
 8. Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(3), 212-223. doi:10.3164/jcbrn.09-83
 9. Matsuda, A., Makino, N., Tozawa, T., Shirahata, N., Honda, T., Ikeda, Y., ... Kawata, S. (2014). Pancreatic Fat Accumulation, Fibrosis, and Acinar Cell Injury in the Zucker Diabetic Fatty Rat Fed a Chronic High-Fat Diet. *Pancreas*, 43(5), 735-743. doi:10.1097/mpa.000000000000129
 10. Rebours, V., Garteiser, P., Ribeiro-Parenti, L., Cavin, J., Doblas, S., Pagé, G., Couvelard, A. (2018). Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-34515-3
 11. Rhodes, J., Titherley, A. C., Norman, J. A., Wood, R. & Lord, D. W. (1991). "A Survey of the Monosodium Glutamate Content of Foods and an Estimation of the Dietary Intake of Monosodium Glutamate," *Food Additives & Contaminants*, 8(5), 663-72.
 12. Setiawan, V. W., Pandol, S. J., Porcel, J., Wei, P. C., Wilkens, L. R., Le Marchand, L., Monroe, K. R. (2017). Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 257-265.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.038
 13. Walker, R. & Lupien, J. R. (2000). The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate, *Journal of Nutrition*, 130(4S Suppl), 1049S-52S.
 14. Yu, T., & Wang, C. (2017). Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(6), 735-747. doi:10.1111/jdi.12665
 15. Zhang, X., Cui, Y., Fang, L., & Li F. (2008). Chronic High-Fat Diets Induce Oxide Injuries and Fibrogenesis of Pancreatic Cells in Rats. (2008). *Pancreas*, 37(3), e31-e38. doi:10.1097/mpa.0b013e3181744b50

Отримано 28.05.2020 р.