**Введение**

Глутамат натрия, или E 621 – широко известная пищевая добавка, придающая блюдам «мясной» вкус. Но в то же время анион глутамата входит в состав белков, играет важную роль в азотистом обмене, является предшественником таких веществ, как ГАМК, альфа-кетоглутарат, глутамин. Также глутаминовая кислота является одним из важнейших нейромедиаторов в нервной системе и входит в класс возбуждающих аминокислот.

Глутамат натрия имеет долгую историю использования в продуктах питания, как усилитель вкуса. В Соединенных Штатах он классифицирован как в целом признанный безопасным (GRAS) [1]. Тем не менее, ведутся дискуссии относительно того, вызывает ли употребление глутамата с пищей какие-либо нежелательные реакции.

Так как глутамат является возбуждающей аминокислотой, повышение его концентрации в синапсах в результате потребления с пищей теоретически может привести к повышению возбуждения нейронов. Подобные изменения могут привести к изменению некоторых показателей жизнедеятельности, в том числе и поведения. В больших дозах глутамат способен нанести значительный ущерб здоровью. В данной работе представлен обзор проведенных исследований, посвященных влиянию различных доз глутамата на метаболизм и поведение.

Актуальность данной проблемы заключается в ограниченном числе работ, изучающих хроническое употребление глутамата, в том числе и с пищей. Исследования, проведенные на основе клинических данных, также могут помочь в освещении проблемы безопасности потребления исследуемого вещества в качестве вкусовой добавки или лекарственного средства.

**1. Постсинаптические глутаматные рецепторы**

Возбуждающее действие глутамата на головной и спинной мозг млекопитающих известно с 50-х, но только в конце 70-х стало понятно, что он является важнейшим возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. В то же время было высказано предположение, что глутамат действует на постсинаптические рецепторы трех подтипов, названные по наиболее селективному агонисту: NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (2-альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазольпропионовая кислота) и KA (каиновая кислота). Молекулярно-биологические исследования полностью подтвердили существование этих подтипов, их мультимерность и высокую степень родства субъединиц разных подтипов [2].

**1.1. NMDA-рецепторы**

Структурно NMDA-рецептор представляет собой гетеротетрамер двух субъединиц – NR1 и NR2. В неактивированной форме канал рецептора закрыт ионом магния.

При деполяризации постсинаптической мембраны, на которой находится рецептор, ион магния удаляется. Одновременно с этим для функционирования рецептора поступает в синаптическую щель глутамат. Активация рецептора вызывает открытие неселективного ионного канала, что ведет к поступлению в клетку Na+ и, в небольшом объеме, Ca+2, а K+ выходит из клетки. Вошедшие через канал ионы кальция, активируют протеинкиназу CaMK-II. Происходит ее аутофосфорилирование и фосфорилирование ряда белков нейрона-реципиента.

Этот процесс играет ключевую роль в синаптической пластичности, а следовательно и в процессах обучения и памяти. В отличие от других рецепторов, NMDAR одновременно восприимчив к лигандам и к изменению мембранного потенциала.

В период эмбрионального и постнатального развития мозга отмечается изменение конструкции рецептора, в нём снижается число субъединиц NR2B, NR2D, NR3A, растёт число единиц NR2A и NR2C. Эти изменения различаются в разных областях мозга и подтипах нейронов, и происходят под действием разных факторов. Множество работ посвящено возрастной смене преобладания NR2B на NR2A при созревании возбуждающих синапсов [3]. Блокаторами NMDA-рецепторов являются такие вещества как PCP, кетамин.

**1.2. AMPA- и каинатные рецепторы**

AMPA-рецептор – ионотропный рецептор глутамата, передающий возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы позвоночных. АМРА-рецепторы считаются наиболее распространённым типом рецепторов в нервной системе. Экспрессия генов АМРА-рецепторов также изменяется в онтогенезе. Имеются данные о нейротоксических свойствах глутамата, связанных с активацией AMPA-рецепторов и каинатных рецепторов, приводящей к изменению проницаемости постсинаптической мембраны для одновалентных ионов К+ и Na+, усилению входящего тока ионов Na+ и кратковременной деполяризации постсинаптической мембраны, что в свою очередь вызывает усиление притока ионов Са2+ в клетку через агонист-зависимые (NMDA-рецепторов) и потенциал-зависимые каналы [4].

**2. Роль глутамата в нейронах**

Так как глутамат является важнейшим нейромедиатором в центральной нервной системе, необходимо разъяснить механизмы его выделения и передачи нервного импульса. Количество свободного глутамата в межклеточном пространстве ЦНС поддерживается на стабильном уровне клетками нейроглии. В опыте на крысах изучались процессы выброса глутамата в прилежащем ядре (N. Accumbens) при вынужденном изменении пищевого поведения. В ходе опыта крысам во время потребления пищи подавался условный сигнал, ранее предшествующий болевому воздействию, либо пища заменялась несъедобным имитатором. Выяснилось, что фоновый выброс глутамата и выброс, индуцированный коррекцией пищевого поведения, регулируется различными механизмами. Источником фонового выделения глутамата служит невезикулярный выброс, а синаптический выброс глутамата происходит при вынужденной коррекции пищевого поведения [5]. Прилежащее ядро, на котором проводился данный эксперимент, является частью лимбической системы, играет важную роль при половом возбуждении, наркотическом опьянении и является одним из центров удовольствия головного мозга. Центр удовольствия – это общий термин для ряда структур мозга, стимулирование которых приводит к чувству наслаждения, он был открыт в 1950 году Джеймсом Олдсом и Питером Милнером, которых интересовал вопрос электрического стимулирования определённых участков мозга, в частности, лимбической системы [6]. Из данного опыта можно сделать вывод, что глутамат в качестве нейромедиатора играет важную роль в модулировании поведения. Количество фонового выброса медиатора должно поддерживаться на уровне ниже пороговой чувствительности рецепторов, следовательно, индуцированное увеличение уровня глутамата в межклеточной жидкости мозга может привести к увеличению частоты импульсации нейронов. Доказательством этой теории является множество опубликованных работ. Примером может служить эксперимент, проведенный в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН. На срезах мозга сусликов Citellus undulatus исследовали влияние L-глутамата на активность нейронов медиальной септальной области (МСО). Аппликация глутамата (1μM) приводила к обратимому изменению частоты и паттерна спонтанной активности у 55% нейронов МСО. Обнаружены противоположные эффекты медиатора на активность нейронов с различным характером спонтанных разрядов. Возбуждающий эффект наблюдался у 73% реактивных клеток с регулярным или залповым паттерном, обладающих пейсмекерными свойствами; у этих клеток повышалась также частота ритмической активности. Тормозное действие выявлялось у нерегулярных и залповых нейронов, не имеющих пейсмекерных свойств (27%). Предполагается, что активационные эффекты возникают в результате прямого действия глутамата на постсинаптическую мембрану нейронов, в то время как тормозные являются результатом непрямого, переключенного через ГАМКергические клетки, влияния [7].

По последним данным, стало известно, что ученым удалось открыть молекулярный сигнальный механизм, дающий старт миелинизации нейронов. Выяснилось, что начало процессу миелинизации дает активное выделение аксоном глутамата. Известно, что за формирование миелиновой оболочки аксонов в ЦНС отвечают соседствующие клетки – олигодендроциты. В ряде опытов с нейронами в чашке Петри биологи из США установили, что первичным сигналом к миелинизации является электрическая активность самого нейрона. Чем она выше, тем больше он получит миелина. В процессе электрической стимуляции культивируемые нервные клетки выпускали нейромедиатор – глутамат. Его выделение было сигналом для олигодендроцитов, помещённых в ту же среду. Последние формировали точки контакта с аксоном и, после обмена химическими сигналами, начинали закрывать его миелиновой оболочкой. При этом изоляции вокруг того или иного аксона нервной клетки практически не образовывалось, если аксон не был электрически активным. Аналогично процесс приостанавливался, если учёные искусственно блокировали в нейроне выброс глутамата [8].

**3. Обзор симптомов интоксикации глутаматом**

По результатам многочисленных экспериментов доказано, что в определенных концентрациях глутамат может вызывать перевозбуждение и некроз нервных клеток, поэтому он входит в ряд нейротоксичных соединений. Подразумевается наличие трех различных механизмов его токсического действия. Первый: эндогенный глутамат и родственные соединения, действующие на рецепторы глутамата, поступают в организм с пищей и оказывают повреждающее воздействие. Имеются документированные примеры этого феномена у людей. Второй механизм подразумевает участие эндогенного глутамата, выделяющегося из нейронов и участвующего в острых нейродегенеративных процессах, связанных с ишемией или травматическим повреждением мозга. Третий механизм: считается что активация рецепторов глутамата может быть причиной клеточной гибели в хронических нейродегенеративных заболеваниях: боковой амиотрофический склероз, болезни Хантингтона, Паркинсона и Альцгеймера. [2]

Симптомы, связанные с острой интоксикацией, достаточно легко идентифицируются лабораторными методами и в опытах на животных. В тех же случаях, когда имеет место хроническая интоксикация или изучение отсроченных эффектов, оценить механизмы нейротоксичности является трудной задачей.

**3.1 Роль глутамата в нейродегенеративных процессах**

В ряде источников [2] предполагается, что нейродегенеративные процессы и, как их проявление, неврологические нарушения могут быть, по крайней мере частично, обусловлены активацией эндогенным глутаматом NMDA и AMPA-рецепторов. Приведенные данные являются результатом проведения многочисленных опытов. В органотипических культурах спинного мозга ингибиторы транспорта глутамата вызывали дегенерацию мотонейронов. Разрушение клеток предотвращалось введением блокаторов AMPA-рецепторов, которые препятствовали развитию токсических эффектов. [2 цит. 9]

При болезни Хантингтона в патологический процесс вовлекается основной обмен веществ, что служит причиной уязвимости стриарных нейронов полосатого тела мозга к токсическим эффектам активации NMDA-рецептора [2].

Объектом многочисленных исследований является участие рецепторов глутамата в развитии и лечении шизофрении. Согласно некоторым опытам, агонисты ортостерической группы II метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR) были рассмотрены как средства лечения основных симптомов шизофрении, включая когнитивные расстройства. Изучение их показало, что позитивные аллостерические модуляторы рецептора mGluR2 способствуют поддержке когнитивной пластичности и облегчает поведенческое подавление. Эти эффекты могут внести вклад в увеличение терапевтического эффекта в лечении шизофрении [10].

Ещё в 1980-х годах было показано, что роль глутамата в развитии шизофрении очень велика. Однако, по словам ученых, клинические тесты препарата впервые показали «убедительную роль глутамата в патофизиологии шизофрении». По последним данным, исследователи компании Eli Lilly разработали лекарство (оно пока что имеет кодовое наименование LY2140023), которое влияет на выделение нейромедиатора – глутамата. Эффективность лекарства исследователи сравнивали с действенностью оланзапина (olanzapine) – одного из современных антипсихотических средств (кстати, оно было создано и производится той же компанией). Оказалось, что в целом LY2140023 более действенно. Согласно данным исследования, оно эффективно при лечении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении [11].

**3.2 Повреждение гипоталамуса в результате интоксикации**

По результатам некоторых исследований, свободные соли глутаминовой кислоты (в отличие от глутамата, входящего в состав белков) очень быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, что может привести к резким скачкам уровня глутамата в плазме крови. Некоторые ученые утверждают, что подобные пики могут неблагоприятно воздействовать на нейроны, приводит либо к судорожной активности, либо к распространяющейся депрессии. При внутривенном введении глутамат может вызвать гибель клеток в определенных районах ЦНС, особенно вокруг желудочков мозга и гипоталамуса, где наименее развит гематоэнцефалический барьер. Нейроны незрелых животных, у которых еще отсутствует высокоразвитый гематоэнцефалический барьер, также очень чувствительны к глутамату. Дебаты по этому вопросу начались в 1970-х годах.

В заключении о проведенных опытах говорилось, что введение в больших дозах орально или интраперитонеально глутамата или аспартата новорождённым детенышам крысы или мыши (0–14 дней) может привести к острой нейрональной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки и различных перивентрикулярных структур мозга, таких как дугообразное ядро гипоталамуса [12,13]. Подобные явления наблюдались автором и на приматах [12], однако ряд других работ подобного не отметили [14]. Другие исследователи предположили, что чувствительность приматов и людей приблизительно в 5–6 раз ниже, чем у грызунов. Возможно, такое явление объясняется более низкой экспрессией глиальных переносчиков глутамата в гипоталамусе на данной стадии онтогенеза у грызунов либо низким уровнем трансаминаз в печени и эпителии кишечника [15].

Дискуссии о причинах повреждения гипоталамуса длятся уже несколько десятилетий. Результаты ряда опытов на животных наводят на мысль, что инъекции глутамата могут вызывать некроз нервных клеток в некоторых областях мозга, включая гипоталамус [12,13,16]. Деструкция нейронов гипоталамуса у животных наблюдалась в результате комплексного синдрома нейроэндокринной недостаточности. В связи с этим ряд источников высказывает мнение, что злоупотребление глутаматом людьми может быть привести к проявлениям нейроэндокринопатий [28].

В вышеперечисленных опытах инъекции глутамата готовились путем разведения соли в воде. Однако если введение глутамата будет производиться в смеси с усвояемыми углеводами, то его уровень в плазме крови будет значительно ниже. Опыты на молодых свиньях показывают, что пик концентрации в плазме и время повышения концентрации глутамата были существенно меньше, если глутамат вводился с пищей в смеси с крахмалом. Одновременное потребление глутамата с неусвояемой бета-целлобиозой или смесью аминокислот не дало существенного изменения концентраций исследуемого вещества в сравнении с потреблением только глутамата. В данном исследовании концентрация глутамата в пище составляла 0,5 г/кг массы тела [18].

**3.3 Индуцированный глутаматом окислительный стресс**

В литературе рассматривались исследования модуляторного и антиоксидантного влияния витаминов C, E и квертецина на оксидативные провреждения печени, почек и мозга у крыс вследствие введения больших доз глутамата натрия. В данном исследовании глутамат вводился интраперитонеально в количествах 4 мг/г массы тела, что вызывало появление малондиальдегидных образований в печени, почках и мозгу у крыс. Также в указанных органах отмечалось понижение уровня глутатиона и увеличение активности глутатион-S-трансферазы. Инъекции глутамата повышают активность супероксиддисмутаз и каталаз в печени, в то время как активность этих ферментов в почках и мозге значительно снижается. Также у животных, обработанных глутаматом натрия, наблюдалось усиление активности аланинаминотрансфераз, аспартатаминотрансфераз и гамма-глутамилтрансфераз. [19] Другие эксперименты подтвердили полученные результаты опыта. В работе изучалось влияние витамина E на глутамат-индуцированную гепатотоксичность и оксидативный стресс. Глутамат натрия, введенный крысам путем кормления через желудочный зонд в количествах 0,6 мг/г массы тела в течение 10 дней также вызывал значительное повышение (P<0.05) уровня перекисного окисления липидов, активности глутатион-S-трансферазы, супероксиддисмутазы, а также снижение уровня глутатиона в печени животных [20].

**3.4 Снижение фертильности как симптом интоксикации**

Как было показано на практике, введение новорожденным грызунам глутамата натрия приводит к повреждению гипоталамуса и, в частности, его дугообразного ядра. Это влечет за собой изменение выделения нейротрансмиттеров гипоталамуса, что может привести к существенному подавлению репродуктивной функции. В проведенной работе были исследованы глутамат-индуцированные изменения в метаболизме моноаминов гипоталамуса, а также другие аспекты токсичности глутамата. Самки крыс, получавшие глутамат в концентрации 4 мг / г на 2 и 4 день после рождения к 21–30 дням не показали существенных изменений в обмене моноаминов, однако у подопытных постпубертатных самок отмечались значительно более низкие уровни медиобазальных гипоталамических допамина и DOPAC. В отличие от самок, у самцов подопытных крыс было небольшое снижение в гипоталамусе уровня допамина, которое не было статистически значимым. Также остались неизменными уровни DOPAC и ацетилхолина. Глутамат-индуцированные изменения в уровнях моноаминов в медиобазальном гипоталамусе самок крыс обсуждаются в связи с нейрохимическими механизмами, участвующими в запуске полового созревания [21].

Также сообщалось, что введение больших доз глутамата также может способствовать снижению фертильности у мышей. Введение исследуемого вещества животным в неонатальный период (от 2 до 11 дней) приводило к ряду эффектов, проявлявшихся к периоду зрелости. Репродуктивная дисфункция наблюдалась как у самцов, так и у самок. Самки мышей, обработанные глутаматом, реже приносили потомство, помет был меньшим. В то же время самцы демонстрировали пониженную плодовитость. Также у испытуемых животных наблюдались увеличение массы тела и уменьшение массы гипофиза, щитовидной и половых желез. [22].

**3.5 Слепота как результат интоксикации**

Ученые из японского Университета Хиросаки (Hirosaki University, Japan) выяснили, что крысы, находившиеся на диете с высоким содержанием глутамата, страдали от потери зрения из-за истончения сетчатки. По словам ученых, это первое исследование, показывающее что повреждение глаз может быть вызвано употреблением пищи, содержащей глутамат [23]. В исследовании крыс содержали на трёх различных диетах в течение шести месяцев, содержащих высокое или умеренные количества глутамата, или без него. У крыс с диетой с высоким содержанием исследуемого вещества, некоторых слоях сетчатки нервы стали тоньше на целых 75 процентов. Тесты, которые измеряли светочувствительнось сетчатки, показали, что они не могли видеть хорошо. Крысы на умеренной диете также получили ухудшение зрения, но в меньшей степени. Исследователи обнаружили высокую концентрацию глутамата в стекловидном теле, которое омывает сетчатку. Глутамат связывается с рецепторами клеток сетчатки, разрушая их и вызывая побочные реакции, которые снижают способность остальных клеток для передачи электрических сигналов. Ученые признают, что было использовано большое количество глутамата – до 20 процентов от общего рациона. По словам ученых, меньшее количество вещества должно быть безопасным, но точное пограничное значение концентрации пока до сих пор не известно. Полученные результаты могут объяснить, почему в Восточной Азии, существует высокий уровень нормотезивной глаукомой (прогрессирующей нейропатией зрительного нерва с характерными морфологическими изменениями диска зрительного нерва и типичным сужением полей зрения), что приводит к слепоте без обычного увеличения давления внутри глазного яблока. Специалисты по глаукоме в Moorfields Eye Hospital (Лондон) говорят, что количество глутамата, использовавшееся в опыте, намного больше, чем человек употребляет с пищей. Но передозировка потенциально может привести к проблемам с сетчаткой. В то время как количество глутамата в рационе крыс был чрезвычайно высок, снижение его потребления может дать тот же эффект в течение нескольких десятилетий. Может быть, поэтому люди не склонны к развитию нормотензивной глаукомы в возрасте до сорока лет.

**3.6 Связь ожирения с употреблением глутамата**

Согласно исследованию «The INTERMAP Cooperative Research Group», проведённому на 752 здоровых жителях Китая (из них 48,7% женщин) в возрасте 40–59 лет, случайным образом отобранных из трех деревень на севере и юге Китая, прием глутамата натрия увеличивает вероятность иметь избыточный вес. По словам авторов, данное исследование предоставляет данные, что потребление глутамата может быть связано с повышенным риском избыточного веса и зависит от физической активности и общего потребления энергии в организме человека. В проведенном исследовании участники подготовили свои продукты в домашних условиях, без использования коммерческих продуктов питания. Диета оценивалась четырьмя углубленными круглосуточными отзывами. Испытуемым было необходимо указывать количества глутамата, которое добавлялось в приготовлении пищи. По полученным результатам был сделан вывод, что распространенность избыточной массы тела был значительно выше у использовавших глутамат в пищу, чем не использовавших [24]. Однако полученные данные были оспорены другими исследователями. Согласно новым исследованиям, была найдена обратная связь между потреблением глутамата и 5% увеличением массы тела (P=0,028), но когда модель была скорректирована на потребление риса либо других схем питания, эта связь была отменена. Полученные результаты показывают, что когда были учтены другие продукты питания или рациона питания, никакой связи между потреблением глутамата и увеличением веса не наблюдалось [25].

Таким образом, четкой зависимости ожирения от употребления глутамата у человека показано не было. Также некоторые исследователи не убеждены, что приём глутамата перорально может влиять на регуляцию аппетита [26].

Исследования на животных показывают, что глутамат натрия может вызвать поражение гипоталамуса и резистентность к лептину, что, возможно, влияет на энергетический баланс, приводя к избыточному весу. Данное исследование могло пролить свет на связь между потреблением глутамата и избыточного веса у людей. Опыты проводились на беременных самках крыс. Беременные животные либо не получали дополнительного глутамата натрия, либо получали в дозах 2,5 г или 5 г MSG в день до конца периода лактации. После отъема потомства кормление пищей с глутаматом была продолжено на потомстве. Употребление глутамата с пищей у беременных крыс влияло на массу тела при рождении потомства. Материнское питание с 5 г глутамата в день приводило к резкому сокращению массы тела при рождении (P <0,01). Вес оставался субнормальным, когда кормление матерей глутаматом сохранялось при отъеме (P <0,01) [24].

**3.7 Синдром китайского ресторана**

Вредоносные эффекты инъекций глутамата на нейронные сети гипоталамуса хорошо изучены и задокументированы. Однако о последствиях приёма глутамата с пищей опубликовано ограниченное число исследований [24].

Потребление больших количеств глутамата с пищей не действует на ЦНС большинства людей, а соли глутамата широко используются в качестве пищевой приправы. Однако сообщалось, что у некоторых лиц обнаруживается повышенная чувствительность к глутамату натрия, он вызывает сенсорные и моторные нарушения. Эти симптомы известны как «синдром китайского ресторана» (СКР), так как глутамат натрия широко используется в китайской кухне. [2]

Впервые этот термин был упомянут в апреле 1968 года Р.Х.М. Куоком (Robert Ho Man Kwok) в письме, адресованном журналу «New England Journal of Medicine». Симптомы, приписываемые СКР, в основном общие и неспецифические. К ним относятся такие ощущения, как тошнота, боль в области груди, слабость, чувство жара или онемения и др.

После первоначального наблюдения были опубликованы многочисленные сообщения, большинство из них, эпизодические. Для изучения СКР была проведена масса исследований, однако их результаты до сих пор остаются спорными. Клинические испытания не выявили четкой связи между потреблением глутамата и совокупностью симптомов, которые включает описываемый синдром. Кроме того, глутамат натрия упоминался как спусковой механизм для астмы и обострения мигрени, но нет согласованных данных для поддержки этих теорий. Хотя были сообщения о глутамат-чувствительных субъектах населения, это не было продемонстрировано в плацебо-контролируемых исследованиях [27]. Предполагается, что СКР может быть вызван индивидуальной непереносимостью. Большинство сообщений о симптомах субъективны и разрозненны, несмотря некоторые исследования, где глутамат признавался причастным к проявлению симптомов. Проведенные должным образом исследования не смогли установить связь между СКР и потребление глутамата, даже если некоторые испытуемые заявляли, что страдали от этого синдрома [28].

**4. Вкусовые свойства глутамата**

Термин «Умами», или «Юмами» (япон.; букв. «совершенный»), определяет вкус таких веществ как глутамат. По словам исследователей, юмами – это важный вкусовой элемент натуральных продуктов. Вкусовые характеристики юмами отличны от свойств других вкусов. К таким качествам вкуса юмами относятся синергизм L-глутамата и 5'-рибонуклеотидов, а также продолжительное послевкусие [29].

Вещества юмами не оказывают влияния на другие вкусовые ощущения. Доказательством служат результаты некоторых опытов. Амилорид, ингибитор чувствительности к NaCl, не оказывал сильного подавления чувствительности к смеси глутамата и нуклеотидов, указывая на то, что реакция на вещества юмами независима от реакции на соль. Опыты на языкоглоточном герве мышей и коре головного мозга обезьян также демонстрируют независимость вкуса юмами от других вкусовых ощущений. На основе полученных данных ученые предположили, что существуют собственные рецепотры вкуса юмами, пятого из основных вкусовых ощущений [30].

Вкусом юмами обладает большое количество разнообразных блюд. Экспериментальные исследования установили, что добавление в пищу глутамата натрия положительно влияет на её вкусовую привлекательность и предпочтительность потребителей. На основе проведенных тестов было показано, что как традиционные, так и новые блюда получили высшие оценки вкуса, если в них был добавлен в подходящих дозах глутамат натрия. Также опыты показали, что глутамат не вызывает гиперфагию. На основе полученных результатов ученые сделали вывод, что глутамат натрия может использоваться производителями питания для привлечения потребителей к выбору определенной пищи. [31].

**5. Влияние глутамата на высшую нервную деятельность**

Наибольший интерес для изучения представляет влияние глутамата, потребляемого с пищей, на проявления высшей нервной деятельности животных и человека, в частности, воздействие на память и поведение.

**5.1 Воздействие на память**

Исследования влияния глутамата на память проводились на новорожденных цыплятах. В ходе опыта цыплятам вводился глутамат (4.0 mM). Учеными был сделан вывод, что глутамат может подавлять процессы восстановления в памяти. Результаты распространяются на ранее полученные данные по грызунам и дают возможность предположить, что консолидация долговременной памяти опыта обучения может иметь место в течение нескольких дней и может повлечь за собой одновременное укладки устойчивого механизма поиска [32].

**5.2 Поведение**

Как показали эксперименты, наибольшее влияние обработка глутаматом оказывает на новорожденных животных. Последствия обработки у подопытных животных разнообразны и затрагивают многие аспекты поведения.

Известно, что высокие дозы глутамата могут неблагоприятно влиять на гипоталамус, что может вызвать сбои в гуморальной регуляции. Подтверждением этому служат результаты следующего исследования. Введение глутамата натрия в неонатальный период увеличивало базальный уровень кортикостерона в крови взрослых самцов крыс в 4 раза, в то время как введение физиологического раствора на этот параметр не влияло. Также неонатальное введение глутамата натрия снижало двигательную и исследовательскую активность, а также тревожность и половую мотивацию взрослых самцов мышей, что связано с увеличением базального уровня кортикостерона. Введение физиологического раствора повышает все эти показатели, кроме половой мотивации, что не связано с изменением базального уровня кортикостерона. [2]

Как показали некоторые опыты на животных, стимулирование рецепторов глутамата может приводить к различным эффектам. Как известно, причиной неврологических нарушений в периферической и центральной нервной системе является сахарный диабет [33]. Одно из исследований было направлено на изучение влияния агонистов NMDA-рецепторов на поведенческую активность у крыс с сахарным диабетом. Диабет у животных был вызван искусственно путем введения стрептозотоцина внутривенно. NMDA-рецепторы стимулировались N-метил-D-аспарагиновой кислотой. В ходе опыта ученые заметили, что введение NMDA само по себе практически не оказывало существенного влияния на двигательную активность у контрольных крыс, в то время как у крыс с диабетом NMDA значительно повышал двигательную активность в тесте открытого поля. У крыс с экспериментальным сахарным диабетом инъекция NMDA ускорила приобретение навыков, но не оказала существенного влияния на консолидацию и отзыв пассивного ответа избегания. NMDA в использовавшихся дозах не влияет на пассивную задержку избежания у контрольных крыс. В Т-лабиринте, NMDA увеличивал рабочую память, но только у диабетических крыс. Проявления мозговых нарушений у больных сахарным диабетом включают структурные изменения, электрофизиологические и когнитивные нарушения. У диабетических крыс были зарегистрированы нарушения пространственного обучения [34].

Антагонисты метаботропных рецепторов глутамата 1 (mGlu1), как сообщалось, могут вызывать когнитивные нарушения у животных. Проведенное исследование было направлено на изучение поведенческого воздействия mGlu1 рецепторов с использованием мотивированных задач, оценкой рабочей памяти и времени. Для проведения опыта взрослых самцов крыс Вистар обучили выполнять подкрепленные пищей задачи. Перед тестированием крыс предварительно обработали (3-этил-2-метил-хинолин-6-ил) – (4-метокси-циклогексил) метанона метансульфонатом (2,5–10 мг / кг). По заключениям исследователей, блокада рецепторов mGlu1 улучшает рабочую память и снижает импульсивный выбор в дозах, которые не имеют влияния на восприятие времени, но, по всей видимости, способствуют импульсивным действиям [35].

Также было показано изменение исследовательского поведения у крыс. В ходе эксперимента ученым удалось выяснить механизмы, участвующие в адаптации к новой среде, последствия нейротоксического повреждения, вызванного введением глутаматом натрия. Согласно проведенным опытам, крысы, получавшие глутамат, были подвергнуты испытаниям на изменение разведывания (exploration) и быстроты привыкания к изменениям в тесте открытого поля на 21 и 65 день после рождения. По сравнению с интактными животными, высокие дозы глутамата (4 мг / г) увеличивают исследовательское поведение, с последующим уменьшением скорости привыкания крыс-самцов. Инъекции гипертонического физиологического раствора в группе с контролируемой средой (vehicle-control group) вызывали небольшое увеличение исследовательского поведения по сравнению с интактными животными. Результаты показали также, что самцы оказались более уязвимыми к неонатальной обработке, чем самки. [36].

По словам ученых, исследование поискового (novelty-seeking) поведения приобретает все большее значение для познания его взаимосвязи с чувствительностью к психомоторным стимуляторам. Было показано, что обработка глутаматом задерживает появление некоторых рефлексов во время неврологического развития и приводит к временным изменениям в рефлекторной производительности и координации движений. Также обработка глутаматом натрия новорожденных грызунов приводит к дегенерации нейронов дугообразного ядра, внутренних слое сетчатки и ряда других областей мозга. Это также вызывает различные изменения в двигательной активности, сенсорной производительности и способности к обучению. Перинатальное введение многочисленных токсичных веществ демонстрировало влияние на поисковое поведение у крыс, но мало известно о влиянии глутамата на поисковое поведение новорожденных животных. Целью проведенного исследования было сравнение изменений в опорно-двигательной, спонтанного разведочного и поискового поведения крыс предподросткового возраста, неонатально обработанных глутаматом. Новорожденные крысы получали 4 мг / г глутамата подкожно в 1, 3, 5, 7 и 9 дни после рождения. Тест открытого поля (open field test) был проведен на животных 2, 3, 4, 6 и 8-недельного возраста. Ученые обнаружили, что инъекции глутамата натрия привели к временному увеличению двигательной активности, которая была более выраженной в течение первых нескольких недель после рождения, а затем к немного сниженной активности в двухмесячном возрасте. Поисковое поведение было испытано в четырех пятиминутных испытаниях в трехнедельном возрасте. Ученые обнаружили, что модель поведения обработанных крыс в тесте исследования новизны было противоположным по сравнению с контрольными животными. Таким образом, проведенные исследования показывают, что обработка глутаматом новорожденных приводит к ранним изменениям в двигательной активности и последующей гипоактивности в двухмесячном возрасте. Кроме того, испытуемые крысы показали заметно нарушенное поисковое поведение, представленное измененной активностью при взаимодействии с новым объектом [37].

#### 6. Использование глутамата в терапии и его безопасность

На основе многочисленных экспериментов с животными и ограниченного числа клинических данных человека, стало ясно, что глутаматэргические синапсы являются потенциальной целью для лекарственного вмешательства в широком ряду неврологических и психиатрических заболеваний. Этот список включает в себя эпилепсию, амнезию, болезнь двигательного нейрона, депрессия, интоксикационные и инволюционные психозы, нейротоксические состояния, церебральные параличи, мышечная дистрофия, диабет, гипогликемические состояния и др.

Глутаминовая кислота используется в ортомолекулярной терапии. Биологическое действие глутамата: детоксицирующее, антигипоксантное, улучшающее метаболизм мозга, регулирующее уровень глюкозы в крови, улучшающее метаболизм мышечной ткани и др.

В 2006 году эксперты ряда различных дисциплин из Германии, Великобритании, США в Штутгарте (University of Hohenheim, Stuttgart, Germany) обсудили вопросы и дали оценку новым знаниям о безопасности употребления глутамата натрия в пищу [17]. Согласно сделанному заключению, совокупное потребление глутамата с пищей в странах Европы колеблется от 5 до 12 г. в сутки (из них свободного вещества 1 г, в составе белков – 10 г., в качестве пищевой добавки – 0,4 г). Потребляемый L-глутамат преимущественно (до 90%) поглощается энтероцитами, где метаболизируется до альфа-кетоглутарата и служит источником энергии в цикле Кребса. Пероральная летальная доза для 50% экспериментальных крыс и мышей (LD 50) была установлена в 14 – 18 г. / кг массы тела, в то время как величина LD 50 для поваренной соли составляет 3 г/кг массы тела. Таким образом, общее потребление солей глутаминовой кислоты (глутамата натрия и других) в качестве пищевой добавки может быть расценено как безопасное для населения. Даже завышенные дозы исследуемого вещества были признаны безвредными для кровообращения плода. Дальнейшие исследования, однако, должны быть сделаны в отношении воздействия высокой дозы при наличии нарушения функции гематоэнцефалического барьера. В ситуации со снижением аппетита (например, у пожилых людей), вкусовые качества пищи могут быть улучшены путем использования низкой дозы натрия – L-глутамата [26].

**Заключение**

На данное время проведено большое количество исследований, посвященных изучению механизмов воздействия глутамата натрия на показатели жизнедеятельности. Значительная их часть показывает, что инъекции исследуемого вещества в больших дозах обладают нейротоксичными свойствами и могут приводить к нарушениям нейрогуморальной регуляции и работы систем органов. Однако вопросы о последствиях долговременного потребления глутамата с пищей до сих пор остаются предметом дискуссий. Причиной этому являются ограниченное число работ и клинических испытаний, посвященных данной теме. Выводы исследователей по таким вопросам как СКР и глутамат-индуцированное ожирение остаются спорными.

Влияние глутамата на поведение описано в экспериментах на крысах. Показано, что высокие дозы глутамата воздействуют на двигательную активность, поисковое поведение, рабочую память подопытных животных. Нарушения метаболизма углеводов усиливают когнитивные расстройства. Также показано влияние глутамата на формирование памяти и нейродегенеративные заболевания.

Исследование психомоторных свойств глутамата является актуальным как в сфере терапии психических заболеваний, так и в пищевой промышленности. Однако изучение влияния хронических малых доз глутамата могут быть сопряжены с определенными трудностями в регистрации и интерпретации полученных результатов. Исследователи не выявили эффектов влияния глутамата на поведение людей, и в данное время потребление его с пищей в качестве усилителя вкуса в умеренных количествах считается безопасным.

**Библиографический список**

1. Raif S. [et al] Review of Alleged Reaction to Monosodium Glutamate and Outcome of a Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Study / Raif S. Geha, 3 Alexa Beiser, Clement Ren // J. Nutr.April 1, 2000 vol. 130 no. 4 1058

### 2. **Meldrum** Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology / **S. Brian**// Journal of Nutrition 2000; 130:1007S-1015S

3. Antonius M. Van Dongen Biology of the NMDA Receptor (Frontiers in Neuroscience) // Boca Raton: CRC, 2008.

4. M. Buchan **Do NMDA Antagonists Prevent Neuronal Injury? No. /** Buchan M.**//** Arch Neurol. 1992; 49 (4):420–421.

5. Саульская, Н.Б., Михайлова, М.О. Везикулярный и невезикулярный выброс глутамата в прилежащем ядре (N. Accumbens) при вынужденной смене стратегии поведения / Н.Б. Саульская, М. О Михайлова // Журнал высшей нервной деятельности, 2004, том 54, ‹ 4, с. 526–532

6. Olds J., Milner P. Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions of Rat Brain // Journal of Comparative and Physiological Psychology, (1954), 47, 419–427.

7. Hiroaki Wake [et al.] Control of Local Protein Synthesis and Initial Events in Myelination by Action Potentials / Hiroaki Wake, Philip R. Lee, R.D. Fields // ScienceDOI: 10.1126/science.1206998

8. Караваев Е.Н., Попова И.Ю., Кичигина В.Ф. Влияние глутамата на активность нейронов медиальной септальной области *in vitro* / Е.Н. Караваев, И.Ю. Попова, В.Ф. Кичигина // Фундаментальные Исследования №3 2005

9. Hirata A. [et al.] AMPA receptor-mediated slow neuronal death in the rat spinal cord induced by long-term blockade of glutamate transporters with THA. // Brain Res 1997; 771:37–44

10. Nikiforuk A. [et al] Effects of a Positive Allosteric Modulator of Group II Metabotropic Glutamate Receptors, LY487379, on Cognitive Flexibility and Impulsive-Like Responding in Rats // The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 335, No. 3

### 11. Sandeep T Patil [et al.] Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial // Nature Medicine 13, 1102–1107 (2007)

12. Olney J.W. Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus: an electron microscopic study. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1971; 30:75–90

13. Olney J.W. Excitotoxins: an overview. / Fuxe K. Roberts P. Schwarcz R. eds. Excitotoxins 1983:82–96 Macmillan Press London, UK.

14. Meldrum B. Amino acids as dietary excitotoxins: a contribution to understanding neurodegenerative disorders. // Brain Res. Rev. 1993; 18:293–314

15. Ullensvang K.[et al.]Differential developmental expression of the two rat brain glutamate transporter proteins GLAST and GLT. // Eur. J. Neurosci. 1997; 9:1646–1655

17. R. Walker, J.R. Lupien The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate // J. Nutr. 130: 1049S-1052S, 2000

16. Arees EA, Mayer J. Monosodium glutamate-induced brain lesions: electron microscopic examination. // Science 1970; 170:549–550

18. Effect of meal components on peripheral and portal plasma glutamate levels in young pigs administered large doses of monosodium-L-glutamate. // [Metabolism.](file:///D%3A%5C%D0%A1%D0%82%D0%A0%C2%B0%D0%A0%C2%B1%D0%A0%D1%95%D0%A1%E2%80%A1%D0%A0%C2%B0%D0%A1%D0%8F%5C%D0%A0%E2%80%9C%20%D0%A0%E2%80%BA%20%D0%A0%D0%88%20%D0%A0%D1%9E%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9A%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9E%5C6140617.htm) 1984 Jan; 33 (1):58–67.

19. [Farombi E.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Farombi%20EO%22%5BAuthor%5D)., [Onyema O.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Onyema%20OO%22%5BAuthor%5D). Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. / [Farombi E.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Farombi%20EO%22%5BAuthor%5D)., [Onyema O.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Onyema%20OO%22%5BAuthor%5D). // [Hum Exp Toxicol.](file:///D%3A%5C%D0%A1%D0%82%D0%A0%C2%B0%D0%A0%C2%B1%D0%A0%D1%95%D0%A1%E2%80%A1%D0%A0%C2%B0%D0%A1%D0%8F%5C%D0%A0%E2%80%9C%20%D0%A0%E2%80%BA%20%D0%A0%D0%88%20%D0%A0%D1%9E%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9A%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9E%5C16758767.htm) 2006 May; 25 (5):251–9.

20. [Onyema O.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Onyema%20OO%22%5BAuthor%5D). [et al.]. Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. / [Onyema O.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Onyema%20OO%22%5BAuthor%5D)., [Farombi E.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Farombi%20EO%22%5BAuthor%5D)., [Emerole G.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Emerole%20GO%22%5BAuthor%5D)., [Ukoha A.I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ukoha%20AI%22%5BAuthor%5D)., [Onyeze G.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Onyeze%20GO%22%5BAuthor%5D). // [Indian J Biochem Biophys.](file:///D%3A%5C%D0%A1%D0%82%D0%A0%C2%B0%D0%A0%C2%B1%D0%A0%D1%95%D0%A1%E2%80%A1%D0%A0%C2%B0%D0%A1%D0%8F%5C%D0%A0%E2%80%9C%20%D0%A0%E2%80%BA%20%D0%A0%D0%88%20%D0%A0%D1%9E%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9A%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9E%5C16955747.htm) 2006 Feb; 43 (1):20–4.

21. [Dawson R Jr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dawson%20R%20Jr%22%5BAuthor%5D). Developmental and sex-specific effects of low dose neonatal monosodium glutamate administration on mediobasal hypothalamic chemistry. // [Neuroendocrinology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513043) 1986; 42 (2):158–66.

22. Pizzi W.J., Barnhart J.E., Fanslow DJ. Monosodium glutamate administration to the newborn reduces reproductive ability in female and male mice. // Science 1977; 196:452–454.

23. Ohguro H. [Too Much MSG Could Cause Blindness](http://www.freerepublic.com/focus/f-news/776375/posts) // Experimental Eye Research, vol 75, p 307–315

24. Ka He [et al.] Association of Monosodium Glutamate Intake With Overweight in Chinese Adults: The INTERMAP Study // Obesity (2008) 16 8, 1875–1880. doi: 10.1038/oby.2008.274

25. [Shi Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Shi%20Z%22%5BAuthor%5D). [et al.] Monosodium glutamate is not associated with obesity or a greater prevalence of weight gain over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults. // [Br J Nutr.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370941) 2010 Aug; 104 (3):457–63. Epub 2010 Apr 7.

26. Beyreuther K [et al.] Consensus meeting: monosodium glutamate–an update. // Eur J Clin Nutr 2007; 61:304–313.

27. Freeman М. Reconsidering the effects of monosodium glutamate: A literature review Journal of the American Academy of Nurse Practitioners / М. Freeman // [Volume 18, Issue 10,](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jaan.2006.18.issue-10/issuetoc) pages 482–486, October 2006

28.Olney J.W. Excitotoxic food additives–relevance of animal studies to human safety. // Neurobehav Toxicol Teratol 1984; 6:455–462.

29. Umami and food palatability. // [J Nutr.](file:///D%3A%5C%D0%A1%D0%82%D0%A0%C2%B0%D0%A0%C2%B1%D0%A0%D1%95%D0%A1%E2%80%A1%D0%A0%C2%B0%D0%A1%D0%8F%5C%D0%A0%E2%80%9C%20%D0%A0%E2%80%BA%20%D0%A0%D0%88%20%D0%A0%D1%9E%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9A%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9E%5C10736353.htm) 2000 Apr; 130 (4S Suppl):921S-6S.

30. Physiological studies on umami taste. / K.  // [J Nutr.](file:///D%3A%5C%D0%A1%D0%82%D0%A0%C2%B0%D0%A0%C2%B1%D0%A0%D1%95%D0%A1%E2%80%A1%D0%A0%C2%B0%D0%A1%D0%8F%5C%D0%A0%E2%80%9C%20%D0%A0%E2%80%BA%20%D0%A0%D0%88%20%D0%A0%D1%9E%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9A%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9E%5C10736355.htm) 2000 Apr; 130 (4S Suppl):931S-4S.

31. Effects of monosodium glutamate on human food palatability. // [Ann N Y Acad Sci.](file:///D%3A%5C%D0%A1%D0%82%D0%A0%C2%B0%D0%A0%C2%B1%D0%A0%D1%95%D0%A1%E2%80%A1%D0%A0%C2%B0%D0%A1%D0%8F%5C%D0%A0%E2%80%9C%20%D0%A0%E2%80%BA%20%D0%A0%D0%88%20%D0%A0%D1%9E%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9A%20%D0%A0%D1%92%20%D0%A0%D1%9E%5C9929637.htm) 1998 Nov 30; 855:438–41.

32. M.J. Summers, S.F. Crowe Administration of glutamate following a reminder induces transient memory loss in day-old chicks / Summers M.J., Crowe S.F. // [Cognitive Brain Research](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=41415) No. 1 vol.3 1995 p. 1–8

33. Di LucaM. [et al.] NMDA receptor subunits are modified transcriptionally and post-translationally in the Animal models to investigate brain of streptozotocin-diabetic rats. // Diabetologia, 1999,42, 693–701

34. Biessels G.J. [et al.] Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. // Diabetes, 1996, 45 1259–1266

35. Sukhotina I.A. [et al.] Effects of mGlu1 receptor blockade on working memory, time estimation, and impulsivity in rats / I.A. Sukhotina, O.A. Dravolina, [Y. Novitskaya](http://www.springerlink.com/content/?Author=Yulia+Novitskaya), [E.E. Zvartau](http://www.springerlink.com/content/?Author=Edwin+E.+Zvartau), [W. Danysz](http://www.springerlink.com/content/?Author=Wojciech+Danysz), [A.Y. Bespalov](http://www.springerlink.com/content/?Author=Anton+Y.+Bespalov) // Psychopharmacology (Berl). 2008 Feb; 196 (2):211–20. Epub 2007 Oct 2.

36. [Dubovicky M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dubovicky%20M%22%5BAuthor%5D). [et al.] Changes of exploratory behaviour and its habituation in rats neonatally treated with monosodium glutamate / M. Dubovicky, D. [Tokarev](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Tokarev%20D%22%5BAuthor%5D) , I. [Skultetyova](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Skultetyova%20I%22%5BAuthor%5D) , D. [Jezova](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jezova%20D%22%5BAuthor%5D) // [Pharmacol Biochem Behav.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9130278) 1997 Apr; 56 (4):565–9.

37. [Kiss P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kiss%20P%22%5BAuthor%5D). [et al] Changes in open-field activity and novelty-seeking behavior in periadolescent rats neonatally treated with monosodium glutamate. / [Kiss P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kiss%20P%22%5BAuthor%5D), [Hauser D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hauser%20D%22%5BAuthor%5D), [Tamбs A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Tam%C3%A1s%20A%22%5BAuthor%5D) // [Neurotox Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967732) 2007 Sep; 12 (2):85–93.