

УДК 616-056.257:611.018.53
DOI 10.24144/1998-6475.2021.51.39-47

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ДІЇ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Гаранко Т.В.¹, Матешук-Вацеба Л.Р.², Головацький А.С.¹, Кочмарь М.Ю.¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород;

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, м. Львів

Резюме. Вступ. Глутамат натрію є однією з найпоширеніших харчових добавок у світі. Мета дослідження: встановити особливості будови брижових лімфатичних вузлів щурів-самців і самок під впливом глутамату натрію, а також визначити можливості корекції мелатоніном структурних змін, викликаних дією глутамату натрію. Матеріали та методи. Дослідження проведено на 94 білих щурах-самцях і самках репродуктивного віку (2,5–6,5-місячних) масою 120–300 г. Експериментальні тварини поділені на 6 груп. Результати досліджень. Через вісім тижнів дії глутамату натрію субмікроскопічно в паренхімі лімфатичних вузлів міжклітинні простори розширені, лімфоцити мають низьку електронну щільність, спостерігається каріолізис, органели на різних етапах розпаду, міжклітинні контакти представлені атрофованими десмосомами. Кількість макрофагів зростає, в цитоплазмі яких та у міжклітинних просторах велика кількість клітинного детриту та осміофільних включень, що свідчить про високу інтенсивність процесу гібелі клітин. Після чотиритижневої корекції мелатоніном дії ВКД, зумовленої шеститижневим впливом глутамату натрію, серед не змінених лімфоцитів частка деструктивно змінених клітин значно зменшилася, кількість осміофільних (жирових) включень значно зменшилася як у міжклітинному просторі, так і в цитоплазмі клітин, що свідчить про регрес ознак, зумовлених висококалорійною дією. Через вісім тижнів ВКД із наступним застосуванням впродовж чотирьох тижнів мелатоніну електронно-мікроскопічно частка деструктивних змін дещо зменшилася щодо групи тварин, що перебували вісім тижнів під дією глутамату натрію. Проте кількість апоптично змінених клітин, активних макрофагів та плазмоцитів залишається високою. Висновки. Введення мелатоніну після попереднього шеститижневого впливу глутамату натрію значно відновлює структурну організацію, а отже і функції лімфатичних вузлів. Введення мелатоніну після попереднього восьмитижневого впливу глутамату натрію частково відновлює структурну організацію та функцію даного органа, що свідчить про розвиток незворотних змін при дії глутамату натрію впродовж восьми тижнів.

Ключові слова: експеримент, лімфатичний вузол, глутамат натрію, лімфоцити, мелатонін

Electronic-microscopic changes of lymph nodes under the action of sodium glutamate and its correction

Harapko T., Mateshuk-Vatseba L., Holovatskyi A., Kochmar M.

Abstract. Introduction. Sodium glutamate is one of the most common dietary supplements in the world. The aim of the study was to establish the structure of mesenteric lymph nodes of male and female rats under the influence of sodium glutamate, as well as to determine the possibility of correction of structural changes caused by sodium glutamate by melatonin. Materials and methods. The study was performed on 94 white male and female rats of reproductive age (2.5–6.5 months) weighing 120–300 g. The experimental animals were divided into 6 groups. Research results. After eight weeks of exposure to monosodium glutamate submicroscopically in the parenchyma of the lymph nodes, the intercellular spaces are expanded, lymphocytes have a low electron density, there is karyolysis, organelles at different stages of decay, intercellular contacts are atrophied desmosomes. The number of macrophages has increased, in the cytoplasm of which and in the intercellular spaces a large number of cellular detritus and osmophilic inclusions. The latter indicates an increase in the process of cell death. After four weeks of correction of HCD by melatonin, with a previous six-week exposure to monosodium glutamate, among unaltered lymphocytes, the proportion of destructively altered cells decreased significantly, the number of osmophilic (fat) inclusions significantly decreased both in the intercellular space



and in the cytoplasm of cells, which indicates the regression of signs of a high-calorie diet. After eight weeks of HCD, followed by four weeks of melatonin electron microscopically, the proportion of destructive changes decreased slightly compared to the group of animals that were under the influence of sodium glutamate for eight weeks. However, the number of apoptotically altered cells, active macrophages and plasma cells remains high. **Conclusions.** The introduction of melatonin after a previous six-week exposure to monosodium glutamate significantly restores the structural organization, and hence the functions of this organ. Administration of melatonin after a previous eight-week exposure to monosodium glutamate partially restores the structural organization and function of this organ, indicating the development of profound destructive changes in the action of monosodium glutamate for eight weeks.

Key words: experiment, lymph node, sodium glutamate, lymphocytes, melatonin

Вступ

На сьогоднішній день важко уявити харчову промисловість без використання харчових добавок, серед яких однією з найпоширеніших не лише в Україні, але й у цілому світі є глутамат натрію (MSG, $C_5H_8NO_4NaH_2O$) [2, 5, 7, 8]. При тривалому вживанні глутамату натрію виникає низка захворювань та ускладнень, лікування яких викликає значні труднощі [5, 7, 8, 10, 15]. Описані дослідження свідчать про те, що хронічне введення глутамату натрію викликає зміни в паренхімі нирки щурів. Окислювальний стрес, індукований глутаматом натрію, в тканині нирки щурів є наслідком підвищення концентрації глюкози в результаті ниркового глюконеогенезу після введення даної речовини. Автори дійшли висновку, що особи, в яких виявлені порушення метаболізму глюкози, повинні обмежити споживання харчових продуктів, що містять глутамат натрію [12].

Актуальним питанням залишається можливість корекції змін, викликаних дією глутамату натрію. Пошуки шляхів вирішення цієї проблеми постійно проводяться як морфологами, так і клініцистами. Актуальним питанням сьогодення є вивчення впливу глутамату натрію, на органи імунного захисту, зокрема лімфатичні вузли [11, 14]. Це вторинні імунні органи, в яких відбувається антиген-залежна проліферація та диференціація Т- і В-лімфоцитів.

Із метою корекції нами обрано мелатонін – це біогенний амін, один із нейрогормонів, що утворюється пінеалоцитами епіфізу [1, 4, 6]. Щодо патогенезу дії мелатоніну на організм, то одним із ключових механізмів впливу мелатоніну на метаболізм жирової тканини є його взаємодія з лептином («гормоном голоду»), що є гормоном, який синтезується в адипоцитах і бере участь у регуляції енергетичного обміну в організмі і маси тіла. Він зменшує апетит, підвищує витрати енергії, змінює метаболізм жирів і глюкози, а також нейро-

ендокринну функцію завдяки прямому впливу або активації специфічних структур в центральній нервовій системі [9].

Мета дослідження

Встановити особливості будови брижових лімфатичних вузлів щурів-самців і самок під впливом глутамату натрію, а також визначити можливості корекції мелатоніном структурних змін, викликаних дією глутамату натрію.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 94 білих щурах-самцях і самках репродуктивного віку (2,5–6,5-місячних) масою 120–300 г.

Мікроанатомію структурних компонентів брижових лімфатичних вузлів білих щурів за умов фізіологічної норми дослідили на 10 інтактних тваринах. Експериментальних тварин поділено на 6 груп: перша група – тварини, які отримували глутамат натрію впродовж двох тижнів; впродовж чотирьох (друга група), шести (третья група), восьми тижнів (четверта група); тварини, які отримували впродовж шести тижнів глутамат натрію, після чого чотири тижні – перехід на стандартний харчовий раціон віварію та мелатонін (п'ята група); тварини, які отримували впродовж восьми тижнів глутамат натрію, після чого чотири тижні – перехід на стандартний харчовий раціон віварію та мелатонін (шоста група). У кожній групі було 5 щурів-самців та 5 щурів-самиць. Додаючи в їжу глутамат натрію в дозі 0,07 г/кг маси тіла щура отримали висококалорійну дієту (ВКД). Доза мелатоніну для корекції змін становила 10 мг/кг маси тіла щура (перорально щодня в другій половині дня в один і той же час).

Контролем слугували 24 білі щури, які замість висококалорійної дієти отримували стандартний харчовий раціон віварію впродовж 8, 10 та 12 тижнів.

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проводили згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Перед забором матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркозу диетилловим ефіром.

Для електронної мікроскопії шматочки брижових лімфатичних вузлів фіксували 1,5 % розчином чотириоксиду осмію в 0,2 М розчині какодилату натрію при рН 7,2 протягом 2–2,5 години на холоді. Зневоднення в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90° і абсолютному) по 30 хв. у кожному та пропіленоксиді 10 хв. Заливали матеріал у суміш епоксидних смол та полімеризували 24 год. у термостаті при 60°С. Зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-6М алмазним ножом (DIATOM) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та уранілацетатом. Субмікроскопічні дослідження ор-

гана проведені за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM-100. Фотоментували досліджуваний матеріал за допомогою цифрової камери SONY-H9.

Результати досліджень

Електронно-мікроскопічна будова брижових лімфатичних вузлів інтактних і контрольних тварин відповідає видовій нормі. Паренхіма лімфатичного вузла складається з розташованої на периферії кіркової речовини та ближче до воріт мозкової речовини. Малі, середні та великі лімфоцити в паренхімі вузла представляють лімфоїдну тканину. Малі лімфоцити мають розміри 6–7 мкм, правильної округлої форми ядро, що оточене тонкою ділянкою цитоплазми. Середні лімфоцити розміром 7–9 мкм мають округле ядро, яке містить як гетерохроматин, так і еухроматин, у цитоплазмі розташовані органели (рис. 1). Великі лімфоцити (лімфобласти), розміром близько 10 мкм, містять ядро, в якому знаходиться переважно еухроматин, через що воно світліше, ніж в інших лімфоцитів, ядерна оболонка рівна, цитоплазма світла, містить органели. Крім лімфоцитів клітинна складова лімфатичного вузла представлена плазмоцитами та макрофагами. Ретикулоендотеліоцити, або берегові клітини, вистилають стінки проміжних лімфатичних пазух.

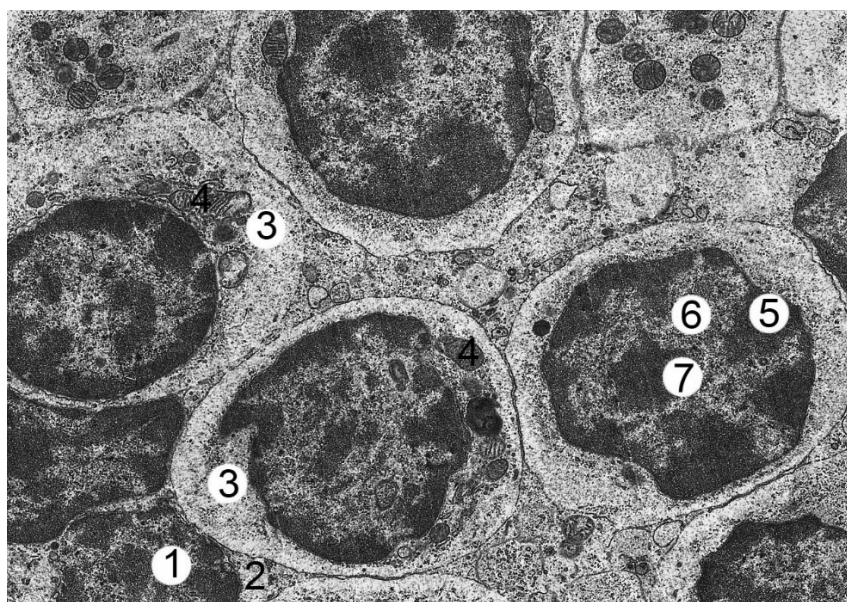


Рис. 1. Фрагмент кіркової речовини брижового лімфатичного вузла білого щура-самки інтактної групи. Електронна мікрофотографія. Зб.×6000.

Позначення: ядро (1) та цитоплазма (2) малого лімфоцита; цитоплазма (2) середнього лімфоцита містить мітохондрії (4); гетерохроматин (5), еухроматин (6) та ядерце (7) в ядрі середнього лімфоцита.



Через два тижні експерименту всі структурні компоненти брижових лімфатичних вузлів мають типову будову. Ядра лімфоцитів округлої форми, цитоплазма містить органели (мітохондрії, гранулярну ендоплазматичну сітку). Спостерігається помірне розширення міжклітинних просторів, нерівність контурів каріолеми, втрата чіткості та рівності плазматичної мембрани. Судини гемомікроциркуляторного русла дещо розширені, повнокровні.

Через чотири тижні ВКД у частини лімфоцитів усіх популяцій виявлено ядра з яви-

щами апоптозу. У цитоплазмі просвітлені ділянки, мітохондрії гіпертрофовані зі світлим матриксом. Просвіт артерій та артеріол незначно розширений. По відношенню до цитоплазми ендотеліоцитів їх ядра займають велику частину. На люменальній поверхні ендотеліоцитів у стінці гемокапілярів зростає кількість мікроворсинок, каріолема утворює випини (рис. 2). Органели в цитоплазмі ендотеліоцитів втрачають чіткість контурів. Просвіт вен і венул дещо збільшений.

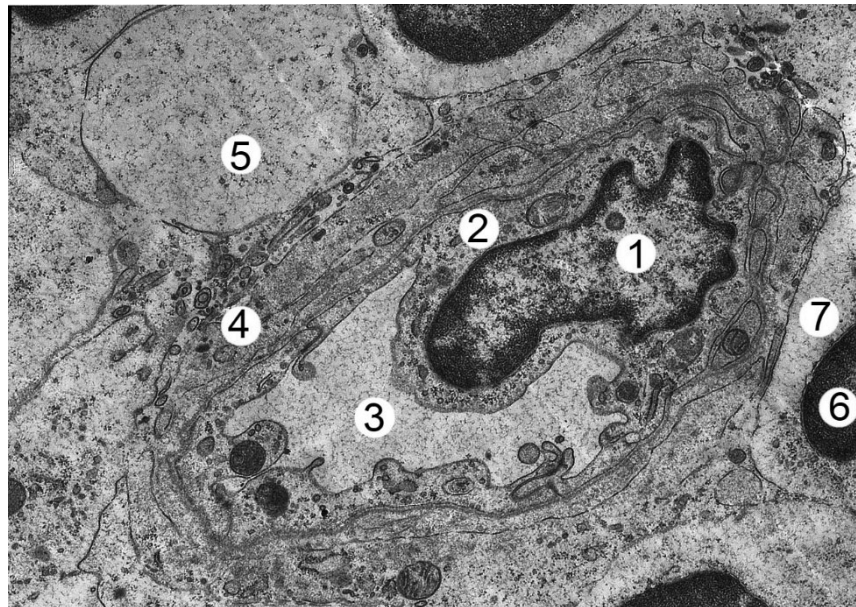


Рис. 2. Електронно-мікроскопічна організація кіркової речовини брижового лімфатичного вузла білого щура-самки через чотири тижні ВКД. Електронна мікрофотографія. Зб. $\times 8000$.

Позначення: деформоване ядро (1) та цитоплазма (2) ендотеліоцита в стінці гемокапіляра; люменальна поверхня плазматичної оболонки утворює відростки в просвіт гемокапіляра (3);

4 – набрякла базальна мембрана; 5 – навколосудинний набряк;

6 – ядро та просвітлена цитоплазма (7) лімфоцита.

Субмікроскопічно через шість тижнів ВКД зростає кількість лімфоцитів з ознаками пошкодження ядра, переважно вони перебувають у стадії каріорексису або каріолісису. Частина лімфоцитів, у яких немає ознак апоптозу, мають глибокі інвагінації ядерної оболонки. Цитоплазма лімфоцитів просвітлена, органели пошкоджені. Значно зростає кількість макрофагів і плазмочитів, у цитоплазмі яких велика кількість лізосом, що містять фрагменти пошкоджених лімфоцитів та інші осміофільні (жирові) включення (рис. 3). Ретикулоендотеліоцити містять

збільшені та деформовані ядра, їх цитоплазма містить пошкоджені органели, а саме: мітохондрії з просвітленим матриксом, канальці гранулярної ендоплазматичної сітки набрякли, розширені. Базальна мембрана кровоносних капілярів набрякла, потовщена, ядра ендотеліоцитів деформовані, люменальна поверхня плазматичної мембрани містить численні мікроворсинки, які зменшують просвіт судини. Збільшується частка колагенових волокон і мікрофібрил у паренхімі вузла.

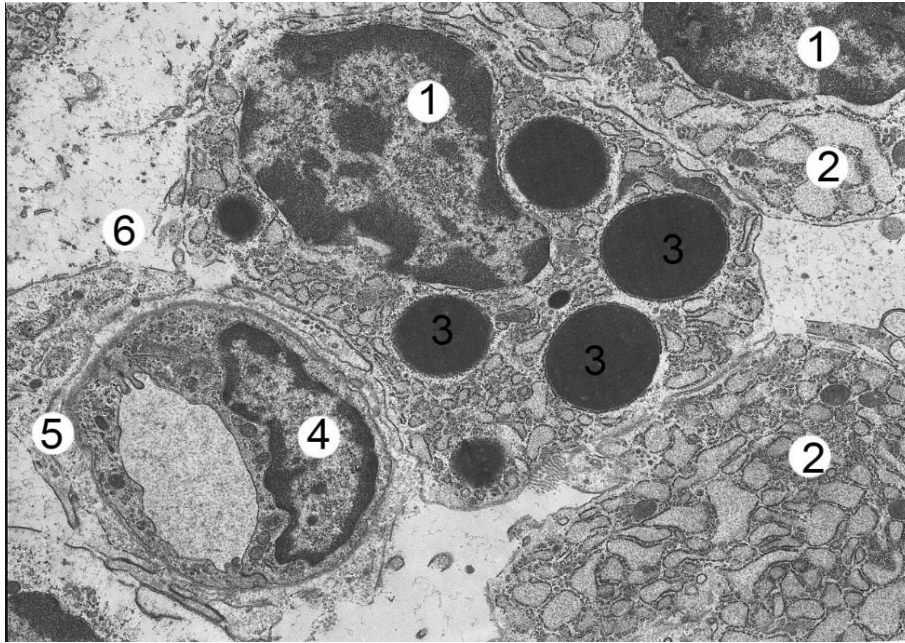


Рис. 3. Фрагмент мозкового тяжа лімфатичного вузла білого щура-самця через шість тижнів ВКД. Електронна мікрофотографія. Зб. $\times 6000$.

Позначення: 1 – ядро плазмоцита, що містить конденсований грудками гетерохроматин; 2 – цитоплазма плазмоцита, заповнена розширеними канальцями гранулярної ендоплазматичної сітки та осміюфільними (жировими) включеннями (3); набрякле ядро (4) ендотеліоцита; 5 – розширована, набрякла базальна мембрана гемокапіляра; 6 – ділянка деструктуризації.

Субмікроскопічно через вісім тижнів дії глутамату натрію в паренхімі лімфатичних вузлів усі зміни подібні до попереднього терміну дослідження, проте зазнають більш глибокого деструктивного етапу. Міжклітинні простори розширені, лімфоцити мають низьку електронну щільність, частим явищем є каріолізис, органели в цитоплазмі клітин на різних етапах розпаду, міжклітинні контакти представлені атрофованими десмосомами (рис. 4). По відношенню до попереднього терміну кількість макрофагів зросла, в цитоплазмі яких та у міжклітинних просторах велика кількість клітинного детриту та осміюфільних включень. Дане явище свідчить про прискорення процесу загибелі клітин. Збільшилася частка колагенових волокон та мікрофібрил в мозкових тяжах. Стінка артеріол потовщена, склерозована, ядра ендотеліальних клітин великих розмірів, деформова-

ні. Спостерігаються венозне повнокров'я та розширення і деформація лімфатичних пазух. Просвіт гемокапілярів звужений через численні мікроворсинки та цитолемі ендотеліоцитів, на поперечному розрізі він має зірчасту форму. Деякі ділянки гемокапілярів настільки звужені, що не пропускають клітин крові.

Цитоплазма лімфоцитів, особливо середніх та великих, просвітлена, містить клітинні органели на різних етапах розпаду. Відзначено велику кількість лімфоцитів у стінці та просвіті закапілярних венул у паракортикальній зоні, що свідчить про пришвидшення процесів рециркуляції лімфоцитів у паренхімі лімфатичного вузла із крові. Дане явище свідчить про постійну імунну активність органа.

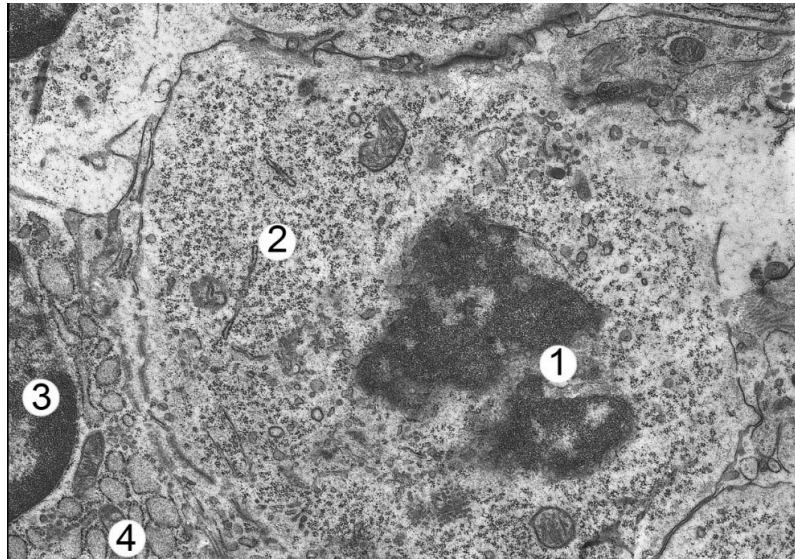


Рис. 4. Електронно-мікроскопічна організація прикіркової ділянки лімфатичного вузла білого щура-самця через вісім тижнів ВКД. Електронна мікрофотографія. Зб. $\times 8000$. Позначення: 1 – апоптично змінене ядро клітини; 2 – просвітлена цитоплазма; ядро (3) та цитоплазма (4) плазматичної клітини.

Після чотиритижневої корекції дії ВКД мелатоніном, із попереднім шеститижневим впливом глутамату натрію, електронно-мікроскопічно в паренхімі лімфатичних вузлів виявлено, що серед не змінених лімфоцитів частка деструктивно змінених клітин значно зменшилася (рис. 5). У деяких лімфоцитах не чітко виражене ядерце, каріолема не рівна,

цитоплазма просвітлена. Кількість осміюфільних (жирових) включень значно зменшилася як у міжклітинному просторі, так і в цитоплазмі клітин, що свідчить про регрес ознак впливу висококалорійної дієти. У мозкових тяжах не щільно розташовані В-лімфоцити, плазмоцити та макрофаги. Частка ретикулярної тканини в тяжах не збільшена.

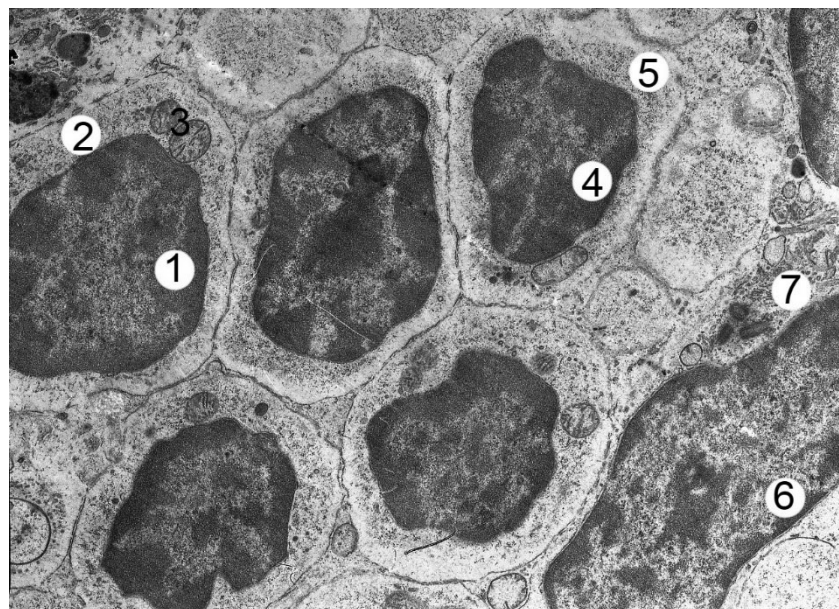


Рис. 5. Електронно-мікроскопічна організація кіркової речовини лімфатичного вузла білого щура-самки через шість тижнів ВКД з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну. Електронна мікрофотографія. Зб. $\times 6000$. Позначення: ядро (1) та цитоплазма (2) середнього лімфоцита, яка містить мітохондрії (3); ядро (4) та цитоплазма (5) малого лімфоцита; ядро (6) та цитоплазма (7) епітеліоретикулоцита.

Через вісім тижнів ВКД із наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну електронно-мікроскопічно в паренхімі брижових лімфатичних вузлів виявлено, що частка деструктивних змін дещо зменшилася по відношенню до групи тварин, що перебували вісім тижнів під дією глутамату натрію. Проте кількість апоптично змінених клітин, активних макрофагів і плазмоцитів залишається високою (рис. 6). Каріолема ядер лімфо-

цитів має нерівні контури, з численними заглибинами та випинами, їх цитоплазма дещо просвітлена, мітохондрії містять пошкоджені мітохондріальні крипти. Ретикулоендотеліоцити містять збільшені ядра та потовщені відростки. Артерії та артеріоли з потовщеною стінкою, повнокровні. Вени та венули з розширеним, деформованим просвітом. Просвіт гемокапілярів звужений, базальна мембрана потовщена, набрякла.

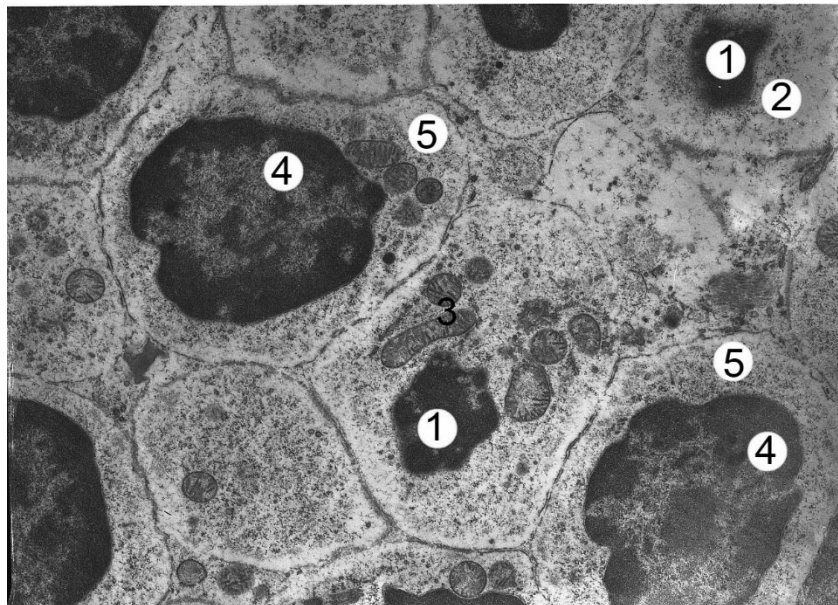


Рис. 6. Електронно-мікроскопічна організація кіркової речовини лімфатичного вузла білого щура-самки через вісім тижнів ВКД із наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну. Електронна мікрофотографія. 36×6000 . Позначення: апоптично змінене ядро (1) та просвітлена безорганельна цитоплазма (2) лімфоцита; мітохондрії з набряклими криптами (3); ядро (4) та цитоплазма (5) середнього лімфоцита.

Результати проведеного дослідження на експериментальних тваринах із використанням глутамату натрію показали, що споживання даної добавки призводить до збільшення перекисного окислення ліпідів, оксиду азоту, нейротрансмітерів, супроводжується накопиченням пептидів β -амілоїдів в організмі тварини [7]. Згідно з іншими дослідженнями, автори дійшли висновку, що глутамат натрію призводить до ожиріння [2].

Результати дослідження, яке проводили на восьми тижневих щурах, які перебували на висококалорійній дієті та корекції мелатоніном дозою 1 мг/кг/добу впродовж десяти тижнів, показали, що добавка мелатоніну знижує у сироватці крові рівень тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та запобігає зростанню маси тіла за рахунок зниження рівня ліпогенезу та збільшення ліполітичної здатності

адипоцитів. Таким чином, автори зробили висновки, що мелатонін можна вважати потенційним терапевтичним засобом для зменшення метаболічних і запальних порушень, спровокованих ожирінням [6].

Мелатонін регулює метаболізм глюкози, викликаючи нічну резистентність до інсуліну та денну чутливість до інсуліну, що тісно пов'язане з нічним голодуванням та вживанням їжі в денний час, регулює гомеостаз енергії, впливаючи на харчування, накопичення та витрачання енергії. Мелатонін наводить енергетичний баланс у напрямку зменшення споживання їжі та збільшення витрат енергії завдяки бурій жировій тканині, запобігаючи надмірному набору маси тіла [1]. Саме цей його ефект є доречним при корекції змін, викликаних висококалорійною дієтою.

Описано експеримент на 150 щурах (самках і самцях), які були поділені на 3 групи: ін-



тактну групу, групу тварин, яка отримувала протягом 6 тижнів рафіновану пальмову олію в дозі 30 г/кг щоденно, групу тварин, якій внутрішньошлунково вводили мелатонін у дозі 1,9 мг/кг щодня впродовж 35 днів, із попереднім 6-тижневим введенням рафінованої пальмової олії в дозі 30 г/кг щоденно. Виявлено, що при корекції аліментарного ожиріння мелатоніном маса щурів достовірно знижувалася [3].

Останні дослідження показують, що мелатонін відіграє важливу роль при різних серцево-судинних захворюваннях, включаючи атеросклероз, гіпертонію, серцеву недостатність та медикаментозне пошкодження міокарда. Результати дослідження показали, що мелатонін має значний терапевтичний ефект при таких станах, як легенева гіпертензія, гіпертонічна хвороба, судинні захворювання, захворювання клапанів серця та порушення ліпідного обміну. Як недорогий і добре переносимий препарат, мелатонін може бути новим перспективним варіантом лікування при серцево-судинних захворюваннях [13].

Висновки

У результаті дослідження, проведеного на щурах-самцях і самках, нами встановлено:

1. Електронно-мікроскопічна будова брижових лімфатичних вузлів білих щурів репродуктивного віку інтактної та контрольної груп відповідає видовій нормі.

2. У результаті щоденного додавання глютамату натрію до харчового раціону тварин, перші порушення структурних компонентів брижових лімфатичних вузлів спостерігаються вже через два тижні. У динаміці зі збільшенням тривалості прийому зміни поглиблюються, досягаючи максимуму через 8 тижнів експерименту.

3. Введення мелатоніну після попереднього шеститижневого впливу глютамату натрію значно відновлює структурну організацію, а отже і функції даного органа. Введення мелатоніну після попереднього восьмитижневого впливу глютамату натрію частково відновлює структурну організацію та функцію даного органа, що свідчить про розвиток глибоких деструктивних змін при дії глютамату натрію впродовж восьми тижнів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Amaral FGD, Andrade-Silva J, Kuwabara W, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2019;14(4):299-303. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158
2. Bautista RJH, Mahmoud AM, Königsberg M, Guerrero NELD. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:503-16. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
3. Bibik EY, Shipilova NV, Demenko AV. Melatonin as an effective pharmacocorrector of alimentary obesity resulting from a long-term excessive of intake of palm oil. *Research Result: Pharmacology and and Clinical Pharmacology*. 2018;4(1):51-8.
4. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Silva RC, Gomes G, Andrade-Silva J, et al. Melatonin Absence Leads to Long-Term Leptin Resistance and Overweight in Rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;27(9):122. doi: 10.3389/fendo.2018.00122
5. Contini MC, Fabro A, Millen N, Benmelej A, Mahieu S. Adverse effects in kidney function, antioxidant systems and histopathology in rats receiving monosodium glutamate diet. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2017;69(7):547-56. doi: 10.1016/j.etp.2017.03.003
6. Farias TSM, Cruz MM, de Sa RCC, Severi I, Perugini J, Senzacqua M, et al. Melatonin Supplementation Decreases Hypertrophic Obesity and Inflammation Induced by High-Fat Diet in Mice. *Front. Endocrinol*. 2019;10:750. doi: 10.3389/fendo.2019.00750
7. Hussein U, Hassan N, Elhalwagy M, Zaki A, Abubakr H, Venkata KN, et al. Ginger and Propolis Exert Neuroprotective Effects against Monosodium Glutamate-Induced Neurotoxicity in Rats. *Molecules*. 2017;22(11):1928. doi: 10.3390/molecules22111928
8. Krynytska I, Marushchak M, Naumova L, Mazur L. The Toxic Impact of Monosodium Glutamate in Rats. *J Med J*. 2019;53(2):91-101.
9. Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD. Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *J Amer Diet Assoc*. 2006;106(6):822-8. doi: 10.1016/j.jada.2006.03.015
10. Nnadozie JO, Chijioke UO, Okafor OC, Olusina DB, Oli AN, Nwonu PC, Mbagwu HO, et al. Chronic toxicity of low dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):e593. doi: 10.1186/s13104-019-4611-7.



11. Oliveira E, Castro S, Ayupe CM, Ambrósio GE, Souza PV, Macedo CG, Ferreira AP. Obesity affects peripheral lymphoid organs immune response in murine asthma model. *Immunology*. 2019;157(3):268-79. doi: 10.1111/imm.13081.
12. Onyema OO, Alisi CS, Ihetuge AP. Monosodium glutamate induces oxidative stress and affects glucose metabolism in the kidney of rats. *Int J Biochem Res Rev*. 2012;2:1-11.
13. Suna H, Gusdonb AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:408-13.
14. Valko, O. O., & Holovatskyi, A. S. (2018). Changes in the cell squad of iliac lymph nodes of white rats in case of longterm influence of nalbufin. *EUREKA: Health Sciences*, 2, 8-16. doi: 10.21303/2504-5679.2018.00573
15. Vorhees CVA. Test of Dietary Monosodium Glutamate Developmental Neurotoxicity in Rats: A Reappraisal. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(5):36-42. doi: 10.1159/000494781.

Отримано 22.02.2021 р.