

CAROTID SINUS STRUCTURAL ORGANISATION AT EARLY STAGES OF MONOSODIUM GLUTAMATE CONSUMPTION: EXPERIMENTAL STUDY

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

o.sodomora@gmail.com

Monosodium glutamate is one of the most common dietary supplements (E621), approved for use in many countries worldwide, and is considered relatively safe. However, numerous scientific studies have reported various toxic effects of food additive E621 on organs and tissues, manifested in structural organization and dysfunction changes. The effect of monosodium glutamate, particularly on the structure of blood vessels, requires further study, given the sometimes contradictory available data in the scientific literature and its prevalent, virtually uncontrolled use. This study aimed to analyze the morphological changes of the carotid sinus in the early stages of exposure to monosodium glutamate when administered orally in the experiment. The carotid sinus area of 10 laboratory white male rats, which received sodium glutamate orally at a dose of 10 mg/kg/day for four weeks, was studied by morphological methods at the macro- and microstructural levels. The obtained data are compared with the results of a morphological examination of the same area in 10 animals of the control group. In the early stages, regular consumption of sodium glutamate may be associated with changes in the structural organization of the carotid sinus, the morphology of the carotid glomus, and the structure of the carotid artery wall, which can lead to cerebral circulatory disorders and functional changes in the carotid glomus. Further study requires the degree of morphological changes with prolonged consumption of monosodium glutamate and features of the structural organization of the sinus in the conditions of its withdrawal.

Key words: monosodium glutamate, carotid sinus, carotid glomus, internal carotid artery, bifurcation of carotid arteries.

Relationship of the publication with planned research works. The research is a fragment of the planned research work of the Department of Normal Anatomy and the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy “Morpho-functional features of organs in pre- and postnatal periods of ontogenesis, under the influence of opioids, supplements, reconstructive surgery and obesity”, state registration № 0120U002129.

Introduction. Sodium glutamate (Latin – Monosodium glutamate) or monosodium salt of glutamic acid (E621) is one of the most common food additives used to enhance taste sensations and improve the organoleptic properties of food. First isolated in 1907 by Professor Kikunae Ikeda of the Imperial University of Tokyo, monosodium glutamate has been widely used in the food industry due to its ability to enhance the natural taste of food lost during processing and storage. The monosodium salt of glutamic acid, also known as the food additive E621, has been used in most modern food technologies to enhance taste and aroma. The first doubts about the safety of monosodium glutamate as a dietary supplement arose in 1968, after the publication in the British Medical Journal of data that the sodium salt of glutamic acid can cause many diseases [1, 2]. It was then that the term “Chinese restaurant syndrome” was first coined to describe the symptoms of eating glutamate sodium, including severe pain in the stomach, chest, head, flushing, fever, and increased sweating [2, 3]. To date, many studies have been conducted in many countries, but there is no consensus on a safe dose of monosodium glutamate [4, 5]. Studies have shown that excess glutamate can provoke hypertension and stroke, Alzheimer’s disease and nervous system abnormalities, erosive lesions of the gastric mucosa, and weight gain [6, 7, 8]. There are no data on the level of endogenous intoxication of the body with long-term use of monosodium glutamate in significant quantities [9]. However, scientists are particularly interested in the

role of systematic use of monosodium glutamate in the mechanisms of cardiovascular disease, which continue to predominate in the structure of death causes from year to year and, despite significant efforts of the health care system, annually lead to loss of capacity for work and disability of a large patient’s number [10]. One of the leading causes of this situation continues to be a stroke, a frequent pathogenetic cause of which is the pathology of the carotid arteries [11, 12]. In current conditions, when many complex factors contribute to the development of atherosclerosis, diabetes, and obesity, scientists are focused on the pathogenesis of vascular lesions, including carotid arteries, their bifurcation zone, carotid sinus, and glomus, under the influence of risk factors. Of particular interest are morphological changes in the wall of the carotid arteries and structures of the carotid sinus in the context of damage and tissue regeneration under the influence of mechanical and chemical factors, to study which often use experimental models [13, 14, 15].

The aim is to analyze the morphological changes of the carotid sinus in the early stages of monosodium glutamate exposure when administered orally in the experiment.

Object and methods of research. The study involved 20 male white laboratory rats equally divided into experimental and control groups. The animals were kept in cages for 4 individuals in each and had unrestricted access to food that corresponded to the standard diet of the vivarium. Animals in the experimental group received 10 mg/kg/day of sodium glutamate administered orally for four weeks, while animals in the control group did not receive dietary supplements. Throughout the experiment, the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the Law of Ukraine № 3447 – IV “On the Protection of Animals from Cruelty”, the general ethical principles of experiments

on animals approved by the First National Congress of Ukraine on Bioethics (2001) have strictly adhered.

Four weeks after the study started, the animals were withdrawn from the experiment by an overdose of ether anesthesia. The study material is represented by histological preparations of the carotid sinus of white rats. For histological examination, the sections were stained with methylene blue. The preparations were studied and photographed under microscope magnifications: x200, x400, and x1000. The Aver Media computer system was used to photograph the micropreparations.

Research results and their discussion. After four weeks of the experiment, the average animal weight in the control group was 270.5 g (± 8.4 g); in the experimental group, this indicator was 316.4 g (± 6.3 g).

The morphological study of the studied area of the carotid sinus revealed the following. The internal and external carotid arteries originated from the common carotid artery. The right common carotid artery was an extension of the brachiocephalic trunk, and the left departed from the aortic arch. The bifurcation of the common carotid artery was typically located at the posterior corner (large horn) of the hyoid bone, 2-4 mm below the latter in the experimental and control groups. After departure from the common carotid artery, the internal carotid artery went next to the external carotid artery in the cranial direction, but the first was located deeper. The diameter of the internal carotid artery almost corresponded to that of the external carotid artery, and before entering the carotid canal, the first gave the pterygopalatine branch. Regarding variations of the carotid bifurcation, in animals of both groups, it was located below the typical place in 20% of individuals (4/20 adult white rats). The location of the nerves and sensory nerve endings in the carotid sinus and carotid glomus in rats of both groups was similar to that in humans. The carotid glomus was located in the carotid sinus, closer to the internal carotid artery, and had a size of 0.6-0.7 mm by 0.5-0.4 mm, surrounded by connective tissue. Well-marked vascularization and innervation of the carotid glomus attracted attention. Blood supply was due to a small branch of the external carotid artery – glomus artery, venous outflow – in the same small vein, which opened into the internal jugular vein, sensory innervation – branches of the glossopharyngeal (carotid sinus nerve, length 3-4 mm, width 80-100 μ m, which apart from the latter, was joined by afferent fibers from the baroreceptors of the carotid sinus) and vagus nerves, autonomic innervation – fibers of parasympathetic nodes in which branches of a vagus nerve are interrupted, and also a sympathetic plexus. The cervical nodes in this area were grouped into three pairs: upper, middle, and posterior. The upper cervical node lay at the level of

the common carotid artery bifurcation close to the internal carotid artery, carotid sinus, and carotid glomus. The sympathetic trunk was located dorsally of the common carotid artery and vagus nerve.

On histological examination (methylene blue staining), the wall of both carotid arteries consisted of three distinct layers: the inner – the intima, the middle – the media, and the outer – the adventitia, in which small blood vessels known as vasa vasorum were visible. After 4 experiment weeks in assessing the histological structure of the internal carotid artery wall in the area located directly above the bifurcation in comparison with the control group (**fig. 1a**) in the experimental group revealed multiplication and folding of the intima (**fig. 1b**), probably associated with proliferation of endothelial cells under the monosodium glutamate influence, as well as thickening of the elastic media fibers, which leads to changes in the ratio of intima-media and may ultimately harm the perfusion of brain tissue.

The carotid glomus was located in the area of the internal carotid artery, directly above the common carotid artery bifurcation, 1-1.5 mm cranial to its one. The presence of the adventitious capillary plexus in the carotid glomus area was noteworthy. Baroreceptors in the rounded ends form were detected by methylene blue staining.

Carotid glomus is a complex structure that identifies four main components: cells, nerve fibers, blood vessels, and the basic substance of connective tissue. Clusters of cells, also called glomeruli, are the main structural element of carotid glomus and consist in white rats, as in humans, of two cell types: cells of type I (glomus cells) – from 2 to 12 cells in each glomerulus, on average 4, surrounded by cells of type II (supporting) – 1-3 cells in the glomerulus. As shown in **fig 2**, these two cell types can be clearly distinguished even by light microscopy. Glomus cells are chemoreceptors and contain secretory granules. Glomus cells were round or oval and ranged in size from 8 to 16 μ m. They had a well-defined rounded nucleus and a pronounced granular cytoplasm. Type II cells, which account for 15-20% of all glomus cells, are usually visible at the cluster's periphery. They resembled neuroglia cells, had elongated hyperchrome nuclei, a thin strip of cytoplasm, and pronounced outgrowths surrounding glomus cells. The carotid glomus also contained autonomous microganglionic cells located on the glomus periphery or directly in them. The cell clusters are separated by layers of connective tissue that combine to form a capsule of the carotid glomus. The stroma around the carotid glomus lobes of white rats contained many blood vessels and nerves, as in humans, because high vascularization and significant innervation create the conditions for the proper functioning of the carotid glomus.

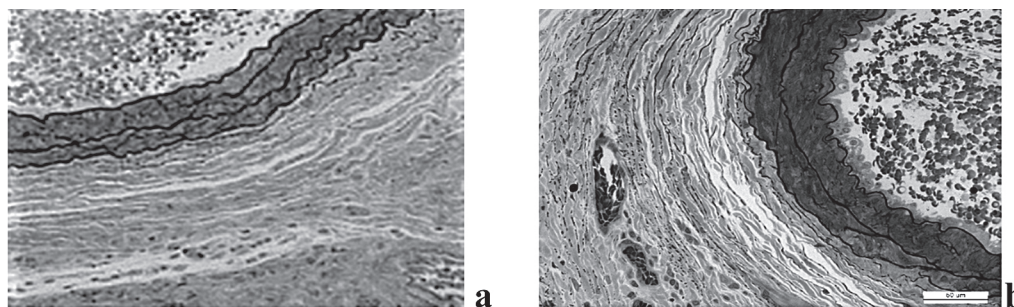


Figure 1 – Fragment of the internal carotid artery in the area directly above the common carotid artery bifurcation of a white rat control group (a) and experimental group (b) after 4 experiment weeks. Photomicrograph. Staining: methylene blue. Magnification: x400 (b).

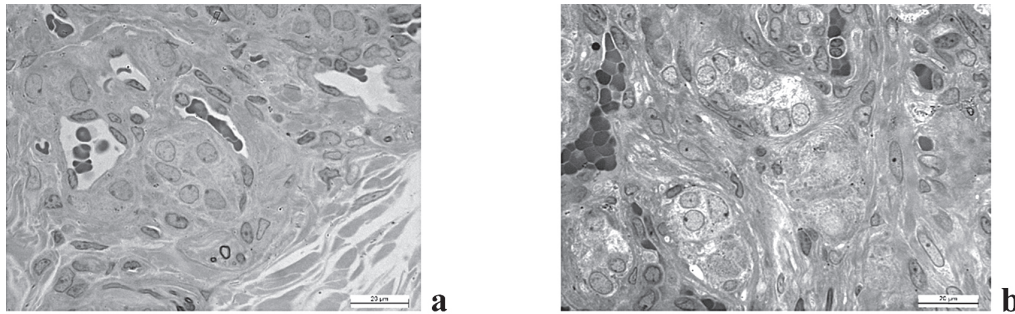


Figure 2 – Fragment of the white rat glomus of the control group (a) and experimental group (b) after 4 experiment weeks. Photomicrograph. Staining: methylene blue. Magnification: x400 (b).

As for the carotid glomus structural organization after 4 experiment weeks, in the control group (fig. 2a), its typical structure was observed: type I cells located in the glomeruli and surrounded by type II cells, between the glomeruli visible layers of connective tissue, while in the experimental group (fig. 2b) drew attention to the decrease in the number of types I cells in some clusters, as well as a pronounced thickening of the connective tissue layers between them.

Thus, after 4 experiment weeks, marked changes in the structure of the carotid artery wall at the microscopic level, as well as changes in the carotid glomus morphology in animals of the experimental group, could be directly caused by oral administration of glutamic acid monosodium salt compared to the control group which did not receive food additives. The above-mentioned morphological manifestations could be the result of both direct toxic effects of monosodium glutamate and its indirect action, namely appetite stimulation of the experimental group of animals, which led to increased hunger, more food, and consequently, faster weight gain.

Thus, possible disturbances in the structural organization of the carotid arteries, carotid sinuses, and carotid glomus in persons who regularly consume monosodium glutamate as a dietary additive should be considered for

possible timely prevention of adverse long-term effects on cerebral and systemic circulation by modifying risk factors and taking appropriate preventive measures.

Conclusions. The data suggest that the early stages of systematic sodium glutamate consumption may be associated with changes in the structural organization of the carotid sinus, the morphology of the carotid glomus, and the structure of the carotid artery wall, which can lead to the development of cerebrovascular disorders, as well as functional changes in the carotid glomus. Understanding the nature and severity of structural changes in the sinuses under the sodium glutamate influence can help prevent the long-term consequences of cerebral circulatory disorders and carotid glomus function, including stroke, hypertension, and cognitive disorders of vascular genesis.

Prospects for further research. The severity and nature of morphological changes in the carotid sinus, carotid artery walls, and carotid glomus with prolonged monosodium glutamate consumption, as well as features of the structural organization of the carotid sinus under conditions of its abolition, require the further study. In addition, it is essential in practical terms to study the reversibility of structural changes that occur under the monosodium glutamate influence and factors that may slow down or eliminate its harmful effects.

References

1. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing Obesity in Aging Patients. *Med Clin North Am.* 2018 Jan;102(1):65-85.
2. Davies NE. Chinese-restaurant syndrome. *N Engl J Med.* 1968 May;278(20):1124.
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.
4. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache?: a systematic review of human studies. *J Headache Pain.* 2016;17(1):54.
5. Nnadozie JO, Chijioko 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.
6. Bevzo VV. Vplyv tryvalogo vvedennya gluamatu natriyu na riven deyakyh metabolitiv azotystogo obminu v syrovatsti krovi shchuriv. *Visnyk Problem Biologii i Medycyny.* 2017;135(1):83-86. [in Ukrainian].
7. Konopelniyuk IY, Prybytko IU, Tsyriuk OI, Falaleeva TM. Patofisiologichna charakteristika eksperymentalnoi modeli ozhyrinnya u samyts shchuriv, vyklykanoi neonatalnym vvedennyam glutamatu natriyu. *Scientific Journal. ScienceRise:Biological Science.* 2016;3(2):14-8. [in Ukrainian].
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.
9. Bevzo VV. Doslidzhennya toxodynamily glutamate natriyu na organism shchuriv za umovy tryvalogo yogo vvedennya. *Clinichna ta Experimentalna Pathologia.* 2016;15(56):13-16. [in Ukrainian].
10. Hammond-Haley M, Hartley A, Essa M, DeLago AJ, Marshall DC, Saliccioli JD. Trends in Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease Mortality in Europe: An Observational Study 1990-2017. *JACC.* 2021;77(13):1697-1698.
11. Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;65:49-54.
12. Krawisz AK, Carroll BJ, Secemsky EA. Risk Stratification and Management of Extracranial Carotid Artery Disease. *Cardiol Clin.* 2021;39(4):539-549.
13. 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;8:938-961.
14. Laila SR, Astuti DA, Suparto IH, Handharyani E, Register TC, Sajuthi D. Atherosclerotic Lesion of the Carotid Artery in Indonesian Cynomolgus Monkeys Receiving a Locally Sourced Atherogenic Diet. *Vet Sci.* 2022;9(3):105.
15. Moser J, van Ark J, van Dijk MC, Greiner DL, Shultz LD, van Goor H, et al. Distinct Differences on Neointima Formation in Immunodeficient and Humanized Mice after Carotid or Femoral Arterial Injury. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-14.

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СОННОЇ ПАЗУХИ НА РАННІХ ЕТАПАХ ВПЛИВУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**Содомора О. О.**

Резюме. *Вступ.* Глутамат натрію – одна з найпоширеніших харчових добавок, що широко вживається в їжу і вважається відносно безпечною до застосування. Однак протягом усього часу використання його в харчовій промисловості у науковців і лікарів виникали застереження щодо його можливого несприятливого впливу на організм, особливо при тривалому пероральному застосуванні. В численних наукових дослідженнях виявляли різноманітні токсичні ефекти глутамату натрію на органи і тканини, що виявлялися в змінах їх структурної організації і порушенні функцій. Однак вплив глутамату натрію, зокрема, на структуру судин, потребує подальшого вивчення, з огляду на подекуди суперечливі наявні дані наукової літератури, а також певні обмеження можливостей імплементації результатів експериментальних досліджень в клінічній практиці, пов'язані із особливостями дизайну деяких досліджень на тваринах, а також застосуванням в них різних шляхів введення глутамату натрію, що не завжди дозволяє екстраполювати отримані в дослідженнях на тваринах результати на людську популяцію. *Мета* – проаналізувати морфологічні зміни сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію при пероральному введенні його в експерименті. *Об'єкт і методи дослідження.* Досліджено ділянку сонної пазухи 10 лабораторних білих щурів самців, що впродовж 4 тижнів отримували глутамат натрію перорально в дозі 10 мг/кг/добу, методами морфологічного дослідження (препарування, метод корозії, гістологічний) на макро-, мікроструктурному рівнях. Отримані дані порівняно із результатами морфологічного дослідження цієї ж ділянки у 10 тварин контрольної групи.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що на ранніх термінах систематичне вживання в їжу глутамату натрію може бути пов'язане із змінами структурної організації сонної пазухи, морфології сонного гломуса і будови стінки сонних артерій, що може призводити до розвитку порушень мозкового кровообігу, рівно як і функціональних змін з боку сонного гломуса. Подальшого вивчення потребує ступінь вираженості морфологічних змін при тривалому вживанні в їжу глутамату натрію, а також особливості структурної організації сонної пазухи за умов його відміни.

Ключові слова: глутамат натрію, сонна пазуха, сонний глобус, внутрішня сонна артерія, біфуркація сонних артерій.

CAROTID SINUS STRUCTURAL ORGANISATION AT EARLY STAGES OF MONOSODIUM GLUTAMATE CONSUMPTION: EXPERIMENTAL STUDY**Sodomora O. O.**

Abstract. *Background.* Monosodium glutamate is a food additive and flavor enhancer that is widely used and has been considered relatively safe for consumption in many countries. For the duration of its use in food industry monosodium glutamate has raised concern in researches and health professionals due to its reported toxic effects on the structure and function of internal organs, especially in prolonged oral consumption. Numerous scientific research studies have reported various toxic effects of monosodium glutamate that manifested in structural and morphologic changes of organs and tissues resulting in their functional impairment. However, further studies are needed to establish monosodium glutamate role in pathologic changes of vascular morphology due to somewhat controversial scientific data presently available and certain limitations arising when it comes to implication of experimental studies' results in clinical practice, given the various design of the animal studies, as well as different ways of monosodium glutamate administration used in them, proving it hard to extrapolate some results on human population. *Objective.* The objective of this study was to analyze morphologic changes of carotid sinus at the early stages of monosodium glutamate oral administration in experimental setting.

Materials and methods. Carotid sinuses of 10 adult male white laboratory rats were subjected to morphologic studies (preparation, corrosion, histology) following 4 weeks of oral administration of 10 mg/kg monosodium glutamate daily. The data was compared with the results of morphologic study of carotid sinus in the control group of 10 adult male rats.

Conclusions. The data obtained points towards the fact that systematic oral administration of monosodium glutamate may induce structural changes of carotid sinus, carotid glomus and carotid arteries wall even at early stages of consumption, which may result in brain perfusion compromise, as well as in functional impairment of carotid glomus. Further investigation is needed to establish the fact and degree of structural impairment of carotid sinus in prolonged monosodium glutamate use, as well as to evaluate morphologic changes associated with monosodium glutamate withdrawal.

Key words: monosodium glutamate, carotid sinus, carotid glomus, internal carotid artery, carotid bifurcation.

ORCID and contributionship:Sodomora O. O.: 0000-0002-3434-5109^{ABCDEF}

Corresponding author

Sodomora OI'ha Oleksiyivna
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Ukraine, 79010, Lviv, 69 Pekars'ka str.
Tel: +380952773030
E-mail: o.sodomora@gmail.com

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.

Received 18.11.2021**Accepted 03.05.2022**

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СОННОЇ ПАЗУХИ НА РАННІХ ЕТАПАХ ВПЛИВУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Львівський національний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

o.sodomora@gmail.com

Глутамат натрію – одна з найпоширеніших харчових добавок (Е621), що дозволена до вживання в багатьох країнах світу і вважається відносно безпечною. Однак в численних наукових дослідженнях повідомлялось про різноманітні токсичні ефекти харчової добавки Е621 на органи і тканини, що виявлялися в змінах їх структурної організації і порушенні функцій. На цей час вплив глутамату натрію, зокрема, на структуру судин, потребує подальшого вивчення, з огляду на подекуди суперечливі наявні дані наукової літератури і надзвичайно поширене, практично неконтрольоване його вживання. Це дослідження мало на меті проаналізувати морфологічні зміни сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію при пероральному введенні його в експерименті. Досліджено ділянку сонної пазухи 10 лабораторних білих щурів самців, що впродовж 4 тижнів отримували глутамат натрію перорально в дозі 10 мг/кг/добу, морфологічними методами на макро-, мікроструктурному рівнях. Отримані дані порівняно із результатами морфологічного дослідження цієї ж ділянки у 10 тварин контрольної групи. На ранніх термінах систематичне вживання в їжу глутамату натрію може бути пов'язане із змінами структурної організації сонної пазухи, морфології сонного гломуса і будови стінки сонних артерій, що може призводити до розвитку порушень мозкового кровообігу, рівно як і функціональних змін з боку сонного гломуса. Подальшого вивчення потребує ступінь вираженості морфологічних змін при тривалому вживанні в їжу глутамату натрію, а також особливості структурної організації сонної пазухи за умов його відміни.

Ключові слова: глутамат натрію, сонна пазуха, сонний гломус, внутрішня сонна артерія, біфуркація сонних артерій.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією «Морфо-функціональні 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 (Е621) – одна з найпоширеніших харчових добавок, що використовується для посилення смакових відчуттів і поліпшення органолептичних властивостей їжі. Вперше виділений у 1907 році професором Токійського імператорського університету Кікунае Ікеда, глутамат натрію отримав широке застосування в харчовій промисловості завдяки своїй здатності підсилювати природні смакові якості їжі, які втрачаються при обробці і зберіганні. Мононатрієва сіль глутамінової кислоти, відома також як харчова добавка Е621, почала використовуватися в більшості сучасних харчових технологій з метою підсилення смаку та аромату. Перші сумніви щодо безпеки застосування глутамату натрію в якості харчової добавки 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]. Саме тоді впевнено було введено термін “синдром китайського ресторану”, що використовувався для опису симптомів, викликаних вживанням в їжу глутамату натрію, серед яких, зокрема, різкий біль у шлунку, грудях, голові, почервоніння обличчя, підвищення температури тіла, посилене потовиділення [2, 3]. На цей час проведено чимало досліджень у багатьох країнах, однак єдиної думки щодо безпечної дози глутамату натрію немає [4, 5].

Опубліковані результати досліджень, які свідчать про те, 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 ендегенної інтоксикації організму при тривалому вживанні глутамату натрію в значних кількостях [9]. Однак особливий інтерес науковців викликає роль систематичного вживання глутамату натрію в механізмах розвитку серцево-судинних захворювань, які продовжують переважають в структурі причин смертності населення з року в рік та, незважаючи на значні зусилля системи охорони здоров'я, щороку призводять до втрати працездатності та інвалідизації великої кількості пацієнтів [10]. Однією з провідних причин цієї ситуації продовжує бути мозковий інсульт, частою патогенетичною причиною якого є патологія сонних артерій [11, 12]. В сучасних умовах, коли багато комплексних чинників сприяють розвитку атеросклерозу, цукрового діабету і ожиріння, увага науковців прикута до особливостей патогенезу ураження судин, зокрема і сонних артерій, зони їх біфуркації, каротидного синуса і гломуса, за умов впливу факторів ризику. Особливий інтерес становлять морфологічні зміни стінки сонних артерій та структур сонної пазухи в контексті пошкодження і регенерації тканин під впливом механічних і хімічних чинників, для вивчення яких часто застосовують експериментальні моделі [13, 14, 15].

Мета – проаналізувати морфологічні зміни сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію при пероральному введенні його в експерименті.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження було залучено 20 самців білого лабораторного щура, яких було порівну поділено на дослідну і контрольну групи. Тварини утримувалися в клітках по 4 особини в кож-

ній, мали необмежений доступ до їжі, що відповідає стандартному раціону віварію. Тварини дослідної групи впродовж 4 тижнів отримували 10 мг/кг/добу глутамату натрію, що вводився пероральним шляхом, тоді як тварини контрольної групи харчових добавок не отримували. Впродовж усього експерименту були суворо дотримано принципів Європейської кривенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Через 4 тижні від початку дослідження тварин було виведено з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Матеріал дослідження представлений гістологічними препаратами сонної пазухи білих щурів. Для гістологічного дослідження зрізи фарбували метиленовим синім. Препарати вивчали та фотографували при збільшеннях мікроскопа: $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$. Для фотографування мікропрепаратів використовували комп'ютерну систему «Aver Media».

Результати дослідження та їх обговорення. Середня маса тварин контрольної групи через 4 тижні експерименту становила 270,5 г ($\pm 8,4$ г), в дослідній групі цей показник склав 316,4 г ($\pm 6,3$ г).

При морфологічному вивченні досліджуваної ділянки сонної пазухи вивлено наступне. Внутрішня і зовнішня сонні артерії походили від загальної сонної артерії. Права загальна сонна артерія була продовженням плечоголового стовбура, а ліва відходила від дуги аорти. Біфуркація загальної сонної артерії була типово розташована за заднім кутом (великий ріг) під'язикової кістки, на 2-4 мм нижче останньої у тварин дослідної і контрольних груп. Внутрішня сонна артерія після відходження від загальної сонної артерії йшла поруч із зовнішньою сонною артерією в краніальному напрямку, проте перша була розташована глибше. Діаметр внутрішньої сонної артерії практично відповідав такому зовнішньої сонної артерії, а перед входженням у сонний канал перша віддавала крилопіднебінну гілку. Щодо варіацій сонної (каротидної) біфуркації, то у тварин обох груп вона була розташована нижче типового місця у 20% особин (4/20 дорослих білих щурів). Розташування нервів та чутливих нервових закінчень у сонній пазусі та сонному гломусі у щурів обох груп було подібним до такого у людини. Сонний гломус був розташований в сонній пазусі, ближче до внутрішньої сонної артерії, і мав розмір 0,6-0,7 мм на 0,5-0,4 мм, оточений сполучною тканиною.

Звертали на себе увагу добре виражені васкуляризація та іннервація сонного гломуса. Кровопостачання відбувалося за рахунок невеликої гілки зовнішньої сонної артерії – гломусної артерії, венозний відтік – в однойменну дрібну вену, що відкривалася у внутрішню яремну вену, сенсорна іннервація – гілками язико-глоткового (нерв сонної пазухи, довжиною 3-4 мм, шириною 80-100 мкм, до якого вже поза останньою приєднувалися аферентні волокна від барорецепторів сонної пазухи) та блукаючого нервів, автономна іннервація – волокнами парасимпатичних вузлів, в яких перериваються гілки блукаючого нерва, а також симпатичним сплетенням. Шийні вузли в цій зоні були згруповані в три пари: верхні, середні та задні. Верхній шийний вузол лежав на рівні біфуркації загальної сонної артерії в безпосередній близькості до внутрішньої сонної артерії, сонної пазухи і сонного гломуса. Симпатичний стовбур розташовувався дорзальніше загальної сонної артерії та блукаючого нерва.

При гістологічному дослідженні (забарвлення метиленовим синім) стінка обох сонних артерій складалася із чітко виражених трьох шарів: внутрішнього – інтими, середнього – медії і зовнішнього – адвентиції, в якій були помітні дрібні кровоносні судини, відомі як *vasa vasorum*. Через 4 тижні експерименту при оцінці гістологічної будови стінки внутрішньої сонної артерії в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією при порівнянні із контрольною групою (**рис. 1а**) в дослідній групі виявлено мультиплікацію і складчатість інтими (**рис. 1б**), імовірно, пов'язану із проліферацією клітин ендотелію під впливом глутамату натрію, а також потовщення еластичних волокон медії, що веде до зміни співвідношення інтима-медія і в кінцевому результаті може мати негативний вплив на на перфузію тканин головного мозку.

Сонний гломус розташовувався в зоні внутрішньої сонної артерії, безпосередньо над біфуркацією загальної сонної артерії, 1-1,5 мм краніальніше останньої. Звертала на себе увагу присутність адвентиційного капілярного сплетення в зоні сонного гломуса. При фарбуванні метиленовим синім виявляли барорецептори у вигляді округлих закінчень.

Сонний гломус – складне за організацією утворення, в якому визначали чотири основні компоненти: клітини, нервові волокна, судини та основну речовину сполучної тканини. Скупчення клітин, що також мають назву клубочків, є основним структурним елементом сонного гломуса і складалися з білого щура, як і в людини, з двох типів клітин: клітини I типу (гломусні клітини) – від 2 до 12 клітин в кожному клубочку, в середньому 4, оточені клітинами II типу (підтриму-

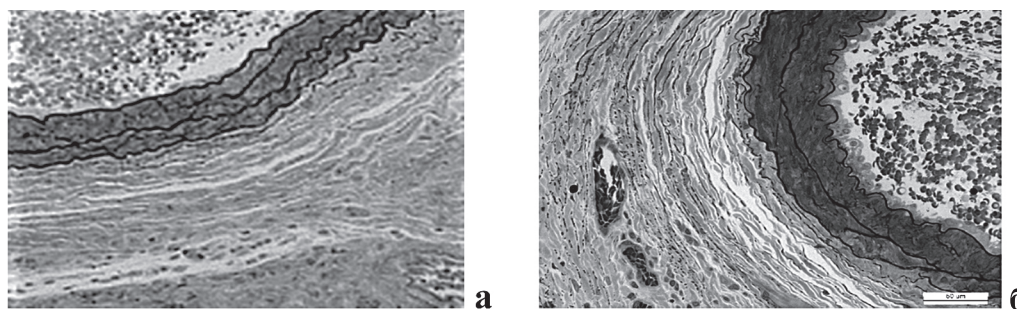


Рисунок 1 – Фрагмент внутрішньої сонної артерії в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією загальної сонної артерії білого щура контрольної групи (а) та дослідної групи (б) через 4 тижні експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення: метиленовим синім. $36. \times 400$ (б).

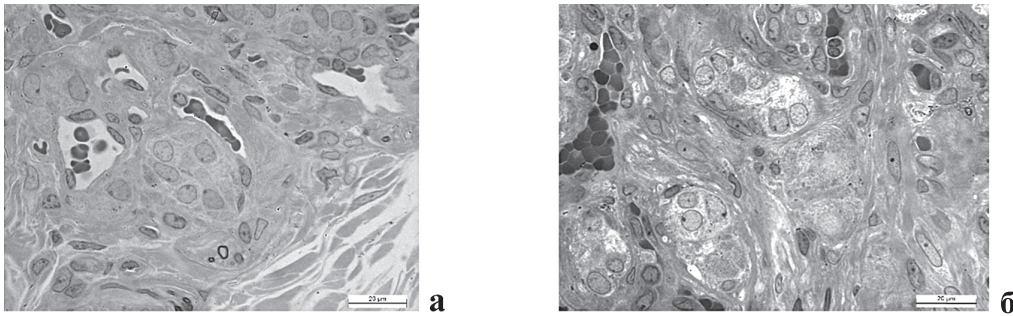


Рисунок 2 – Фрагмент гломуса білого щура контрольної групи (а) та дослідної групи (б) через 4 тижні експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: х400 (б).

ючими) – 1-3 клітини в клубочку. Ці два типи клітин можна чітко розрізнити навіть за допомогою світлової мікроскопії, як видно на **рис. 2**. Гломусні клітини є хеморецепторними і містили секреторні гранули. Гломусні клітини мали округлу або овальну форму та їх розмір варіював від 8 до 16 мкм. Вони мали чітко окреслене округле ядро і виражену гранульовану цитоплазму. Клітини II типу, кількість яких становила 15-20% усіх клітин гломуса, зазвичай помітні на периферії кластерів. Вони нагадували клітини нейроглії, мали подовгасті гіперхромні ядра, тонку смужку цитоплазми та виражені відростки, які оточували гломусні клітини. Сонний гломус також містив автономні мікрогангліонарні клітини, розташовані на периферії гломусів або безпосередньо в останніх. Кластери клітин відокремлені прошарками сполучної тканини, які, з'єднуючись, формували капсулу сонного гломуса. Строма довкола часточок сонного гломуса білих щурів містила багато кровоносних судин і нервів, як і в людей, адже висока васкуляризація та значна іннервація створюють умови для належного функціонування сонного гломуса.

Що стосується структурної організації сонного гломуса через 4 тижні експерименту, в контрольній групі (**рис. 2а**) відзначалася типова його будова: клітини I типу, розташовані в клубочках і оточені клітинами II типу, між клубочками помітні прошарки сполучної тканини, тоді як в дослідній групі (**рис. 2б**) звертало на себе увагу зменшення кількості клітин I типу в деяких кластерах, а також виражене потовщення сполучнотканинних прошарків між ними.

Таким чином, через 4 тижні експерименту звертали на себе увагу виражені зміни структури стінки сонних артерій на мікроскопічному рівні, а також зміни морфології сонного гломуса у тварин дослідної групи, що могли бути безпосередньо спричинені введенням мононатрієвої солі глутамінової кислоти пероральним шляхом у порівнянні із контрольною групою, яка харчової добавки не отримувала. Згадані вище морфологічні прояви могли бути наслідком як безпосереднього токсичного впливу глутамату натрію, так і результатом його опосередкованої дії, а саме стимуляції апетиту

тварин дослідної групи, що призводила до посилення почуття голоду, споживання більшої кількості їжі і, як наслідок, швидшого набору ваги.

Таким чином, слід враховувати можливі порушення структурної організації сонних артерій, ділянки сонної пазухи і власне сонного гломуса у осіб, що постійно вживають в їжу глутамат натрію в якості харчової добавки для можливого своєчасного попередження несприятливих віддалених наслідків для мозкового і системного кровообігу шляхом модифікації чинників ризику і вживання відповідних профілактичних заходів.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що на ранніх термінах систематичне вживання в їжу глутамату натрію може бути пов'язане із змінами структурної організації сонної пазухи, морфології сонного гломуса і будови стінки сонних артерій, що може призводити до розвитку порушень мозкового кровообігу, рівно як і функціональних змін з боку сонного гломуса. Розуміння характеру і ступеня вираженості структурних змін ділянки сонної пазухи під впливом глутамату натрію може сприяти запобіганню розвитку віддалених наслідків порушення мозкового кровообігу і функції сонного гломуса, зокрема мозкових інсультів, артеріальної гіпертензії і когнітивних розладів судинного генезу.

Перспективи подальших досліджень. Подальшого вивчення потребує ступінь вираженості і характер морфологічних змін ділянки сонної пазухи, стінок сонних артерій та сонного гломуса при тривалому вживанні в їжу глутамату натрію, а також особливості структурної організації сонної пазухи за умов його відміни. Важливим в практичному сенсі є дослідження питання зворотності структурних змін, що настають під впливом глутамату натрію, а також факторів, що можуть сповільнювати чи нівелювати його негативні ефекти.

Література

1. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing Obesity in Aging Patients. *Med Clin North Am.* 2018 Jan;102(1):65-85.
2. Davies NE. Chinese-restaurant syndrome. *N Engl J Med.* 1968 May;278(20):1124.
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.
4. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache?: a systematic review of human studies. *J Headache Pain.* 2016;17(1):54.
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.

6. Bevzo VV. Vplyv tryvalogo vvedennya gluamatu natriyu na riven deyakyh metabolitiv azotystogo obminu v syrovattsi krovi shchuriv. *Visnyk Problem Biologii i Medycyny*. 2017;135(1):83-86. [in Ukrainian].
7. Konopelniyuk IY, Prybytko IU, Tsyriuk OI, Falaleeva TM. Patofisiologichna charakteristika eksperymentalnoi modeli ozhyrnynya u samyts shchuriv, vyklykanoi neonatalnym vvedennyam glutamatu natriyu. *Scientific Journal. ScienceRise:Biological Science*. 2016;3(2):14-8. [in Ukrainian].
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.
9. Bevzo VV. Doslidzhennya toxodynamily glutamatu natriyu na organism shchuriv za umovy tryvalogo yogo vvedennya. *Clinichna ta Experimentalna Patologia*. 2016;15(56):13-16. [in Ukrainian].
10. Hammond-Haley M, Hartley A, Essa M, DeLago AJ, Marshall DC, Saliccioli JD. Trends in Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease Mortality in Europe: An Observational Study 1990-2017. *JACC*. 2021;77(13):1697-1698.
11. Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:49-54.
12. Krawisz AK, Carroll BJ, Secemsky EA. Risk Stratification and Management of Extracranial Carotid Artery Disease. *Cardiol Clin*. 2021;39(4):539-549.
13. 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;8:938-961.
14. Laila SR, Astuti DA, Suparto IH, Handharyani E, Register TC, Sajuthi D. Atherosclerotic Lesion of the Carotid Artery in Indonesian Cynomolgus Monkeys Receiving a Locally Sourced Atherogenic Diet. *Vet Sci*. 2022;9(3):105.
15. Moser J, van Ark J, van Dijk MC, Greiner DL, Shultz LD, van Goor H, et al. Distinct Differences on Neointima Formation in Immunodeficient and Humanized Mice after Carotid or Femoral Arterial Injury. *Sci Rep*. 2016;6(1):1-14.

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СОННОЇ ПАЗУХИ НА РАННІХ ЕТАПАХ ВПЛИВУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Содомора О. О.

Резюме. *Вступ.* Глутамат натрію – одна з найпоширеніших харчових добавок, що широко вживається в їжі і вважається відносно безпечною до застосування. Однак протягом усього часу використання його в харчовій промисловості у науковців і лікарів виникали застереження щодо його можливого несприятливого впливу на організм, особливо при тривалому пероральному застосуванні. В численних наукових дослідженнях виявлялися різноманітні токсичні ефекти глутамату натрію на органи і тканини, що виявлялися в змінах їх структурної організації і порушенні функцій. Однак вплив глутамату натрію, зокрема, на структуру судин, потребує подальшого вивчення, з огляду на подекуди суперечливі наявні дані наукової літератури, а також певні обмеження можливостей імплементації результатів експериментальних досліджень в клінічній практиці, пов'язані із особливостями дизайну деяких досліджень на тваринах, а також застосуванням в них різних шляхів введення глутамату натрію, що не завжди дозволяє екстраполювати отримані в дослідженнях на тваринах результати на людську популяцію. *Мета* – проаналізувати морфологічні зміни сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію при пероральному введенні його в експерименті. *Об'єкт і методи дослідження.* Досліджено ділянку сонної пазухи 10 лабораторних білих щурів самців, що впродовж 4 тижнів отримували глутамат натрію перорально в дозі 10 мг/кг/добу, методами морфологічного дослідження (препарування, метод корозії, гістологічний) на макро-, мікроструктурному рівнях. Отримані дані порівняно із результатами морфологічного дослідження цієї ж ділянки у 10 тварин контрольної групи.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що на ранніх термінах систематичне вживання в їжу глутамату натрію може бути пов'язане із змінами структурної організації сонної пазухи, морфології сонного гломуса і будови стінки сонних артерій, що може призводити до розвитку порушень мозкового кровообігу, рівно як і функціональних змін з боку сонного гломуса. Подальшого вивчення потребує ступінь вираженості морфологічних змін при тривалому вживанні в їжу глутамату натрію, а також особливості структурної організації сонної пазухи за умов його відміни.

Ключові слова: глутамат натрію, сонна пазуха, сонний гломус, внутрішня сонна артерія, біфуркація сонних артерій.

CAROTID SINUS STRUCTURAL ORGANISATION AT EARLY STAGES OF MONOSODIUM GLUTAMATE CONSUMPTION: EXPERIMENTAL STUDY

Sodomora O. O.

Abstract. *Background.* Monosodium glutamate is a food additive and flavor enhancer that is widely used and has been considered relatively safe for consumption in many countries. For the duration of its use in food industry monosodium glutamate has raised concern in researches and health professionals due to its reported toxic effects on the structure and function of internal organs, especially in prolonged oral consumption. Numerous scientific research studies have reported various toxic effects of monosodium glutamate that manifested in structural and morphologic changes of organs and tissues resulting in their functional impairment. However, further studies are needed to establish monosodium glutamate role in pathologic changes of vascular morphology due to somewhat controversial scientific data presently available and certain limitations arising when it comes to implication of experimental studies' results in clinical practice, given the various design of the animal studies, as well as different ways of monosodium glutamate administration used in them, proving it hard to extrapolate some results on human population. *Objective.* The objective of this study was to analyze morphologic changes of carotid sinus at the early stages of monosodium glutamate oral administration in experimental setting.

Materials and methods. Carotid sinuses of 10 adult male white laboratory rats were subjected to morphologic studies (preparation, corrosion, histology) following 4 weeks of oral administration of 10 mg/kg monosodium glutamate daily. The data was compared with the results of morphologic study of carotid sinus in the control group of 10 adult male rats.

Conclusions. The data obtained points towards the fact that systematic oral administration of monosodium glutamate may induce structural changes of carotid sinus, carotid glomus and carotid arteries wall even at early stages of consumption, which may result in brain perfusion compromise, as well as in functional impairment of carotid glomus. Further investigation is needed to establish the fact and degree of structural impairment of carotid sinus in

prolonged monosodium glutamate use, as well as to evaluate morphologic changes associated with monosodium glutamate withdrawal.

Key words: monosodium glutamate, carotid sinus, carotid glomus, internal carotid artery, carotid bifurcation.

ORCID автора та його внесок до статті:

Sodomora O. O.: 0000-0002-3434-5109 ^{ABCDEF}

Адреса для кореспонденції

Содомора Ольга Олексіївна

Львівський національний університет імені Данила Галицького

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69

Тел.: +380952773030

E-mail: o.sodomora@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 18.11.2021 року
Стаття прийнята до друку 03.05.2022 року